



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

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGIA

**ASOCIACIÓN DE NIVEL DE FÓSFORO SÉRICO CON PERSISTENCIA DE
ANEMIA EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL DEL CENTRO
MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE.**

TESIS

**TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA
QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO:
ESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA**

**PRESENTA:
DRA. BARAJAS TOLEDO CINTYA**

**DIRECTORES DE TESIS:
JUVENAL TORRES PASTRANA
SERGIO HERNÁNDEZ ESTRADA**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



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

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGIA

**ASOCIACIÓN DE NIVEL DE FÓSFORO SÉRICO CON PERSISTENCIA DE
ANEMIA EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL DEL CENTRO
MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE.**

TESIS

**TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA
QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO:
ESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA**

**PRESENTA:
DRA. BARAJAS TOLEDO CINTYA**

**DIRECTORES DE TESIS:
JUVENAL TORRES PASTRANA
SERGIO HERNÁNDEZ ESTRADA**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX, 2019

ASOCIACIÓN DE NIVEL DE FÓSFORO SÉRICO CON PERSISTENCIA DE
ANEMIA EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE"

AUTOR DRA. BARAJAS TOLEDO CINTYA

Vo.Bo.



DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Vo.Bo.

DR. JUVENAL TORRES PASTRANA



PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGÍA

ASOCIACIÓN DE NIVEL DE FÓSFORO SÉRICO CON PERSISTENCIA DE ANEMIA EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE”



DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DR. JUVENAL TORRES PASTRANA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGÍA,
JEFE DE SERVICIO E INVESTIGADOR RESPONSABLE



DR. SERGIO HERNÁNDEZ ESTRADA
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE TRASPLANTE Y ASESOR DE TESIS



DR. JUAN ANTONIO SUÁREZ CUENCA
MÉDICO ADSCRITO A INVESTIGACIÓN CLÍNICA E INVESTIGADOR
ASOCIADO



DRA. CINTYA BARAJAS TOLEDO
MÉDICO RESIDENTE DE NEFROLOGÍA Y AUTOR

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo está dedicado a mis padres por su amor y apoyo incondicional en todo momento, a Daffne y Daniel por ser mi impulso para luchar, vivir y soñar, a mis abuelos, a Evelyn, Itzel y Paula.

A mis maestros:

Dr. Torres por sus enseñanzas, cariño y por permitirme lograr este sueño de ser Nefróloga.

Dra. Pérez Durán por ser un ejemplo a seguir y quien me inculco el amor a la Nefrología.

Dr. Sergio Hernández por la pasión, empeño y dedicación que muestra en su labor.

Dr. Cano por sus enseñanzas, paciencia y dedicación.

Así como mis adscritos Dra. Maldonado, Dra. López, Dra. Odette y Dr. Flores.

Dr. Suárez Cuenca por asesoramiento metodológico y estadístico.

A mis compañeros de generación David, Diana y Luis que en este andar se convirtieron en amigos. Así como a todos mis residentes de menor y mayor jerarquía, por ser un gran equipo. En especial a Miguel Alcalá.

A mis amigos: Lupita, Wendy, Daniela, Esperanza, Paola, Flor, Paulina, Fabián, Celia, Mariana, Pamela, Adrián y Rodrigo.

Al hospital, personal de todos los servicios y principalmente a mis pacientes.

Dondequiera que se ama el arte de la Medicina se ama también a la humanidad (Platón).

CONTENIDO

TÍTULO DEL PROYECTO	1
IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES	2
RESUMEN.....	3
ABREVIATURAS	4
MARCO TEÓRICO.....	5
INTRODUCCIÓN.....	5
ANTECEDENTES	51
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	54
JUSTIFICACIÓN.....	54
HIPÓTESIS	55
OBJETIVO GENERAL.....	55
OBJETIVOS PARTICULARES.....	56
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	56
• DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.....	56
• POBLACIÓN DE ESTUDIO	56
• UNIVERSO DE TRABAJO.....	56
• TIEMPO DE EJECUCIÓN.....	56
• ESQUEMA DE SELECCIÓN	56
• DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL	56
• DEFINICIÓN DEL GRUPO A INTERVENIR.....	57
• CRITERIOS DE INCLUSIÓN	57
• CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	57
• CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	57
• TIPO DE MUESTREO	57
• METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	57
• DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.....	58
• TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR	63
• PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	63
ASPECTOS ÉTICOS.....	64

CONSENTIMIENTO INFORMADO	64
CONFLICTO DE INTERESES	64
CONDICIONES DE BIOSEGURIDAD	64
RECURSOS	64
HUMANOS	64
MATERIALES	65
FINANCIEROS	65
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES PROGRAMADAS	65
RESULTADOS.....	65
DISCUSIÓN.....	73
CONCLUSIONES.....	78
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78
ANEXOS	89

TÍTULO DEL PROYECTO

ASOCIACIÓN DE NIVEL DE FÓSFORO SÉRICO CON PERSISTENCIA DE ANEMIA EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Cintya Barajas Toledo

Residente del tercer año en la especialidad de Nefrología

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Avenida Félix Cuevas No. 540, Colonia del Valle Delegación Benito Juárez CP:
03229

Juvenal Torres Pastrana

Jefe de servicio y adscrito del servicio de nefrología

Asesor.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Avenida Félix Cuevas No. 540, Colonia del Valle Delegación Benito Juárez CP:
03229

Sergio Hernández Estrada

Médico adscrito del servicio de nefrología y trasplante.

Asesor

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Avenida Félix Cuevas No. 540, Colonia del Valle Delegación Benito Juárez CP:
03229

Juan Antonio Suárez Cuenca

Médico adscrito a Investigación clínica

Co-investigador

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Avenida Félix Cuevas No. 540, Colonia del Valle Delegación Benito Juárez CP:
03229

RESUMEN

Los avances en inmunosupresión, han permitido mayor supervivencia del injerto renal y de los pacientes, con impacto en la calidad de vida, pese a ello la tasa de mortalidad cardiovascular sigue siendo elevada, en comparación con la población general. El trasplante renal (TR) es el tratamiento de elección para la enfermedad renal crónica (ERC), sin embargo pese a una restauración de la función renal, algunas complicaciones propias de la ERC están presentes previo al TR y persisten posterior a este, en gran parte debido a daño preexistente adquirido durante el desarrollo de la falla renal y al ser sometidos a diálisis durante un tiempo variable. Tal es el caso de la enfermedad mineral ósea (EMO) con persistencia del 40 al 80% y la anemia del 30 a 40%, contribuyendo al alto riesgo cardiovascular en la población pos-trasplantada de riñón. Estudios sugirieron una posible asociación de los componentes de EMO, entre ellos los niveles de fósforo sérico y hormona paratiroidea (PTH) con anemia pos-TR, definida como hemoglobina (Hb) < 13 g/dl de en hombres y < 12 g/dl en las mujeres. El Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE es el principal hospital de referencia de alta especialidad y el principal centro de trasplante de esta institución, hasta el momento se carece de un registro de la prevalencia pre y post- trasplante de anemia y EMO, dichas alteraciones propias de la ERC están presentes desde el periodo pre-trasplante, pudiendo ser identificados antes de la aparición de las manifestaciones clínicas y ser utilizados como marcadores de futuros episodios cardiovasculares. El presente estudio tratara de establecer la asociación entre el nivel de fósforo sérico con la persistencia de anemia en receptores de TR. **Materiales y métodos:** Estudio clínico, longitudinal y analítico, de enero del 2016 a diciembre del 2017, en receptores de TR estables durante los 3 meses pos- TR, todos ellos manifestaron su aprobación, se recopilaron paraclínicos a los 3 meses pre-TR, primer semana y 3 meses pos-TR. Se utilizó estadística descriptiva, variables cuantitativas se reportan en mediana y cuartiles, variables nominales en frecuencias y porcentajes. El análisis inferencial mediante Wilcoxon. Como medida de asociación se utilizó prueba de Chi- cuadrado de Pearson. El nivel de significancia se estableció en <0.05. Se utilizó programa estadístico SPSS 19. **Resultados:** Se incluyeron 47, 16 mujeres (34%) y 31 hombres (66%), edad 29 (25-46) años. Las principales causas de ERC: hipertensión arterial sistémica 11 (23.4%) y diabetes mellitus 6 (12.8%), años de ERC 60 (36-84), en diálisis peritoneal 22 (46.8%), hemodiálisis 23 (48.9%) y 2 (4.3%) tenían TR previo, TR de donador vivo relacionado 25(59.6%), no relacionado 8(17%) y finado 13(27.7%), riesgo inmunológico: bajo 22(12.8%), moderado 22 (46.8%) y alto 17(36.2%). Todos con triple inmunosupresión. Parámetros pre y pos-TR: creatinina 13.2 (10.2-16.9) vs 1.1 (0.9-1.3)mg/dl, calcio 9.1 (8.4-9.6) vs 9.8 (9.0-10) mg/dl, magnesio 2.5 (2.1-2.7) vs 1.7 (1.6-1.9) mg/dl, F 6.9 (5.1-8.2)vs 3.1 (2.4-3.7)mg/ dl, PTH pg/ml 305(171-64) vs 69 (46.3-128), Hb 10 (8-11) vs 13 (12-15) g/dl, hematocrito 31 (28.6-35.4)vs 40.7(37.8-46) % p <0.05. Se observa mayor uso de medicamentos para anemia y EMO en periodo pre-TR

que en pos-TR $p < 0.05$. Se reporta anemia pre y pos-TR [41 (78.8 %) vs 10 (21.3 %) $p < 0.05$]. El delta de fósforo pre y pos-TR fue 4.1 (1.6-5.2) mg/dl $p < 0.05$, un delta < 3.5 mg/dl, se asocian con anemia a los 3 meses pos-TR, con un RR=0.7 (95% IC = 0.5-1.0) $p < 0.05$. Aquellos pacientes con niveles de PTH > 150 pg/ml, tienen mayor riesgo de presentar anemia a los 3 meses pos-TR en relación a los que tienen PTH < 150 pg/ml, con un RR=0.3 (95% IC = 0.1-1.2) $p < 0.05$. **Conclusiones:** Algunos componentes pre-TR de EMO tal como fósforo y PTH elevados, pueden ejercer un efecto supresor sobre la eritropoyesis, asociándose con la persistencia de anemia pos-TR. Se necesitan estudios prospectivos a largo plazo y con mayor número de pacientes, con la finalidad de incidir sobre dos factores asociados a la mortalidad cardiovascular en pacientes post-TR.

ABREVIATURAS

APT: anemia pos-trasplante renal
CAC: calcificación de arterias coronarias
CV: calcificación vascular
DMO: densidad mineral ósea
ELPT: enfermedad linfoproliferativa del trasplante
EMO: enfermedad mineral ósea
EOA: enfermedad ósea adinámica
EPO: eritropoyetina
ERC: enfermedad renal crónica
ERCT: enfermedad renal crónica terminal
ESAs: agentes estimulantes de la eritropoyesis
FGF23: factor de crecimiento de fibroblastos 23
Hb: hemoglobina
Hto: hematocrito
HPTS: Hiperparatiroidismo secundario
PTH: hormona paratiroidea
Post-TR: posterior a trasplante renal
Pre-TR: previo a trasplante renal
TFG: tasa de filtrado glomerular

TR: trasplante renal

TSFR: tratamiento sustitutivo de función renal

MOM: metabolismo mineral óseo

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud a nivel mundial afectando del 5-10% de la población, es considerada como una enfermedad catastrófica, debido al número creciente de casos, altos costos de inversión, recursos limitados, altas tasas de morbilidad y mortalidad. [1] En México hasta el momento se carece de un registro de los pacientes con ERC, por lo que se desconoce el número preciso de pacientes en cualquiera de sus estadios, los grupos de edad y de sexo más afectados, así como el comportamiento propio de los programas. [2] Sin embargo, algunas estadísticas de la población derechohabiente del IMSS indican una prevalencia de ERCT en adultos superior a 1,000 por millón de derechohabientes, una incidencia de pacientes con ERC de 337 casos por millón de habitantes, alrededor de 52,000 pacientes en terapias sustitutivas. Los servicios de Salud en México son proporcionados por la seguridad social, de los cuales el 62.2% son atendidos en el Instituto Mexicano del seguro social (IMSS), el seguro popular al 15.1%, el Instituto de Seguridad y servicios sociales para los trabajadores del estado (ISSSTE) el 11.9%, sector privado 3.9%, hospitales militares 2% y otros 4.9% [3] [2]. Por otro lado, con base en datos provenientes de distintas fuentes, se estimó que en México 129 mil pacientes presentaban ERC terminal y que sólo alrededor de 60 mil recibían algún tipo de tratamiento. [4] Así mismo en el año 2013 se encontró una prevalencia del 31.3% de ERC en 9,169 participantes en poblaciones de alto riesgo para desarrollar ER C en comunidades urbanas y rurales en el estado de Jalisco. En el estudio KEEP, elaborado por la National Kidney Foundation en el 2008, encontró una prevalencia de enfermedad renal crónica del 22% en la Ciudad de México y un 33% en Jalisco; estas prevalencias no fueron significativamente diferentes a las de Estados Unidos (26%) por lo que se concluye que esta patología es un problema de salud mundial. [5] [6] La ERC se encuentra entre las 10 primeras causas de mortalidad general en el IMSS, ocupa la octava causa de defunción en el varón en edad productiva y la sexta en la mujer de 20 a 59 años, es resultante de diversas enfermedades crónico-degenerativas, entre las que destacan la diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica, lamentablemente con un desenlace fatal en corto tiempo de no ser tratada [7] Se estima que a nivel mundial existen actualmente 2 millones de personas con ERC y que en la presente década se requerirá más de un billón de dólares para su tratamiento, el cual representará un importante reto para los sistemas de salud en especial los de los países en desarrollo. [8] [9]

Las guías internacionales definen a la enfermedad renal crónica como la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud. Los criterios diagnósticos de ERC son los denominados marcadores de daño renal o la reducción del filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min/1,73 m². La duración mayor de tres meses de alguna de estas alteraciones podrá constatarse de forma prospectiva o bien inferirse de registros previos. [10]

Factores de riesgo cardiovascular y enfermedad renal crónica

La principal causa de mortalidad en el paciente con ERC es de tipo cardiovascular con un incremento del riesgo de hasta 20 veces el de la población general incluso en estadios iniciales, ya que tienen más probabilidad de morir por causa cardiovascular que de progresar a ERC con requerimiento de tratamiento sustitutivo de la función renal (TSFR). [1] Se calcula que en 2030 morirán cerca de 23,3 millones de personas por eventos cardiovasculares a nivel mundial [11]. El 80% de los pacientes con ERC presentan enfermedad ca asociada: hipertensión arterial (36%), cardiopatía isquémica (22-39%), fibrilación auricular (30%), valvulopatía (24%) e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (50-75% en estadios 3-4 de ERC). El riesgo cardiovascular que presentan los pacientes con ERC, se explica por la presencia de factores de riesgo clásicos y la superposición de factores específicos del estado urémico e inflamatorio; tales como elevación de presión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, sobrecarga hídrica, cambios hemodinámicos, anemia, aumento del estrés oxidativo, toxinas urémicas y una respuesta inflamatoria vascular. [12] En el estadio 5 se añaden otros factores relacionados con la diálisis o el TR que provocan un exceso de calcificación vascular (CV) a través de varios mecanismos tales como hipertrofia de ventrículo izquierdo, activación del sistema renina angiotensina, adipoquinas, inflamación, disfunción endotelial, estrés oxidativo, rigidez arterial y formación precoz de placas de ateroma. Estos mecanismos están presentes y pueden ser identificados antes de la aparición de las manifestaciones clínicas y deberían ser utilizados como marcadores de futuros episodios clínicos. [1][13]

La aterosclerosis y las CV son comunes entre los pacientes con ERC y parece progresar rápidamente en la población de diálisis, las cuales se han asociado con el aumento en la mortalidad cardiovascular. La gravedad de estas en pacientes con ERC es mayor en comparación con la población general de la misma edad, la cual se intensifica por la exposición prolongada a la retención fósforo, alta carga de calcio proveniente de la dieta, uso de quelantes de fósforo y de calcio de soluciones dializantes, presencia de uremia e inflamación. La CV es un proceso complejo, los principales factores como el trastorno del MOM y el medio urémico parecen ser contribuyentes a su desarrollo en la ERC. La fisiopatología de la calcificación vascular implica una transformación activa de las células de músculo liso vascular en células diferenciadas similares a osteoblastos esta transformación celular puede ser inducida por niveles altos de calcio y fósforo agravado por la reducción de los inhibidores de la calcificación que se produce en el entorno urémico y la falta de inhibidores de la calcificación tales como proteína de la matriz GLA, fetuina-A y pirofosfato en ERC puede acelerar aún más la CV en estos pacientes.

[14] [15] La prevalencia de calcificación de las arterias coronarias (CAC) en pacientes en diálisis oscila entre el 80% y el 90%, son un fuerte predictor de la mortalidad cardiovascular después del TR. [16]

TRASPLANTE RENAL EN MEXICO

La incidencia de ERC y paralelamente, el número de pacientes en TSFR está aumentando. En México existen cerca de 9 millones de personas con ERC y cerca de 130,000 se encuentran en TSFR, ya sea en diálisis o en hemodiálisis, cuyos costos relacionados pueden llegar a ser considerables en el largo plazo en comparación con TR, es por ello que se considera la terapia de reemplazo renal, ofrece una mejora significativa en la supervivencia y calidad de vida comparado con pacientes en diálisis por un menor costo. Los avances en inmunosupresión han mejorado enormemente los resultados corto plazo para evitar rechazo del aloinjerto, con una sobrevida del 95% en receptores de injerto de donante vivo y alrededor de 90% para donante fallecido. [17] De acuerdo al Centro Nacional De Trasplantes (CENATRA) en México el TR es el de mayor demanda, cada año se incrementa el número de pacientes en espera, para diciembre del 2007 existían 4 mil 584 pacientes en espera de un donador renal, cantidad que se incrementó en el 2015 a 12 mil 95, es decir, casi 3 veces más en menos de una década. México es uno de los países en donde más trasplantes se realizan, de hecho en el 2015 se rompió un récord histórico al trasplantar a cerca de 2 mil 770 pacientes. Sin embargo, a pesar del número de trasplantes realizados cada año, la cantidad de pacientes en espera de un riñón, continúa creciendo a ritmos acelerados, según el reporte de CENATRA, se realizaron un total de 46,492 trasplantes de riñón de 1963 a 2015 , 35,654 de donante vivo y 10,838 de donante fallecido, en el estado actual de receptores, donación y trasplante en México de 2017, reportan receptores en lista de espera para TR 13,254 pacientes, y en el 2017 se reportan 1499 pacientes con TR, con índices de sobrevida en pacientes con TR a los 5 años en el 85-90% de los casos y a los 10 años en el 70-80% de los casos. [18]

TRASTORNO MINERAL ÓSEO PRETRASPLANTE

Definición

Los trastornos del metabolismo mineral-óseo en la ERC previamente llamados colectivamente osteodistrofia renal, en el 2006 the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO, por sus siglas en inglés) coordinada por un grupo internacional de expertos propuso el nuevo concepto de una enfermedad sistémica, " ERC- trastorno mineral y trastorno óseo-mineral" (CKD-MBD: chronic kidney disease-mineral and bone disorder), haciendo referencia a todas las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extra esqueléticas que ocurren como consecuencia de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC secundarias a la pérdida progresiva de masa y función renal, postulando nuevas definiciones y un sistema de clasificación que describimos a continuación. Se manifiesta por una, o la combinación de las siguientes manifestaciones: [19]

- Anormalidades del calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D, klotho y factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23).
- Alteraciones del remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del esqueleto.
- Calcificaciones cardiovasculares o de otros tejidos blandos.

La hiperfosfatemia ($PO_4 > 6,1$ mg / dL), hipercalcemia ($Ca > 10$ mg / dL), y PTH elevada (> 60 pg / ml) son 3 factores de riesgo independientes para todas las causas de mortalidad cardiovascular. Así mismo un producto calcio-fósforo > 72 mg²/dL se asocia con un riesgo aumentado de 34% la mortalidad y calcificación metastásica. Este riesgo adicional aumenta en un 11% por cada 10 puntos de elevación del producto calcio-fósforo. [20] Estudios recientes han demostrado que estos trastornos óseos y minerales tienen dos dianas principales: el esqueleto y el sistema cardiovascular, existiendo una conexión estrecha entre ambas alteraciones contribuyen significativamente a la enfermedad cardiovascular asociada y a la alta mortalidad por medio de la calcificación vascular. La EMO-ERC se influye por otros procesos relacionados con la edad como la fragilidad ósea o la enfermedad arteriosclerótica, no puede considerarse asociados directamente a la ERC, pero coexisten con ella. Más aún, influyen sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los efectos de la ERC sobre sus órganos diana. [13]

Componentes de la Enfermedad Mineral Ósea

Hormona paratiroidea (PTH)

Es un polipéptido de 84 aminoácidos, secretada por las células principales de la glándula paratiroides en respuesta a la hipocalcemia e hiperfosfatemia, siendo el principal regulador del metabolismo del calcio, actúa principalmente en 2 órganos: el hueso y el riñón. Estimula los osteoclastos provocando resorción ósea, lo que resulta en un aumento sérico de la concentración de calcio y fósforo, así mismo estimula la actividad de la alfa-1 hidroxilasa en el riñón, resultando en aumento de la producción de 1,25 dihidroxivitamina D. También aumenta la reabsorción de calcio en el túbulo distal y disminuye la excreción de calcio. El efecto en el fósforo es el contrario, disminuye la reabsorción de éste en el túbulo proximal en un 85% en personas sanas, disminuye al 15% en pacientes con diálisis. Los niveles elevados de PTH producen hipercalcemia, hipofosfatemia, calcio y fósforo urinarios altos. El calcio tiene un efecto de retroalimentación negativa sobre las glándulas paratiroides a través de la detección por el receptor sensible a calcio. [21]

Vitamina D

Es sintetizada en la piel, pero también está presente en la dieta, la forma activa es 1,25 dihidroxivitamina D. Su acción principal es para aumentar la disponibilidad de calcio y fósforo. Aumenta la reabsorción intestinal de calcio y fósforo, aumentando sus niveles séricos, junto con la PTH, vitamina D es un factor requerido en el proceso de resorción ósea, aumenta la reabsorción de calcio y fósforo en túbulo proximal, la producción alterada de 1,25-dihidroxivitamina D, contribuye a la generación y mantenimiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con

ERC, el calcitriol suprime la proliferación celular de la glándula paratiroidea y la síntesis de PTH. [21]

Factor de crecimiento de fibroblastos-23 (FGF23)

Es una proteína secretada principalmente por los osteocitos y osteoblastos, con actividad fósforica, la cual desempeña un rol relevante y precoz en las CKD-MBD, se considera que es factor más importante para la regulación de la homeostasis del fósforo. A través del receptor Klotho que actúa principalmente en los riñones para aumentar el aclaramiento de fósforo. Inhibe la actividad de la alfa-1 hidroxilasa causando disminución de los niveles de 1,25 dihidroxivitamina D. La hiperfosfatemia es el estimulador directo para FGF-23. [21]

Fosfatasa alcalina (FA)

Es una enzima hidrolasa, encargada de la desfosforilación de grupos de fosfatos de nucleótidos, proteínas y alcaloides, con alta concentración en huesos, hígado, placenta, intestinos y riñón. La FA específica del hueso se mide en un ensayo inmunoradiométrico. Sus niveles elevados se deben generalmente a una función anormal del hígado, una elevada actividad ósea o metástasis óseas. La fosfatasa alcalina > 120 UI/L se han asociado con calcificación coronaria. [21]

Hiperparatiroidismo secundario (HPTS)

Es un proceso adaptativo que se desarrolla en respuesta al deterioro de la función renal, caracterizado por el incremento en los niveles de PTH, paralelo a la progresión de la ERC, debido a la deficiencia de 1-25 dihidroxicolecalciferol, desregulación de la homeostasis del calcio y fósforo, con incapacidad para la excreción de fosfatos, elevación de los niveles séricos de fosfato lo cual estimula hiperplasia paratiroidea e incrementa la síntesis de PTH y elevación de los niveles del FGF-23. (19) Es un trastorno sistémico de la EMO debido a ERC manifiesta por una o la combinación de: [21]

- Anomalías de calcio, fósforo, PTH, o metabolismo de la vitamina D.
- Anomalías en el recambio óseo, mineralización, volumen, crecimiento lineal o la fuerza
- Calcificación vascular o de otros tejidos blandos.

Fisiopatología de la Enfermedad Mineral Ósea

Las alteraciones de los parámetros bioquímicos ocurren progresivamente y en paralelo al deterioro de filtrado glomerular:

1. La disminución de la síntesis de calcitriol ocurre precozmente, siendo detectable en el estadio 3 de la ERC. La hiperfosfatemia ocurre en ERC 4 y 5, pero en estadios más tempranos de la ERC existe un aumento de la fracción de excreción de fósforo y un aumento de PTH, que constatan una sobrecarga corporal de fósforo.
2. La retención de fósforo y la deficiencia de vitamina D causan hipocalcemia por descenso de la absorción intestinal de calcio, formación de complejos calcio-fósforo y resistencia esquelética a la PTH.

3. El descenso de vitamina D y la retención de fósforo. aumentan directamente la síntesis y secreción de PTH, e inducen hiperplasia paratiroidea. Las dianas sobre las que actúa el calcio y la vitamina D son el receptor-sensor de calcio y el receptor citosólico de la vitamina D, respectivamente. El fósforo induce proliferación de células paratiroides y disminuyen la expresión de los receptores de calcio y vitamina D.
4. Producción de FGF23, que es estimulada, fundamentalmente por la retención de fósforo y por la acción de la vitamina D activa. El FGF23 se liga y activa al receptor 1 (FGFR1), que solamente es funcional si se expresa con la proteína transmembrana Klotho como complejo Klotho-FGF receptor. En ERC existe hipersecreción de FGF23 desde estadios tempranos de la enfermedad y refleja la retención de P. El exceso de FGF23 ayuda a excretar el exceso de fósforo y existe un marcado descenso de la reabsorción tubular de fósforo por debajo de los valores normales de 80-95%, pero también suprime la producción de 1,25(OH)D3 mecanismo por el cual se favorece el desarrollo del HPTS. Gracias al FGF23 y al aumento de la PTH no se aprecia hiperfosfatemia hasta que la TFG es < 20 ml/min. Las paratiroides tiene receptores de FGF23 y klotho, el FGF23 reduce la síntesis de PTH, este efecto no es capaz de prevenir el HPTS, entre otras razones porque la hiperplasia paratiroidea se asocia a una disminución de los receptores de FGF23 y de klotho. [22]
5. Reducción del número de receptores de vitamina D y del receptor sensor de calcio en la paratiroides, mayor resistencia al efecto de PTH en el hueso debido a una disminución de sus receptores.
 - Receptor de Vitamina D (VDR): La acción de la vitamina D sobre la PTH es mediada por este receptor citosólico. Con la progresión de la ERC el número de VDR decrece. El propio estado urémico posiblemente disminuya la estabilidad del mRNA VDR, resultando en una expresión reducida de la proteína VDR. El déficit de VDR produce resistencia a la acción de la vitamina D sobre la PTH. Por último, las glándulas hiperplasias, también tiene menos densidad de receptores VDR.
 - Receptor sensor de calcio (CaR): Situado en la superficie de las células paratiroides, detecta cambios mínimos en los niveles séricos de calcio. Cuando el nivel de calcio sérico desciende, no hay suficiente calcio unido a los receptores del calcio y deja de inhibirse la secreción de PTH. Su número decrece con la progresión de la ERC. Su déficit produce resistencia a la acción del calcio sobre la PTH. Las glándulas hiperplásica también tienen menos receptores de calcio. [23]

La consecuencia final de estas alteraciones es el aumento de la secreción y síntesis de PTH, así como una hiperplasia difusa paratiroidea. Cuando el estímulo de la hiperplasia es prolongado aparecen células paratiroides monoclonales dando lugar a una hiperplasia nodular, en estas zonas nodulares se ha demostrado una disminución marcada de los VDR y CaR. Cuando se alcanza esta situación, la producción de PTH se hace autónoma apareciendo con frecuencia hipercalcemia e hiperfosfatemia (hiperparatiroidismo terciario).

Los riñones mantienen el equilibrio mineral del cuerpo actuando conjuntamente con el hueso, las glándulas paratiroides, y el tracto digestivo. A medida que continúa la ERC, la excreción urinaria de fosfato disminuye, cuando los pacientes con ERC alcanzan la ERCT, los pacientes tienen que depender de la diálisis para excretar fosfato. La hiperfosfatemia no sólo causa HPTS, se asocia con riesgos cardiovasculares y de mortalidad por medio de la calcificación vascular. La gestión de la hiperfosfatemia, por lo tanto, es el reto más importante en el tratamiento de pre-trasplante de ERC-EOM. La patogénesis del HPTS es el resultado de una interrelación de múltiples factores que incluyen la retención intra y extracelular de fosfatos, la síntesis disminuida de calcitriol, la resistencia esquelética a la acción calcémica de la PTH y que en conjunto generan hipocalcemia. EL HPTS se genera cuando el organismo empieza a retener fósforo a consecuencia del deterioro de la función renal. Los niveles séricos de fósforo y el calcio se mantiene a través de la interacción de tres hormonas: la hormona paratiroidea (PTH), 1,25 (OH) 2D (calcitriol), el metabolito activo de la vitamina D, y fosfatoninas, de la que factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) es el mejor caracterizado. Estas hormonas actúan en tres principales órganos vitales: huesos, los riñones e intestino. [24]

Los trastornos de la EMO iniciales se observan en pacientes con TFG < 60 ml / min y son prácticamente constantes con TFG < 30 ml / min. Con el desarrollo progresivo de ERC, el cuerpo trata de mantener normales las concentraciones séricas de calcio y de fósforo con producción alterada de calcitriol, PTH, y FGF23. Eventualmente, esta respuesta compensatoria se vuelve incapaz de mantener la homeostasis mineral normal, lo que resulta en: alteración de los niveles séricos de calcio, fósforo, PTH, calcitriol, y FGF23, seguido de las perturbaciones en la remodelación ósea y la mineralización y finalmente la calcificación extra esquelética en los tejidos blandos y arterias, estos tres componentes de enfermedad renal crónica- enfermedad mineral ósea (ERC-EMO) se asocian con aumento del riesgo de fracturas, enfermedad cardiovascular y la mortalidad en la etapa 4 a pacientes con ERC. La hiperfosfatemia ($PO_4 > 6,1$ mg / dL), hipercalcemia ($Ca > 10$ mg / dL), y PTH elevada (> 60 pg / ml) son 3 factores de riesgo independientes para todas las causas de mortalidad cardiovascular. Así mismo un producto calcio-fósforo > 72 mg²/dL se asocia con un riesgo aumentado de 34% la mortalidad y calcificación metastásica. Este riesgo adicional aumenta en un 11% por cada 10 puntos de elevación del producto calcio-fósforo. [25]

Diagnóstico de la Enfermedad Mineral Ósea

En base a últimas Guías KDIGO, las siguientes recomendaciones simplificadas para estadios 3 a 5 de ERC, dado que es el área habitual de actuación del nefrólogo. No hay duda que Las determinaciones bioquímicas del calcio, fósforo y hormona paratiroidea juegan un papel fundamental en el diagnóstico de HPTS y necesitan una determinación periódica. Se recomienda monitorizar los valores séricos de calcio, fósforo, PTH y fosfatasa alcalina al iniciarse la ERC estadio 3. Es razonable en pacientes con ERC estadio 3–5, decidir la frecuencia del monitoreo de los valores séricos de calcio, fósforo y PTH en relación a la existencia y magnitud de estas anomalías, así como también en la velocidad de progresión de la ERC. La determinación de niveles de calcidiol es recomendable ya que informan sobre las

reservas de vitamina D nativa. Los niveles de calcitriol no son de utilidad. Otros marcadores del remodelado óseo no mejoran la información proporcionada por la PTH. La frecuencia de monitoreo se base según los estadios de la ERC se recomienda:

- Estadio 3: medición de calcio y fósforo sérico según a demanda, cada 6–12 meses, la PTH se debe tomar dependiendo de los valores basales y la progresión de la ERC, se recomienda 2 revisiones anuales ó a demanda.
- Estadio 4: Para calcio y fósforo sérico cada 3–6 meses, PTH cada 6–12 meses y vitamina D: 2 revisiones anuales ó a demanda.
- Estadio 5: Calcio y fósforo: revisión mensual siendo más frecuente al inicio de calcimiméticos ó análogos de vitamina D, PTH medición bimestral y la medición de vitamina D es controvertido, bimestral ó mensual. [25]

En los pacientes con ERC estadios 3–5 se sugiere que sean medidos los niveles de calcitriol y repetir dichas determinaciones de acuerdo a los niveles basales o las intervenciones terapéuticas. La deficiencia e insuficiencia de vitamina D debe ser corregida utilizando estrategias terapéuticas similares a las aceptadas para la población general. Su determinación puede ser más frecuente si los pacientes reciben activadores del receptor de Vitamina D (ARVD) o calcimiméticos y siempre deben adecuarse a sus circunstancias individuales (edad, precariedad clínica, beneficio potencial y capacidad de intervención, entre otros). Es razonable que en los pacientes con ERC recibiendo tratamiento para ERC–EMO, o en aquellos con trastornos bioquímicos identificados previamente, se incremente la frecuencia de las determinaciones para monitorizar la tendencia, la efectividad del tratamiento y los efectos secundarios. En los pacientes con ERC estadios 3–5 se recomienda que las decisiones terapéuticas sean efectuadas dependiendo de las tendencias o cambios en los valores y no en relación a los valores de un examen de laboratorio individual, debiendo tener que tomar en cuenta todas las evaluaciones de EMO-ERC. [25]

Parámetros bioquímicos recomendados

Los valores bioquímicos idóneos para enfermos con ERC también son objeto de controversia, más importante que tratar parámetros bioquímicos aislados, es manejar las tendencias de los valores bioquímicos sucesivos.

Vitamina D: Se establece valores 30 a 60 ng/mL, se denomina “insuficiencia” de a valores séricos de entre 15 y 30 ng/mL y como “deficiencia” a valores séricos menores a 15 ng/mL. En un reciente estudio poblacional se verifica que el rango más seguro de niveles de vitamina D en individuos mayores de 45 años es entre 20 y 36 ng/m y que por debajo y encima de este rango, se asocia con aumento de la mortalidad aumenta. Desconocemos aún si estos valores pueden extrapolarse a la población urémica, pero seguramente serán tenidos en cuenta en las futuras Guías.

Calcio: la tendencia actual es intentar el rango de normalidad o de referencia del laboratorio. La precisión de la calcemia aumenta corrigiendo para la albúmina sérica: añadir 0,8mg/dL por cada 1 mg que desciende la albumina por debajo de 4 mg/dL. [26]

Fósforo: Existen serias dificultades para alcanzar valores de fósforo normales, en los pacientes con ERC estadios 3 y 4, el nivel sérico de fósforo debe mantenerse igual o superior a 2,7 mg/dL y no más de 4,6 mg/dL, aunque todavía el umbral de 5,5 mg/dL persiste en las Guías clínicas. La asociación de hiperfosfatemia y mortalidad ha sido verificada tanto en pacientes con ERC terminal como en estudios poblacionales incluso con valores dentro del rango alto de la normalidad. [26]

El producto de calcio x fósforo: debe mantenerse <55 mg/dL. Esto se consigue mejor mediante el control de los niveles séricos de fósforo dentro del rango meta.

PTH: el rango de normalidad con el kit clásico Allegro (Nichols) medido con doble anticuerpo es de 10-65 pg/mL. Las guías KDIGO recomiendan para pacientes en diálisis un rango de 2-9 veces por encima del establecido como normal. A falta de información más precisa, proponen mantener 150-300 pg/mL como valores óptimos, valorar tendencias y evitar valores menores de 100 y mayores de 500 pg/mL. Magnesio: en todos los estadios < 3mg/dL y aluminio: en todos los estadios < 20 µg/L, óptimo < 5 µg/L. [26]

Técnicas de imagen.

El uso de técnicas de imagen para el estudio del hueso o del árbol cardiovascular, no tienen una periodicidad establecida, la periodicidad de estos estudios es orientativa, depende de la decisión clínica y debe individualizarse según criterio médico o de protocolo de inclusión en lista de espera de TR. La evaluación de las calcificaciones vasculares, la geometría y función cardíaca no tiene protocolos establecidos. Una propuesta sencilla para el seguimiento de las calcificaciones arteriales es la radiografía simple de columna lateral, manos y pelvis. Otros estudios de morfología y función cardiovascular quedan restringidos al ámbito experimental o de indicación clínica individualizada, se recomienda:

- Radiografía simple: para detección de calcificaciones vasculares, evaluación de riego o sospecha de fracturas vertebrales, se recomienda estudio basal.
- Densitometría ósea: no indicada de rutina.
- Biopsia ósea: indicada en pacientes sintomáticos con parámetros incongruentes, hipercalcemia no establecida, fracturas por estrés, previo a tratamiento con bifosfonatos.

Estudios para evolución de calcificaciones cardiovasculares:

- Ecocardiograma: proporciona información sobre la geometría ventricular y las calcificaciones valvulares.
- Ecografía carotídea: grosor del complejo íntima media carotídeo, información sobre calcificaciones valvulares.
- Velocidad de onda pulso: proporciona información en caso de rigidez arterial.
- TAC helicoidal, angio TAC y resonancia magnética: información sobre calcificaciones de árbol arterial y calcificaciones coronarias.

Estudio de imagen óseo de la EMO-ERC

Densitometría ósea: La absorciometría fotónica dual (DXA) es actualmente el método estándar para determinar la densidad mineral ósea. Esto se debe a que ofrece determinaciones precisas en sitios clínicamente importantes y con mínima radiación. Se determina habitualmente en cuello femoral y columna vertebral (proyecciones antero -posteriores y laterales), aunque no hay consenso definitivo. Proporciona información de cambios en el contenido mineral óseo, pero no del tipo de enfermedad ósea subyacente. Es de utilidad para el seguimiento de la masa ósea post-TR ó para el estudio de cambios de masa ósea en el mismo enfermo. Su valor como predictor del riesgo de fractura no está demostrado en la población en TSFR, por lo tanto no se debe de realizar este estudio de forma rutinaria, solo en los pacientes que tengan evidencia de TMO-ERC. [27]

Biopsia de hueso: La biopsia ósea de cresta iliaca con doble marcaje con tetraciclinas y el estudio histomorfométrico es el método diagnóstico más preciso para determinar el tipo la lesión ósea asociado a ERC (osteodistrofia renal), y el gold standar para estudiar el valor predictivo de otras técnicas diagnósticas menos invasivas. La aplicación de criterios histomorfométricos ha hecho posible uniformar las clasificaciones de osteodistrofia renal. Actualmente este término se aplica exclusivamente para definir las alteraciones morfológicas oses asociadas a la ERC, e incluye parámetros de remodelado óseo, tasa de mineralización y volumen óseo, cantidad de hueso por unidad de volumen de tejido óseo total. Es razonable realizar una biopsia ósea en pacientes con estadios 3 a 5 en situaciones es entre las cuales se incluyen: fractura o dolor óseo sin causa aparente, sospecha de enfermedad ósea asociada al aluminio, sospecha de osteomalacia, hipercalcemia o hipofosfatemia no explicada, antes de comenzar tratamiento con bifosfonatos y previo a paratiroidectomía. [27]

Tratamiento

La patogenia de la EMO es compleja y multifactorial, es por ello que el tratamiento debe ser encaminado a la limitación y reversión de los componentes anteriormente descritos. Sin duda alguna el fósforo es el una piedra angular para frenar la progresión de la EMO. Se considera que el primer objetivo es mantener o llevar los valores de calcio y fósforo dentro de rangos normales y a continuación normalizar los valores de PTH. Para ello se recomienda seguir los siguientes pasos: optimizar la dieta y la dosis de diálisis y establecer la concentración idónea de calcio en el líquido de diálisis. Garantizar niveles adecuados de vitamina D, uso de quelantes de fósforo, manejo de la PTH con calcimiméticos y agonistas de vitamina D en función de los niveles de calcio, fósforo y respuesta de la PTH. Por último tomar en cuenta otras consideraciones como paratiroidectomía, tratamiento de la calcifilaxis y calcinosis tumoral, manejo de la patología ósea. [28]

Manejo nutricional: El principal objetivo de la dieta es prevenir la excesiva carga de fósforo se recomienda que la dieta debe limitarse a los 800 a 1.000 mg / día (ajustado a las necesidades de proteína dietéticos) cuando los niveles plasmáticos de PTH intacta se elevan por encima del rango objetivo de la etapa de ERC. En estadios pre-diálisis, la restricción proteica en general, es suficiente para conseguir

una restricción razonable en la ingesta de fósforo, ya en diálisis se debe liberar más la dieta de proteínas para prevenir desnutrición catabólica secundaria al inicio de TSFR principalmente DP. Con las recomendaciones nutricionales para población en diálisis, se suelen requerir captosres del fósforo para el control de la hiperfosfatemia. La contribución relativa de los grupos de alimentos a la ingesta total de fósforo es la siguiente: Lácteos, huevos y carnes: 60%; cereales y legumbres: 20% (éstas de bajo valor biológico); vegetales y frutas: 10%, el 10% restante lo suelen constituir las bebidas alcohólicas y refrescos. Los conservantes pueden aumentar la ingesta de fósforo entre 0.5-1 gr/día. Como norma práctica hay que multiplicar la ingesta de proteínas en gramos por 12-16 para obtener la ingesta de fósforo. Los niveles de fósforo sérico deben ser monitorizados cada mes tras el inicio de la restricción dietética de fósforo. Si los niveles de fósforo o PTH no pueden ser controlados dentro del rango meta a pesar de la restricción dietética de fósforo, quelantes de fósforo deben ser prescritos. El consumo total de calcio elemental, esto incluyendo tanto la ingesta de calcio en la dieta a base de calcio y aglutinantes de fosfato, no debe exceder de 2.000 mg / día. Los pacientes cuyos niveles de calcio sérico total corregido están por debajo del límite inferior para el laboratorio utilizado <8,4 mg / dL, deben recibir terapia para aumentar los niveles séricos de calcio si hay síntomas clínicos de hipocalcemia, tales como parestesia, los signos de Chvostek y Trousseau, broncoespasmo, laringoespasmo, tetania, y / o convulsiones. [28]

Tratamiento del HPTS

El objetivo de la estrategia para la prevención y el tratamiento del HPTS, deberá ser iniciado al inicio de la etapa 3 TFG < 60 ml / min deberá estar encaminado a prevenir la hiperplasia de la glándula paratiroidea, alcanzar concentraciones óptimas de PTH, mantener concentraciones fisiológicas de fósforo, reducir la hiperfosfatemia y la patogénesis de la retención de fósforo, reducir la concentración de calcio a los niveles normales, restaurar la síntesis de vitamina D activa y prevenir la calcificación de tejidos blandos. Para optimizar los niveles de fósforo y calcio en suero (dentro de los rangos recomendados, dependiendo de la etapa de ERC), se puede lograr por la restricción dietética y el inicio de quelantes del fósforo (calcio acetato, sevelamer, o lantano). En estadios 3 y 4 de ERC, ergocalciferol debe ser considerado si el nivel de 25-hidroxivitamina D es <30 ng / mL. El control de la PTH y niveles de vitamina D mediante el uso de calcimiméticos y/o análogos de vitamina D. Si el calcio y los niveles de fósforo están cerca del límite superior del normal, entonces calcimiméticos deben ser considerados. Por otro lado, en los niveles de calcio más cerca el límite inferior de la normalidad, los análogos de la vitamina D serían una mejor opción. Las dosis de quelantes del fósforo, calcimiméticos, y análogos de la vitamina D se deben ajustar para alcanzar los valores propuestos por KDIGO. [28]

Quelantes de fósforo: son la base del tratamiento para el HPTS, estos agentes carecen de potencia y por lo general reducen los niveles séricos de fósforo sólo a expensas de grandes aumentos en la carga de calcio. Los compuestos a base de aluminio siguen siendo los aglutinantes más eficaces disponibles, sin embargo conllevan riesgos inherentes como enfermedad ósea inducida por aluminio,

osteomalacia, encefalopatía y anemia microcítica, se recomienda el uso de hidróxido < 4 semanas de aluminio solo en casos de fósforo >7,0 mg / dL.

Los quelantes de fósforo a base de calcio son eficaces en la reducción de los niveles séricos de fósforo y se pueden usar como terapia inicial. Las sales de calcio más comúnmente utilizados son el carbonato de calcio y acetato de calcio la cuales se unen al fósforo de la dieta y forman un precipitado no absorbible en el intestino. EL acetato de calcio contiene sólo 169 mg de calcio elemental versus 200 a 600 mg de carbonato de calcio y es dos veces más potente e induce menos hipercalcemia.

Clorhidrato de sevelamer es un quelantes no cálcico, polímero catiónico que se une al fósforo la dieta a través de intercambio de iones, presenta menor incidencia de hipercalcemia, induce de acidosis metabólica. Carbonato de sevelamer ha sustituido iones cloruro con un carbonato, tiene la misma eficacia que clorhidrato de sevelamer pero con menos acidosis metabólica y menos efectos gastrointestinales adversos. El carbonato de lantano es eficaz en la reducción de los niveles de fósforo en suero, se debe determinar, en particular con respecto a su posible acumulación en el hígado, riñón u otros órganos. Eficacia similar en el control de la hiperfosfatemia pero con menor incidencia de hipercalcemia y un mejor control de PTH. [28] Es razonable que la elección del tipo de quelante de fósforo tome en consideración el estadio de ERC, la presencia de otros componentes de ERC-EMO, los tratamientos concomitantes y los efectos adversos que estos quelantes puedan tener. En pacientes con ERC estadios 3-5 e hiperfosfatemia, se recomienda restringir las dosis de quelantes de fósforo a base de calcio y/o las dosis de calcitriol o análogos de la vitamina D cuando exista hipercalcemia persistente o recurrente. En pacientes con ERC estadios 3-5 e hiperfosfatemia se sugiere restringir las dosis de quelantes de fósforo que contengan calcio cuando existan calcificaciones arteriales y/o enfermedad ósea adinámica y/o valores de PTH persistentemente bajos. En pacientes con ERC estadios 3-5 se sugiere limitar la ingesta de fósforo en la dieta como parte del tratamiento de la hiperfosfatemia, tanto como medida única o combinada con otros tratamientos. [29]

Vitamina D y derivados: La suplementación con calcitriol es eficaz en suprimir los altos niveles de PTH, aumenta la absorción intestinal de calcio y fósforo, el aumento de sus niveles en sangre. Varias formas de vitamina D y sus derivados están disponibles en el mercado tal como la vitamina D2 (ergocalciferol) o la vitamina D nutricional, para ser activo, tiene que ser metabolizado en el hígado y los riñones. Los niveles bajos de 25-hidroxivitamina D, y no sólo de la forma activa (1,25 dihidroxivitamina D) pueden contribuir al desarrollo de HPTS, sólo está indicado en los pacientes con ERC estadios 3 y 4 si el nivel de 25-hidroxivitamina D es < 30 ng/mL. Análogos selectivos de vitamina D tienen más afinidad por el receptor renal más que el intestinal, causan menos hipercalcemia e hiperfosfatemia que calcitriol. Dos agentes están disponibles paricalcitol y doxercalciferol. [30]

La terapia para la hipocalcemia debe incluir sales de calcio, tales como el carbonato de calcio y / o esteroides de vitamina D. Si PTH sérica está por encima del rango meta para el estadio de la ERC, niveles de 25-hidroxivitamina D se medirá en la primer visita. Si es normal, repetir anualmente, si el nivel de suero de 25-

hidroxivitamina D es <30 ng/ml, la suplementación con vitamina D2 se deberá de iniciar, una vez iniciado el tratamiento con vitamina D: el uso de ergocalciferol debe ser integrado con calcio y fósforo séricos. Si los niveles séricos de calcio total corregido es superior a 10.2 mg / dL, suspender el tratamiento con ergocalciferol y todas las formas de terapia con vitamina D. Si el fósforo sérico es superior a $4,6$ mg / dL, añadir o aumentar la dosis de quelante de fosfato. Si la hiperfosfatemia persiste, suspender la terapia con vitamina D. Una vez que los pacientes están sustituidos de vitamina D, continuar la suplementación con vitamina D que contiene multivitamínicos, con revisión anual de los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, y la evaluación continua de calcio y fósforo total corregido cada 3 meses. [31]

Calcimiméticos: Son agonistas alostéricos del el CaR de las células principales de las glándulas paratiroideas, los cuales se unen a los receptores sensibles al calcio en una localización distinta a la del calcio, lo que aumenta la sensibilidad de la célula paratiroidea al calcio extracelular y frena la secreción y producción de PTH. Sus efectos secundarios incluyen síntomas gastrointestinales y la prolongación del intervalo QT, en su mayoría relacionados con hipocalcemia. El principal es el Cinacalcet es un agente calcimimético por vía oral de segunda generación, el cual reduce eficazmente los niveles séricos de PTH y corrige los niveles de fósforo y calcio séricos en pacientes con ERC en diálisis. Está indicada sólo en pacientes en diálisis con niveles de Ca $> 8,4$ mg / dL y PTH > 300 pg / mL y se puede utilizar en combinación con la vitamina D. [31] Los datos del estudio EVOLVE, en la población en diálisis, sugieren que no existe beneficio en la supervivencia ni reducción de fracturas en pacientes tratados con cinacalcet, por lo que la Asociación Europea Renal Europea-Diálisis y Trasplante Association (ERA-EDTA) establece que cinacalcet no debe ser utilizado en la etapa 5 de ERC si el objetivo específico es mejorar la supervivencia. [14]

Un estudio en pacientes en diálisis con histomorfometría ósea mostró una mejoría en la histología de los huesos después de 6-12 meses de tratamiento con cinacalcet. En receptores con HPTS durante el período de espera de TR, puede ser alternativa para la paratiroidectomía total o subtotal se prefiere en pacientes con HPTS severo asociado con hipercalcemia.

Paratiroidectomía: Esta recomendada sólo cuando ha fallado todo el tratamiento médico tras agotar todos los recursos farmacológicos así como la presencia de complicaciones graves del HPTS incluyendo: ruptura tendinosa, dolor óseo severo, anemia refractaria, prurito intratable, niveles de PTH > 800 pg / mL, HPTS con hipercalcemia resistente, calcifilaxis y PTH >500 pg/mL que no responden a calcimiméticos son indicaciones para el tratamiento quirúrgico. Se puede realizar por paratiroidectomía subtotal o total con autotrasplante en los músculos del antebrazo o del cuello, así como en el tejido subcutáneo del tórax o el abdomen. [32]

TRASPLANTE RENAL Y ENFERMEDAD MINERAL ÓSEA.

El TR es el tratamiento de elección para la ERCT, ya que revierten muchas de las complicaciones secundarias a la ERC, dentro de ellos los trastornos del MOM, los cuales están a menudo presentes desde antes del TR y persisten posterior a este, en gran parte debido a daño preexistente adquirido durante el desarrollo de la falla renal y al ser sometidos a diálisis durante un tiempo variable. Dichos trastornos de la EMO, conllevan al desarrollo de un espectro de anomalías esqueléticas conocida anteriormente como osteodistrofia renal que incluyen la disminución de la síntesis de calcitriol, hiperparatiroidismo secundario con hipocalcemia e hiperfosfatemia, acumulación de β 2-microglobulina y patología ósea, que incluye enfermedad de alto y bajo recambio óseo, osteomalacia y enfermedad mixta medular urémica. [16] [33]

Los avances en inmunosupresión han mejorado enormemente los resultados a corto plazo para evitar rechazo del aloinjerto. Lo cual ha permitido a la comunidad de trasplantes de prestar más atención a la gestión de los aspectos no inmunes, tal como la EMO, la cual se asocia con riesgo de enfermedad cardiovascular, fracturas y muerte. [34] Tras la restauración de la función renal, existe mejoría en los niveles de vitamina D, absorción de calcio intestinal, aclaramiento de fosfato y reducción de los niveles de PTH mostrando un beneficio para el hueso después del TR, mejorando la calidad de vida y prolongando la supervivencia, en este sentido se esperaría una corrección progresiva de enfermedad ósea renal establecida y revertir completamente las alteraciones del MOM, sin embargo la restauración de la función glomerular no siempre reverte la enfermedad ya que este puede responder a los efectos hormonales preexistentes de PTH y de FGF23, lo cual puede precipitar alteraciones de novó en el metabolismo mineral, incluyendo la hipercalcemia y hipofosfatemia, así como los nuevos trastornos óseos pueden surgir debido a factores tales como uso inmunosupresores, que pueden poner en peligro la función del injerto, aumentar riesgo de fractura y aumentar el riesgo cardiovascular. [34]

La mayoría de los datos existentes sugieren que el TR corrige sólo parcialmente ciertas alteraciones, sin embargo se carece de evidencia convincente de datos experimentales y clínicos publicados hasta el momento. Un obstáculo importante para la investigación de la EMO en receptores de TR, ha sido su impredecible evolución bioquímica y las influencias hormonales que regulan el metabolismo mineral y el recambio óseo de forma independiente. [14] [35] [34]

No hay duda de que el TR ofrece una segunda oportunidad de vida para los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. Sin embargo, mientras que la supervivencia general de los pacientes a largo plazo ha mejorado, aun preocupa la osteoporosis secundaria y las fracturas por fragilidad en periodo post-trasplante. La ERV pre-trasplante, largos años de diálisis, enfermedad, ósea renal preexistente, así como potenciales factores de riesgo tradicionales para la osteoporosis juegan un papel en la patogénesis de los problemas en los huesos después del trasplante, por otra parte la mayor parte de las opciones de tratamiento actuales para osteoporosis en pacientes con trasplante renal se han originado a partir de la gestión de mujeres postmenopáusicas y osteoporosis senil, por lo que deberán realizarse estudios prospectivos en búsqueda de las medidas de tratamiento para este tipo de población. Pocos estudios han estudiado este aspecto, la mayoría de los estudios solo en un tiempo post-trasplante breve y no lograron medir un panel completo de

metabolitos minerales. El esfuerzo por lograr la salud ósea óptima del el paciente trasplantado de riñón es sin duda un reto, en donde la colaboración entre expertos en osteoporosis y nefrólogos es vital para lograr este objetivo. [16] [33]

Definición

La EMO en el TR, es el término que engloba las alteraciones del metabolismo mineral, alteraciones óseas y extra óseas, que aparecen posterior al TR, manifestadas por:

- Anomalías del metabolismo del calcio, fósforo, PTH y vitamina D.
- Alteraciones del remodelado óseo, mineralización, volumen, estructura ó resistencia.
- Calcificaciones vasculares y de tejidos blandos.

El grado de función del injerto renal es un factor que contribuye directamente a las alteraciones del MOM del TR, la mayoría de los pacientes post- trasplantados presentan un TFG reducida, cerca del 70 % tienen TFG < 60 ml/min, y el 54 % están en un estadio 3. [36] Las alteraciones en la MOM en los receptores de TR, son muy comunes y ampliamente variables en su expresión clínica, desde alteraciones analíticas aisladas en el pos- TR inmediato como, por ejemplo, la hipofosfatemia, hasta cambios en la densidad y arquitectura ósea a medio y largo plazo provocando fracturas óseas, dicha expresión depende del grado y la severidad de la EMO previa a TR y de otros factores post-TR, tal como el tratamiento con inmunosupresores.

Las alteraciones del MOM post-trasplante más frecuentes son hipercalcemia; 50 % a los 3 meses y 15 % a los 2 años, hipofosfatemia 90% a los 4 meses, 40 % al año e hipomagnesemia del 40 % al año. [16] [34] Estos cambios se traducen en un incremento en las tasas de fracturas patológicas, dolores óseos en grados variables, desarrollo de calcificaciones vasculares aceleradas, condicionando morbilidad, mortalidad y repercusión en calidad de vida de paciente post- TR. [27] [37]

Factores etiopatogénicos de las alteraciones del metabolismo óseo mineral del trasplante renal

Las alteraciones del MOM después del TR es multifactorial, tras la restauración de la función renal normal se esperaría revertir completamente las alteraciones de MOM, sin embargo pese a un injerto funcional no siempre reverte la EMO, la mayoría de los datos existentes sugieren que el TR corrige sólo parcialmente ciertas alteraciones este puede ser secundario a los efectos hormonales pre-TR, tal como elevaciones persistentes de PTH y de FGF23, favoreciendo alteraciones de novó en el MOM, incluyendo hipercalcemia e hipofosfatemia, lo cual puede poner en peligro la vida del paciente, a esto se agregan factores post- TR como uso de inmunosupresores y el HPTS persistente, sin embargo se carece de evidencia convincente de datos experimentales y clínicos publicados hasta el momento. Un obstáculo importante para la investigación de la EMO en receptores de TR, ha sido su impredecible evolución bioquímica y las influencias hormonales que regulan el MOM y el recambio óseo de forma independiente. [33] [16] [34]

Posterior al TR, los productos nitrogenados acumulados y electrolitos se excretan, las hormonas reguladoras vuelven a niveles normales, sin embargo en cuanto a MOM, durante los primeros 3 meses el FGF-23 y PTH disminuyen rápidamente en asociación con un aumento en la producción de 1,25-dihidroxitamina D, se reanuda la excreción renal de fósforo y el calcio sérico vuelve a valores normales. El exceso de FGF-23 durante los primeros 3-12 resulta en la pérdida renal de fósforo de manera exagerada produciendo hipofosfatemia. [15] [35] [34]

Después de 1 año, los niveles de FGF-23 y fósforo sérico regresan a la normalidad pero HPTS persiste en algunos pacientes, con una prevalencia inmediatamente después del TR de hasta el 90%, después del primer año post- TR del 21 a 39% y después de 4 años trasplante 10%. [14]

Alteración de los marcadores de MOM posterior al trasplante renal

Calcio

El 40 % de los pacientes en pos-TR, muestra un descenso de los niveles plasmáticos de calcio, esto es debido a: un cese de los suplementos de vitamina D y de los quelantes cálcicos de fósforo, un aumento súbito en la excreción urinaria, el empleo de dosis altas de esteroides y el déficit de absorción intestinal posteriormente, se produce un incremento en los niveles de calcio sérico hasta niveles normales-altos. [14]

La hipercalcemia es secundaria al aumento de la reabsorción tubular de calcio en un riñón funcional, aumento de la absorción intestinal y aumento de la resorción ósea; todas ellas estimuladas por la PTH. Es la principal preocupación de la persistencia de HPTS, con una prevalencia entre 5-66%; 52% a los 3 meses y el 15% al año del TR, tiende a resolverse en la mayoría en los primeros 6-8 meses, se ha comprobado persiste un 42 % después del primer año post-TR, un 12 % entre el primer y el quinto año y en un 13 % en pacientes con más de cinco años pos-TR. El tiempo en hemodiálisis y los niveles de PTH pre-TR son factores que se han relacionado con la hipercalcemia persistente pos-TR. A nivel óseo, se ha asociado a enfermedad de alto y bajo remodelado, según si el hueso del paciente trasplantado es resistente a la PTH. [27]

Fósforo

Al contrario de lo que ocurre en la ERC, el periodo pos-TR se caracteriza por hipofosfatemia, en un riñón funcional a medida que se recupera la función los niveles acumulados de PTH y de FGF-23, provocan efecto fosfático, disminución de la reabsorción tubular de fósforo lo que lleva al agotamiento del fósforo. En más del 90 % persiste una media de cinco semanas pos-TR, 20 % en los primeros 4 meses y 40% al año. [15] [38] A medida que los niveles de PTH se van normalizando, los niveles de fósforo sérico aumentan de manera gradual, llegando a los límites normales dentro de los 12 meses, un 5 % de los pacientes persisten con hipofosfatemia un año después del TR. Algunos estudios recientes sugieren que la hipofosfatemia es a menudo independiente de la PTH, jugando un mayor

papel el FGF23 y posiblemente otras fosfatonas. La hipofosfatemia se relaciona con alteraciones en el remodelado óseo que incluyen descenso en la actividad osteoblástica que conduce a raquitismo y osteomalacia. [27] Por otro lado en la práctica clínica, la administración de suplementos orales de fosfato para corrección de la hipofosfatemia, se mantiene a menudo más allá de necesidades reales y dosis innecesariamente altas, pudiendo inducir osteomalacia e HPTS. [39]

La hiperfosfatemia en el TR es un trastorno tardío, se asocia con el grado de ERC y el nivel de HPTS pre- TR. La hiperfosfatemia estimula la secreción de FGF- 23 con su efecto fósforúrico, suprime la actividad de la enzima 1 α -hidroxilasa, contribuyendo a la disminución de la síntesis de calcitriol y la retención de fosfato también contribuye a HPTS persistente por estimulación directa de la transcripción del mRNA de pro- PTH. Aunque el control de la hiperfosfatemia es uno de los principales objetivos para el control de del MOM pre trasplante, este es a menudo difícil de conseguir y un número significativo de los pacientes tienen aumento de los niveles de fosfato sérico en el momento del TR. [40] Supinda et al. analizaron los factores asociados con el metabolismo del fósforo en los receptores de TR a largo plazo, incluyendo 229 receptores de TR, realizando mediciones de parámetros minerales de al menos 1 año después del TR; 46 sujetos normales y 202 pacientes con ERC con TFG similar, demostrando que a pesar de la reducción de la función del injerto, la mayoría de los receptores de TR, tuvieron menores niveles de fósforo sérico que sujetos normales, esto debido a la pérdida renal de fosfato, los niveles de FGF-23 eran comparables con sujetos normales, la PTH fue más elevada y el HPTS es más común entre los receptores de TR en comparación con los pacientes con ERC, concluyen que la pérdida renal de fósforo se continua en periodo post-TR regulado por PTH y FG23 a nivel del túbulo proximal, pero el HPTS persistente parece tener una mayor influencia. [15]

Hormona paratiroidea

El HPTS debido a ERC se corrige parcialmente durante el TR, se reportan tasas de HPTS persistente del de 80% durante el primer año, inmediatamente después del TR se produce un descenso en la PTH hasta un 50 % de sus valores basales, con mayor en descenso en los primeros tres meses post-TR. Sin embargo, un tercio de los pacientes permanece con niveles inadecuadamente elevados de PTH después de seis meses, más del 25 % al año y hasta un 20 % después de cinco años. El HPTS persistente puede deberse a hiperplasia monoclonal de la glándula paratiroides con una disminución relativamente lenta del tamaño total de la glándula paratiroidea, con consiguiente disminución de los receptores de calcio y de vitamina D en el tejido paratiroideo que incrementa la resistencia a los mecanismos de control de la PTH, se describe que existe una relación inversa entre los niveles de PTH y la TFG, varios factores se han relacionado a la persistencia del HPTS post-TR, como la severidad del HPT pre-TR que refleja el grado de autonomía de la glándula y el tiempo en diálisis previo al TR. También influye el grado de disfunción del injerto, los niveles bajos de vitamina D y el déficit de expresión de receptores de vitamina D, calcio y FGF23 en la paratiroides. [27] Estas observaciones sugieren que en pacientes renales con HPTS, que están en un

trasplante la lista de espera, el diagnóstico y tratamiento médico, incluso la cirugía deben considerarse. [16]

El HPTS persistente es un factor de riesgo para el aumento del recambio óseo, disminución de la densidad ósea, alta tasa de pérdida ósea y mayor riesgo de un retraso en la recuperación de la función renal. La mayoría de los estudios documentan un aumento del recambio óseo durante los primeros 5-6 meses post-TR, caracterizado por un aumento de PTH, fosfatasa alcalina y osteocalcina. Ya que la PTH estimula la función de los osteoblastos de manera activa esto puede dar lugar a una aparente normalidad de los marcadores séricos de la formación de hueso activo, aunque puede haber una disminución en la reserva total de los osteoblastos. La relación inversa entre los niveles de 25 (OH) D3 y PTH apunta a una regulación por retroalimentación, las concentraciones séricas de 1,25 (OH) 2 D3 generalmente se mantiene dentro de los límites normales. Las anomalías pre existentes a nivel histológico en los huesos por lo general no logran resolver el plazo de 2 años post-TR. Estudios recientes sugieren que los niveles séricos de PTH no pueden ser el único marcador válido de recambio óseo en los receptores de TR, se deben determinar nuevos marcadores séricos del metabolismo óseo, o bien definir nuevos valores de corte de la PTH en este tipo de pacientes. [39] Las concentraciones de PTH y fosfatasa alcalina específica del hueso, se encontraron significativamente menores en el grupo con enfermedad ósea adinámica (EOA), ya que la histomorfometría ósea muestra una disminución en masa osteoide, la superficie de osteoblastos y la prolongación de retraso en tiempo de mineralización. [14]

Torres et al. realizaron un meta-análisis de las determinaciones de los niveles de PTH en suero en diferentes intervalos de tiempo post- del TR, las concentraciones elevadas de PTH se encontraban tanto en recambio óseo bajo (enfermedad ósea adinámica) y alto (osteítis fibrosa). La vigilancia clínica para el HPTS persistente y la hipercalcemia no debe ser reservada exclusivamente a los individuos con niveles elevados de PTH pre-TR. [16]

Myles et al. en el 2016, mostraron los resultados de un estudio prospectivo multicéntrico que incluyó 246 receptores de TR en los Estados Unidos para investigar la evolución del MOM a desde el periodo pre-TR y durante el primer año post- TR con mediciones de niveles de PTH a los 3, 6, 9 y 12 meses, los grupos en base a valores de PTH pre-TR: niveles bajos > 65 pero menores de ≤ 300 pg/ml (112 receptores) y altos > 300 pg / ml (134 receptores). Reportando la prevalencia de HPTS persistente con PTH > 65 pg/ml del 89,5%, 86,8%, 83,1% y 86,2% respectivamente, entre los participantes que permanecieron sin tratamiento incluyendo cinacalcet, análogos de vitamina D ó paratiroidectomía. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre los grupos según los niveles de PTH y la tasa de HPTS persistente se mantuvo superior al 40%. La hipercalcemia alcanzó un máximo de 48% en la semana 8 en el grupo de PTH alta los cuales disminuyeron de manera constante al año. En cuanto a hipofosfatemia alcanzó su punto máximo en la semana 2 y luego disminuyó progresivamente al año. Los niveles de FGF23 disminuyeron rápidamente durante los primeros 3 meses post-TR en ambos grupos y se mantuvo a menos de 40 pg / ml a partir de entonces, tal

estudio concluye que el HPTS persistente es común después de un TR y que se deberán realizar nuevos estudios para determinar si el HPTS persistente influye en los resultados clínicos a largo plazo post-TR. [35]

Klotho-FGF-23

Los niveles elevados de FGF-23 en el pos- TR inmediato son la principal causa de hipofosfatemia, y también pueden justificar el déficit de vitamina D. En condiciones fisiológicas normales, el FGF-23 reduce la secreción de PTH, en la ERC la PTH permanece elevada pese a niveles altos de FGF-23, lo que indica una «resistencia» de las paratiroides al efecto de FGF-23, debido a una disminución de la expresión de Klotho y del receptor de FGF-23 en las glándulas paratiroides. [41] Estudios recientes muestran que en modelos animales con ERC en los que se bloquea la acción de FGF-23 se consigue reducir la PTH, aumento de los niveles de vitamina D, se corrige la hipocalcemia y se evita la osteoporosis, pero presentan hiperfosfatemia, calcificaciones vasculares aceleradas y una mortalidad precoz. Por otra parte, la importancia de FGF-23 y Klotho sobrepasa el campo del MOM, resultados prometedores en modelos animales muestran la capacidad de Klotho soluble como agente capaz de reducir la fibrosis renal mediante la inhibición del factor de crecimiento transformante beta 1(TGF-B1). El control y la prevención de la fibrosis tanto en el riñón nativo como en el injerto renal podría ser un campo de aplicación con enorme trascendencia clínica en el futuro. [42] Krajisnik et al. de 21 pacientes receptores de aloinjerto, describen la expresión de los receptores FGF23 Klotho y FGFR1, en 88 glándulas paratiroides hiperplásicas renal y su regulación. Los niveles de ARNm de Klotho y FGFR1 disminuyeron en paralelo con la pérdida de TFG y se relacionan con el estadio de la ERC. [43]

Vitamina D

Los factores predictores de niveles bajos de vitamina D en pacientes pos-TR son la terapia inmunosupresora, niveles elevados de PTH y del FGF23. Los pacientes pos-TR tienen la capacidad de sintetizar calcitriol, sin embargo en el período pos-TR precoz, pese a los altos niveles de PTH y de la hipofosfatemia (estímulos para la síntesis de 1,25OH-vitamina D), el déficit de calcitriol es prevalente comparado con sujetos sanos de la misma edad y sexo, esta no se normaliza hasta los 12 meses, lo cual podría estar condicionado por un déficit en los depósitos de calcidiol, disminución de la actividad de la 1 α -hidroxilasa ó reducción de en la expresión esta última por niveles elevados de FGF23. Un 50 % de los receptores de TR tienen insuficiencia de 25OH-vitamina D, la cual se ha explicado por una exposición solar reducida en estos pacientes debido a su riesgo de cáncer de piel. [44] [45]

El HPTS debido a la deficiencia de vitamina D se ha asociado con la pérdida ósea, algunos estudios reportan una correlación positiva entre el déficit de vitamina D y la DMO, esto se asocia con los polimorfismos del VDR, los cuales han sido reconocidos para influir en los niveles de PTH y la DMO en pacientes pos-TR. El mecanismo por el cual los polimorfismos de genes VDR afectan la función de la glándula paratiroidea no está claramente definido. Los informes existentes son contradictorios, algunos sugirieron que los pacientes con el genotipo BB del VDR

han disminuido la pérdida ósea, y otros estudios relacionan genotipo BB con los niveles de PTH más bajos y la protección de pérdida de masa ósea. [14]

Cambios óseos posterior al trasplante renal

La patología ósea en la ERC es una causa de morbilidad en los pacientes post-TR, cuyo curso depende de las anomalías persistentes tales como hipercalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia e HPTS, así como uso de esteroides. La principal alteración en el remodelado óseo post-TR es el descenso en la formación ósea y la mineralización a favor de la resorción ósea persistente, con distinta expresión histológica, tal como enfermedades óseas de alto remodelado, osteodistrofia renal mixta y de bajo remodelado incluidas la enfermedad adinámica y osteomalacia. [35] Los principales factores que influyen en MOM en los receptores de TR a largo plazo son HPTS persistente así como altas dosis de corticosteroides, los cuales se ha asociado con un aumento incidencia de fracturas. La pérdida de masa ósea es principalmente a expensas de hueso trabecular, con una tasa más alta durante el primer mes, disminuyendo después de 6-12 meses post- TR. [15] En cuanto a la terapia de inmunosupresión a base de esteroides, la cual es indispensable para reducir el riesgo de rechazo, es el factor de riesgo más importante para la pérdida ósea. No se ha establecido el rol de otros fármacos inmunosupresores. La persistencia de HPTS se asocia con osteoporosis 44%, EOA 11 %, necrosis espontánea en cabeza femoral, osteonecrosis y amiloidosis B2M 3 %. El recambio óseo y aumento en los niveles séricos de diversos marcadores del metabolismo óseo tales como tartrato inhibidor de fosfatasa alcalina 5 b (TRAP 5b) y telopéptido piridinio reticulado y cruzado, los cuales han demostrado correlación con la actividad de los osteoclastos y sirven como parámetros clínicos aceptables para la evaluación de la eficacia de terapias anti-resorción, aunque su utilidad como predictores de riesgo de fractura en lugar de las puntuaciones radiográficas aún queda por determinar. Las alteraciones óseas post-TR, se clasifican a los pacientes con ERC y post-TR en aquellos con DMO baja y los que tienen DMO normal. [14] [39]

Densidad mineral ósea baja: definido como una puntuación Z menor de -2.0, por debajo del rango esperado para la edad, reportada en el 45,6% de los pacientes post-TR. [14]

Osteoporosis: según la OMS se define como una puntuación en la absorciometría de energía dual (DXA) $<T-1,0$ -2.5 y osteopenia $T \leq -2.5$, definición aplicada a las mujeres blancas posmenopáusicas, actualmente no hay datos suficientes para extrapolar esto a la población con ERC. Se reporta del 30-35 % en los pacientes post-TR. [14] La pérdida de masa ósea desciende 1,6 % por mes, rápidamente en los primeros seis meses post-TR, del 6,8% durante el primer año, con una recuperación a partir de los 12-18 meses lo que puede estar en relación con la reducción de la dosis de esteroides. [39]

Fracturas: Es el resultado de enfermedad ósea más incapacitante post-TR. Se reportan fracturas osteoporóticas espontáneas en el 40% principalmente a los 2 años del TR. Este tipo pacientes tienen de 3 a 4 veces más riesgo que en la población general, los factores de riesgo general son edad avanzada, bajo peso, sexo femenino, raza blanca y diabetes. Los factores asociados al TR son el

trasplante conjunto de páncreas-riñón, incompatibilidad HLA y donante fallecido. Desde un punto de vista clínico se deben tomar en cuenta las anomalías preexistentes como factores de riesgo para fracturas en periodo post-TR tales como osteodistrofia renal, calcificaciones extraóseas, deformación ósea mecánica debido a osteomalacia e hipofosfatemia. La resistencia ósea refleja la integración de dos características: la densidad ósea y calidad ósea. La calidad ósea que no es medida por DXA de escaneo, es frecuentemente afectada en la ERC y por lo tanto en el TR. El Instituto Nacional de definición de la Salud de la osteoporosis, define calidad ósea como un trastorno esquelético caracterizado por resistencia ósea comprometida que predispone a un mayor riesgo de fractura. En contraste con el paciente con ERC, con osteopenia u osteoporosis, en el paciente con ERC y baja DMO, existe la posibilidad de que coexista con una gama de anomalías funcionales, alto recambio óseo como en el HPTS, con reducción de la actividad de remodelación ósea. Casi todos los ensayos de intervención sobre la salud ósea post-trasplante utilizan los cambios en la DMO se utilizan como una medida de resultado. Según KDIGO las directrices sobre la salud ósea post-trasplante sugieren que los pacientes sometidos a TR deben someterse a una evaluación de la DMO mediante DXA en los 3 meses post- trasplante. Esta recomendación se basa en datos que sugieren que la DMO es capaz de estratificar el riesgo de fractura en este tipo de pacientes, reportando que existe una disminución inicial de la DMO de hasta el 9% durante los primeros 18 meses post- trasplante y que mejora progresivamente a lo largo de los 10 primeros años del TR. [14] Los niveles séricos de PTH se toman como un predictor independiente de la DMO en el momento del TR. Algunos estudios también han encontrado una asociación entre los niveles de PTH y la pérdida del hueso post- trasplante. Esto sugiere que a pesar de TR con éxito teóricamente se debe abordar la etiopatogenia de la enfermedad ósea precedente a la ERC, ya que el antecedente de HPTS avanzado, puede resultar en consecuencias, minerales óseas que persisten hasta 1 año después del TR, destacando la importancia de tratar de optimizar el MOM incluso antes del TR. [14]

Ramsey-Goldman et al. reportan una incidencia de fractura en los receptores de TR hombres (25 y 64 años) 5 veces mayor que en población sana y en mujeres (18 y 64 años) experimentaron un mayor riesgo de fractura, de 18 a 34 veces que la encontrada en el población sana. La incidencia de fracturas post-TR es también mayor cuando se compara con la de los pacientes de diálisis. Ball y colaboradores informaron de que el riesgo relativo de fractura de cadera en pacientes con trasplante de riñón fue 1,34 veces mayor en comparación con la de los pacientes que recibieron diálisis. [33]

Enfermedad adinámica (EOA): es una entidad ósea diagnosticada por medio de histomorfometría ósea, las características histológicas del hueso urémico y las manifestaciones clínicas son altamente variables. Es una de las principales preocupaciones para la utilización de la terapia anti-resorción en ERC y poblaciones de diálisis ya que es el posible empeoramiento de EOA. En una revisión prospectiva de 20 pacientes post-TR el 60% tenían EOA a los 6 meses. [14]

Osteonecrosis espontánea de la cabeza del fémur: es una lesión osteonecrotica con vasculitis localizada al hueso, trombosis vascular y embolismo graso, se asocia a la administración crónica de corticosteroides, la prevalencia ha reducido del 15 de hasta el 4,8%, se diagnostica por medio de rayos X o resonancia magnética, el tratamiento es por medio de la descompresión quirúrgica temprana de la cabeza del fémur para evitar la congestión venosa y la endoprótesis de reemplazo. El uso de calcitriol, puede reducir sustancialmente el riesgo, ya que normaliza el metabolismo óseo, disminuye la pérdida de hueso en pacientes post-TR. [39]

Riesgo cardiovascular y EMO post- trasplante renal

Posterior a TR ocurren varios mecanismos tales como HVI, activación del sistema renina angiotensina, liberación de adipocinas, inflamación, disfunción endotelial, estrés oxidativo, rigidez arterial y formación precoz de placas de ateroma, así como la presencia de CV del 25-50 %, CAC hasta en el 65 %, pese a que TR reduce la incidencia de CAC a tasas similares a las de la población general y enlentece su progresión con respecto a los sujetos que permanecen en HD es frecuente que exista progresión de CAC en relación con el HPT post-TR. [27]. [12] [13]

La prevalencia CAC en pacientes en diálisis oscila entre el 80% y el 90% y son un fuerte predictor de la mortalidad cardiovascular después del TR. [16] Estudios prospectivos sobre la progresión de CAC en post-trasplante han sido contradictorios, un estudio que evaluó la CV en el momento del TR se encontró la presencia de CAC en el 65%, después de 1-2 años post-trasplante se reveló una estabilización de la CV en la mayoría de los pacientes, sin embargo en el período de seguimiento más largo de 4 años, se observó progresión global. Una revisión reciente que resume 13 estudios publicados sobre la CAC y calificación de la aorta abdominal en TR concluyó que los receptores CAC se enlentece, pero no se detiene después TR. [14]

La presencia de CV en los pacientes que permanecieron en diálisis durante más de 2 años, previo al TR el grado de CV es más pronunciado y en el periodo post-trasplante, existe empeoramiento de la CV. Una revisión de 13 estudios sobre la CV en los receptores de TR encontró que las CAC continuó progresando a lentamente después del TR, la mejora significativa del HPTS después del TR retarda la progresión de CAC y adecuados niveles de 25 - OH - D fue un determinante independiente de la progresión CAC. Las alteraciones del MOM provocan cambios celulares dentro de la pared vascular probable irreversibles. [16]

Supervivencia del injerto y del paciente con EMO

El hiperparatiroidismo, hipercalcemia e hiperfosfatemia se han relacionado con calcificación del injerto, con impacto negativo sobre la supervivencia del injerto. La hipercalcemia post-TR se asocia con vasoconstricción y depósitos túbulo-intersticiales, el FGF23 ha mostrado un valor predictivo negativo en estudios de prevalencia realizados sobre TR, una PTH elevada esta asociados a mala función del injerto, las alteraciones del fósforo pre-y post- TR se han asociado con anemia y con una peor supervivencia del injerto y de los pacientes post-TR. La masa ósea baja pre-trasplante también se ha asociado con un incremento de la mortalidad post-

TR, como las fracturas que requieren hospitalización, que conllevan un riesgo mayor de mortalidad del paciente. [25] [27]

DIAGNÓSTICO

Las recomendaciones diagnósticas de la EMO post-TR se fundamentan en las Guías de práctica clínica KDIGO sobre el cuidado del receptor de trasplante renal, fundamentalmente centradas en la EMO de la ERC. Los pacientes post-trasplantados renales pueden ser clasificados en tres categorías con respecto al HPTS:

- Pacientes que no presentan HPTS persistente con/sin alteraciones de la PTH, que se resuelven en los tres primeros meses post-TR
- Pacientes con HPTS persistente debido a una involución retrasada de las glándulas paratiroides hiperplásicas.
- Pacientes con HPT terciario por expansión monoclonal de la glándula paratiroides previa al TR.

Son varias las herramientas diagnósticas que podemos usar para identificar las alteraciones del metabolismo óseo mineral de los pacientes con TR.

Prevención y tratamiento de la pérdida de masa ósea

Las medidas preventivas para la osteoporosis en la población general también se aplican a los receptores del TR. Esto incluye dejar de fumar, reducir el consumo de alcohol, disminución de peso y ejercicio. Ninguna opción de tratamiento extra se ha propuesto para los problemas en la enfermedad ósea post-TR. El tratamiento tiene que ser individualizado en función de cada paciente, su nivel de la función renal pre-existente, el riesgo de fracturas y riesgo de rechazo. [14] El tratamiento específico de la enfermedad ósea post-TR incluye la administración de suplementos de calcio a través de carbonato de calcio, análogos de la vitamina D, antirresortivos como bisfosfonatos, la administración intravenosa repetida de 0,5 pamidronato mg/kg inmediatamente después TR y 4 semanas más tarde condujo a una significativa reducción de la pérdida ósea en el cuello femoral y vértebras lumbares durante un período de 12 meses. [39]

Ahorro y retiro de esteroides

En la práctica clínica, algunos pacientes no se benefician si todos los días reciben dosis tan bajas como 2.5 a 7.5 mg de prednisona, mientras que al día 7,5 mg al día inducirá definitivamente osteoporosis en la mayoría de los pacientes. Existe una relación inversa entre dosis acumulativa de esteroides y la disminución de la masa ósea, demostrado por Monier-Faugere y colaboradores. Se han propuesto las siguientes medidas preventivas para reducir el riesgo de fracturas: uso de bajas dosis de corticosteroides en pacientes con enfermedad renal terminal en espera del trasplante, 30 minutos de actividad física vigorosa o fisioterapia diaria, la identificación y el tratamiento de los factores de riesgo para la osteoporosis, evitar alcohol o nicotina, terapia de reemplazo hormonal en mujeres post-menopáusicas. [39]

El uso de esteroides en dosis bajas o de abstinencia en el trasplante renal en un intento de evitar los posibles efectos deletéreos de los esteroides sobre la salud ósea han atraído una atención significativa. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, los datos que atañen a esta modalidad es controversial. Aunque se ha informado algún efecto beneficioso sobre la DMO de columna lumbar, los datos de fractura limita a los estudios de observación y esto también ha mostrado conflicto en los resultados. Una base de datos de registro de Estados Unidos de pacientes de trasplante renal seguidos durante 3.9 años mostraron que la retirada de esteroides se asoció con una disminución del riesgo fractura del 31. Sin embargo, en otro estudio observacional que incluyó receptores de riñón, hígado y páncreas ocurrido una alta tasa de fractura a pesar de la exposición de esteroides mínima. [14]

La vitamina D y sus derivados: Los análogos como la vitamina D activada han demostrado mejorar la densidad mineral ósea en pacientes trasplantados, pero no se reportan datos relacionados con disminución de riesgo de fracturas son datos de fractura. Un meta-análisis de Cochrane sugiere que la suplementación de vitamina D en pacientes con trasplante renal mejoró la densidad mineral ósea en el cuello femoral con una tendencia hacia una mayor DMO en la columna lumbar. Las dosis bajas de vitamina D3 y la sustitución de calcio por un año demostró una reducción de pérdida ósea en la columna lumbar, cuello del fémur, en el periodo post-trasplante renal. Un estudio aleatorizado mostro el beneficio de uso las formas activadas de vitamina D tales como el paracalcitol también se han demostrado mejorar la BMD en el post-TR. El beneficio se postula que estar relacionado a la eliminación efectiva del alto recambio en la enfermedad causada por hiperparatiroidismo secundario. [14] [39]

El uso de análogos o vitamina D con o sin bisfosfonato es eficaz en la prevención de la pérdida temprana ósea post- trasplante. El régimen de retirada de esteroide también es beneficioso en la conservación de la masa ósea en largo plazo. [34]

Bifosfonatos: Múltiples ensayos han demostrado mejoría de la densidad mineral ósea, también pueden ser útiles sintomáticamente por la reducción del dolor de hueso osteoporótico. Los bifosfonatos suprimen la función de los osteoclastos y restaurar el acoplamiento de hueso. Un meta análisis de Cochrane en 2009 mostró que los bifosfonatos mejoro la densidad mineral ósea en columna lumbar y cuello femoral sin afectar el nivel de creatinina sérica en pacientes con trasplante renal. A partir de ello se han realizado más ensayos relacionados con el cambio en la DMO. Sin embargo no han demostrado resultados en cuanto al riesgo de fractura. En 6 ensayos Cochrane fue incapaz de demostrar reducción de la fractura con el uso de bisfosfonatos en el trasplante renal. Como se mencionó anteriormente, el bajo recambio óseo es frecuente en pacientes trasplantados por lo tanto, también existe un riesgo teórico de empeoramiento ABD al tratamiento con bisfosfonatos. [14] [39]

Anticuerpo para el receptor activador nuclear factor de ligando KB

El denosumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano para RANKL que inhibe la actividad de los osteoclastos. Se ha utilizado con éxito en el tratamiento de osteoporosis, este se elimina por el hígado, por lo tanto esto elimina la

preocupación de la acumulación del fármaco en insuficiencia renal a diferencia de los bisfosfonatos. El análisis LIBERTAD evaluó la reducción de la fractura de con denosumab es eficaz y seguro en pacientes hasta el estadio 4 de la ERC. Sin embargo, estudios en pacientes en diálisis se han limitado debido a graves acontecimientos de hipocalcemia, que puede ser similar al fenómeno de hueso hambriento después de la paratiroidectomía. Se carece de información acerca del efecto de denosumab en cuanto a disminución de BMD o fractura [14]

Calcimiméticos en post-trasplante renal

El uso de cinacalcet en pacientes pos trasplantados ha sido descrito principalmente en pacientes con HPTS e hipercalcemia secundaria. Son una terapia alternativa para la paratiroidectomía. [15] [35] Torregrosa y colaboradores en el estudio multicéntrico, retrospectivo CINAREN, incluyó 32 receptores de TR con HPTS, PTHi > 120 pg/ml) y niveles de calcio normales, iniciaron cinacalcet con mediana de 16 meses post- TR (dosis mediana de 30 mg/día). Los niveles de PTHi disminuyeron desde una mediana de 364 (220, 531) pg/ml al inicio del estudio a 187 (98, 320) a los 6 meses (reducción del 48,6 %, p = 0,001) y a 145 (91, 195) a los 12 meses (reducción del 60,2 %, p = 0,001), sin cambios en los niveles de calcio y fósforo (p = 0,214 y p = 0,216, respectivamente). No se observaron cambios en la función renal ni en los niveles de fármacos anticalcineurínicos. El 3,1 % de los pacientes interrumpió cinacalcet debido a intolerancia, y el 6,2 %, debido a falta de eficacia. Concluyendo que en pacientes con HPTS normocalcémico tras el TR, cinacalcet mejora el control de los valores séricos de PTH sin provocar cambios en el calcio o fósforo ni en la función renal.[47]

Gómez Marqués et. Al. evaluarón en un estudio multicéntrico, retrospectivo, el efecto a largo plazo de cinacalcet y HPTS PTHi > 120 pg/ml normocalcémico en 32 pacientes con TR, durante 1 año. El tratamiento con cinacalcet se inició una mediana de 16 meses después del TR (dosis mediana de 30 mg/día). Los niveles de PTHi disminuyeron desde una mediana (P25, P75) de 364 (220, 531) pg/ml al inicio del estudio a 187 (98, 320) a los 6 meses (reducción del 48,6 %, p = 0,001) y a 145 (91, 195) a los 12 meses (reducción del 60,2 %, p = 0,001), sin cambios en los niveles de calcio y fósforo (p = 0,214 y p = 0,216, respectivamente). No se observaron cambios en la función renal ni en los niveles de fármacos anticalcineurínicos. El 3,1 % de los pacientes interrumpió cinacalcet debido a intolerancia, y el 6,2 %, debido a falta de eficacia. Notablemente, más de dos tercios de los pacientes mostraron una buena respuesta al cinacalcet en términos de reducción de la PTHi y casi un tercio se mantuvieron dentro de los objetivos de control establecidos por las recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología. Estos resultados son muy diferentes de los observados en los pacientes con hiperparatiroidismo terciario e hipercalcemia en los que se logra controlar la calcemia con un efecto muy moderado sobre los valores séricos de PTH. Concluyendo que cinacalcet mejora el control de los valores séricos de PTH sin provocar cambios en la calcemia o fosfatemia ni en la función renal con buena tolerabilidad. [48]

Otros autores reportan una reducción sostenida de los niveles de PTH de aproximadamente el 50 % a los 6 meses tras el inicio del tratamiento. Un ensayo aleatorizado de control, diseñado para el tratamiento de la hipercalcemia en pacientes con TR con HPTS mostró que 78,9% de los pacientes tratados con cinacalcet eran capaces de lograr nivel sérico de calcio de $<2,55$ mmol / L en comparación con 3,5% de los pacientes en el grupo de placebo, a pesar de éxito en la reducción de la PTH y el calcio en suero, no hubo cambios en el cambio en la DMO en la columna lumbar ni en cuello femoral, sin embargo un estudio de pacientes pos-TR mostro resultados prometedores en la reducción de calcio en el suero, PTH y mejorar fosfatasa alcalina específica del hueso. Este efecto moderado sobre la calcemia y nulo sobre la fosfatemia no se observa en pacientes con HPTS en ERC sin diálisis, en los que se suele observar una significativa reducción en los valores séricos de calcio y un incremento significativo en los de fósforo. Probablemente diversos factores pueden influir en ello, entre los que podríamos destacar que los valores séricos de PTH son inferiores en los pacientes con TR y sobre todo que se trata de pacientes con HPT terciario y, por lo tanto, más resistentes al tratamiento con cinacalcet. [49]

Paratiroidectomía

Ha sido el tratamiento de elección para la persistencia hiperparatiroidismo. La frecuencia estimada de paratiroidectomía después de un trasplante renal es del 5%, sin embargo, este tipo de cirugía tiene riesgos, incluyendo un posible deterioro de la función del injerto en hasta 20% de los pacientes debido a la hipocalcemia crónica, pudiéndose controlar con el uso de agentes calciomiméticos para evitar este problema. En poblaciones de diálisis y en trasplante, mejora la densidad mineral ósea, corrige las anomalías bioquímicas prevalentes en hiperparatiroidismo persistente. Se han realizado estudios sobre la reducción de la fractura con paratiroidectomía en pacientes trasplantados, aunque la preocupación del empeoramiento potencial de ABD. Varios informes de casos que sugieren posibles impacto negativo en la funcional renal del aloinjerto en periodo post- TR. [14] [39]

Teriparatide

Es una PTH (1-34) humana recombinante, agente anabólico con un fuerte efecto sobre el hueso, estimula la función de los osteoblastos y formación de nuevo hueso con el aumento de la DMO y previne las fracturas en las mujeres posmenopáusicas. Neer y colaboradores estudiaron los efectos de PTH (1-34) y en el riesgo de fractura y la DMO en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, se administró teriparatide de 20 a 40 mg al día, más calcio y vitamina D, demostrando una reducción del riesgo de fracturas vertebral y no vertebrales, aumento de la DMO en mujeres postmenopáusicas y mujeres con osteoporosis que reciben glucocorticoides. Sorbello y colaboradores demostraron que el tratamiento con PTH humana recombinante (1-34) 20 mg diario suplementado con 1 g de calcio y 800 UI de vitamina D aumenta la densidad ósea y disminuyó el riesgo de nueva fractura en pacientes de sexo femenino mayores con osteoporosis grave. [39] Teriparatida también puede ser una opción terapéutica para el tratamiento de la enfermedad ósea en pacientes con TR con trastornos de baja DMO. Un pequeño estudio en 26

pacientes con TR tratados 1 mes de teriparatida no mostró ningún beneficio de usar teriparatida en comparación con placebo. Sin embargo, no existen estudios prospectivos que incluyan una muestra representativa del uso de este agente en enfermedad ósea post-TR. [16] [33]

ANEMIA Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Anemia pre-trasplante

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, anemia se define como una concentración de hemoglobina (Hb) por debajo de 13g/dL en hombres adultos y mujeres postmenopáusicas, y una hemoglobina por debajo de 12g/dL en mujeres pre menopáusicas. La anemia es una complicación común entre los pacientes con ERC, es frecuente en todos los estadios, sin embargo, es más pronunciada en etapas avanzadas, precisando tratamiento en muchos casos desde los estadios 3 y 4. Una vez que se inicia el TSRF, la anemia se agrava, siendo habitual que el 85-90% de los pacientes precisen tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESAs). La presencia de anemia causa síntomas incapacitantes tal como debilidad, fatiga, letargia, alteraciones del sueño, anorexia, disminución de las capacidad cognitiva y mental. [50]

La anemia en la ERC suele ser de tipo normocítico y normocrómico, con un recuento normal de reticulócitos, multifactorial destacando déficit de eritropoyetina (EPO), inflamación crónica, estado urémico, estrés oxidativo, disfunción endotelial, deficiencia de cofactores, malnutrición, síndrome de desgaste proteico energético, déficit de hierro, ácido fólico, vitamina B12, vitamina C, carnitina, pérdidas sanguíneas, hemólisis, infecciones, diálisis inadecuada, HPTS, uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores del receptor tipo 1 de angiotensina II (ARA-II), anticuerpos anti-eritropoyetina, polimorfismos genéticos y del receptor de EPO. [50]

Eritropoyetina

La causa principal de la anemia asociada a la ERC es la producción inadecuada de eritropoyetina (EPO), la cual es una hormona tipo glicoproteína, con un peso molecular de 30.400 Daltons, producida por las células intersticiales peri tubulares, en respuesta a la hipoxia, estimulando eritropoyesis mediante maduración del eritrocito en la médula ósea. [51] Se cree que la EPO podría tener efectos reno protectores tal como; apoptosis reducida, aumento de la regeneración tubular, disminución de la actividad de las caspasas y disminución de la fibrosis intersticial, esto a partir de modelos animales con de lesión renal isquémica y nefrotóxica. [52]

Al ser el riñón es el único recurso para la síntesis de EPO en adultos, la reducción progresiva de la masa y/o función renal en la ERC resulta en impedimento para la producción de EPO que empeora conforme progresa la ERC conllevando anemia, aunque los niveles séricos de esta hormona son similares a los de la población general, están desproporcionadamente bajos para el nivel de Hb que presentan. [51]

Hierro

Proveer suficientes niveles de hierro es un prerrequisito para asegurar respuestas adecuadas de los agentes estimulantes de la eritropoyesis. La deficiencia de hierro puede ser absoluta asociada al incremento en la demanda durante la producción de eritrocitos en la médula ósea, puede estar relacionada al procedimiento de diálisis (promueve destrucción prematura de hematíes), a pérdidas por sangrado gastrointestinal, durante la sesiones de hemodiálisis en los dializadores y líneas de diálisis, toma frecuente de muestras de laboratorio e intervenciones a las cuales están sujetos los pacientes, así como la malabsorción intestinal de hierro relacionada con la ingesta de bloqueantes H₂, inhibidores de la bomba de protones y quelantes de fosfatos. [53]

La deficiencia funcional (insuficiente biodisponibilidad del hierro) puede ocurrir por insuficiente movilización de hierro a la circulación para alcanzar la demanda de la médula ósea. Esta condición es común en estados inflamatorios por efecto de citocinas que pueden promover el bloqueo de la liberación del hierro de sus depósitos, la más estudiada es la hepcidina proteína sintetizada por el hígado que regula la absorción intestinal de hierro y su disponibilidad. En casos de infección aguda o inflamación, se estimula su síntesis hepática y aumenta su concentración sérica, que bloquea la absorción intestinal de hierro y favorece su secuestro a nivel del sistema retículo endotelial, por tanto la utilización del hierro está disminuida en casos de inflamación y esta alteración está preferentemente mediada por la hepcidina [54]

Inflamación

En pacientes con enfermedad renal crónica, puede ocurrir daño eritrocitario en presencia de toxinas urémicas, las cuáles también inhiben la producción de EPO y la eritropoyesis. La inadecuación de la dosis de diálisis es una importante causa de anemia. Existe evidencia que pacientes con mejores valores de Kt/V requieren menores dosis de agentes estimulantes de eritropoyesis. Durante la inflamación existe la liberación de múltiples citocinas y factores de disfunción endotelial, interferón-gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6) pueden impedir liberación de hierro de depósito en el sistema retículo endotelial para producir hemoglobina. [55]

En cuanto a la deficiencia de cofactores y malnutrición, en pacientes en diálisis, las principales causas de malnutrición energético proteica incluyen la reducción de la ingesta de nutrientes, pérdida muscular secundaria a catabolismo proteico incrementado y decremento de la síntesis, pérdida de nutrientes por diálisis y estrés oxidativo. Deficiencias de ácido fólico y vitamina B12 pueden estar asociadas a anemia y así mismo, pueden conllevar incremento en los niveles de homocisteína lo cual se relaciona con incremento del riesgo cardiovascular. [56]

Anemia e hiperparatiroidismo secundario

El HPTS es un proceso adaptativo que se desarrolla en respuesta al deterioro de la función renal, caracterizado por el incremento de PTH, la cual se asocia a inducción de fibrosis de la médula. El HPTS incrementa el recambio óseo, conllevando al

desarrollo de quistes óseos y fibrosis de la médula ósea impidiendo su función con la subsecuente anemia, si no es controlado puede favorecer la resistencia a eritropoyetina ya que se encuentra asociado a ausencia de respuesta al tratamiento, reducción de los precursores eritroides en médula ósea y menor supervivencia eritrocitaria. [24] [57]

Anemia y riesgo cardiovascular en pacientes con ERC

La anemia severa definida como niveles de hemoglobina [Hb] <10 g/dL, puede afectar la función cardiovascular en pacientes en etapa pre- diálisis y en diálisis, es un factor de riesgo importante e independiente para el desarrollo y la progresión de HVI, insuficiencia cardíaca y de resultados cardiovasculares adversos, incluida la mortalidad en pacientes con ERC, así mismo puede acelerar la progresión en pacientes pre-diálisis hacia la ERCT. [58] [59]

La HVI es un importante factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con ERCT, con prevalencia casi el 75 al 80 %, con una prevalencia más alta en pacientes sometidos diálisis. La anemia ha sido identificada como un factor de riesgo para el desarrollo de HVI en pacientes con ERC en diálisis. El desarrollo de HVI y anemia se pudiese explicar por el aumento del gasto cardíaco relacionado con la anemia y reducción de la resistencia vascular sistémica, incremento del estrés oxidativo, sobre activación del sistema nervioso simpático, reducción del suministro de oxígeno al miocardio lo que puede conducir a una mayor necrosis y apoptosis de los miocitos, efectos directos de la EPO sobre la función del miocardio así como. La ERC se acompaña de una disminución de la EPO endógena lo cual pudiese contribuir a la HVI en los pacientes con ERC. [60] [61]

Foley et al. Reporta la anemia se asoció de forma independiente con un aumento en el índice de masa del ventrículo izquierdo, en un estudio observacional que incluyó 432 pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal, reportando también que la anemia es un riesgo importante e independiente de mortalidad, con Hb promedio de 8.8 g / dL, cada Hb menor de 1 g / dL se asoció con una mayor riesgo de mortalidad de 1.14 veces más. [62]

Astor et al. en un análisis de datos del Estudio de Riesgo de Aterosclerosis en las Comunidades (ARIC) establece que la anemia fue un valor predictivo del diámetro del ventrículo izquierdo después de ajustar la función renal y la presión arterial .en pacientes con ERC sin diálisis. [63] El tratamiento de la anemia severa con ESAs se asocia con la mejoría de la HVI. Parfrey al et. en un meta-análisis de 2009 de 15 estudios y 1731 pacientes, aquellos con anemia severa, el tratamiento ESAs se asoció con reducciones significativas en el índice de masa del ventrículo izquierdo .La combinación de anemia con HVI se correlacionó con el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte en comparación con los individuos sin ningún factor de riesgo. [52]

Anemia y progresión de la ERC

La anemia puede ser un factor de riesgo para la progresión de ERC. Mohanram et al. Estudio a 1500 pacientes con nefropatía diabética durante cuatro años reportando, que los pacientes con los niveles de Hb < 13,8 g / dL experimentaron

un aumento de casi el doble para desarrollar ERCT. [64] Chang et al. en 2014 realizado en 415 pacientes con ERC, la combinación de anemia e HVI se asoció con un descenso más rápido de la TFG en comparación con los pacientes sin anemia y sin HVI y en comparación con pacientes con HVI pero sin anemia [65]

Existen pruebas contradictorias sobre el efecto de la corrección de la anemia sobre la tasa de progresión de la ERC. Burdmann et al. Reportan el ensayo Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT), que incluyó 4038 pacientes con diabetes tipo 2 y ERC (TFG entre 20 y 60 ml / min / 1,73 m²), asignados aleatoriamente para recibir darbepoetina alfa para alcanzar un nivel de Hb de 13 g / dL o placebo, con darbepoetina administrada si el nivel de Hb era <9 g / dL. El nivel medio alcanzado de Hb fue 12.5 g / dL y 10.6 g / dL en los grupos darbepoetina y placebo, respectivamente, con una mediana de seguimiento de 29 meses, no hubo diferencias entre los grupos en el riesgo de ERCT. [66]

Tratamiento de la anemia

National Kidney Foundation of USA Kidney and Dialysis Outcomes and Quality Initiative (K/DOQI) sugiere un nivel objetivo de hemoglobina en el rango de 11-12g/dL. Dos grandes estudios clínicos controlados y aleatorizados; Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency (CHOIR) [67] y Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin (CREATE) demostraron incremento en eventos cardiovasculares y progresión a diálisis en pacientes asignados a niveles de Hb >13g/dL en comparación a <12g/dL [68] El tratamiento de la anemia en ERC es la corrección de los múltiples factores asociados y anteriormente descritos, mediante el empleo de ESAs en asociación con sustitución de hierro, diálisis o hemodiálisis adecuada para disminuir los efectos de la uremia y de EMO, compensar posibles deficiencias nutricionales que pueden aparecer como resultado de las restricciones dietéticas, anorexia y pérdidas en diálisis. En muchos casos, la respuesta al tratamiento es tan favorable que la sola corrección de la anemia ha demostrado que muchos de los síntomas tradicionalmente achacados al estado urémico son achacables a la anemia y revierten tras su corrección. La mejoría de la anemia se asocia a beneficios cardiovasculares como la disminución HVI y mejoría del gasto cardiaco, menor incidencia de angina, episodios de insuficiencia cardiaca congestiva e ingresos hospitalarios, mejoría de la hipoxia favorece el aumento de las resistencias periféricas con mejor tolerancia hemodinámica en hemodiálisis. Así como beneficios no-cardiovasculares del tratamiento de la anemia que se traducen en mejor calidad de vida, ya que mejoran varios aspectos como: capacidad para el ejercicio, alteraciones del sueño, función cognitiva, depresión, prurito, miopatía, tolerancia al frío, disfunción sexual (impotencia), mejor alteraciones del sueño, hemostasia y función plaquetaria, mejoría del apetito y estado nutricional, también menor necesidad de transfusiones y menor riesgo de desarrollo de anticuerpos citotóxicos reflejándose en menor riesgo inmunológico pre-TR. [69]

Hierro

Dado que la ferropenia es la causa más importante de respuesta inadecuada a los ESAs es recomendable iniciar el tratamiento con suplementos de hierro hasta

alcanzar los niveles mínimos de los depósitos férricos antes de comenzar con los ESAs. Es fundamental conocer la situación de los depósitos de hierro. Los niveles de ferritina y del índice de saturación de la transferrina son los parámetros más utilizados y los recomendados en las guías KDIGO. El diagnóstico de ferropenia se basa fundamentalmente en la determinación de los niveles de ferritina sérica y del índice de saturación de la transferrina (IST). Los niveles adecuados para iniciar el tratamiento son ferritina en pacientes en hemodiálisis < 200 ug/L, pacientes en diálisis peritoneal o en prediálisis <100 ng/dl. Si bien puede comportarse como un reactante de fase aguda y en esas situaciones es un mal marcador de los depósitos de hierro. En aquellos casos con niveles elevados de ferritina sérica pero con IST<20%, se trata de una deficiencia funcional de hierro, donde están indicados los suplementos de hierro, existe poca evidencia sobre los niveles máximos recomendables, se establece no superar niveles de ferritina sérica de 500 ng/ml en pacientes no inflamados o un IST>50%. [70] El tratamiento con ESAs incrementa las necesidades de hierro, de tal modo que la cantidad de hierro vía oral, no es suficiente para una adecuada eritropoyesis. Por ello, es necesaria con frecuencia la administración de suplementos de hierro por vía parenteral con dosis bajas y velocidad de infusión lenta para asegurar la ausencia de complicaciones. [71] Se recomienda calcular el déficit de hierro mediante fórmula: (Hb pre-trasplante – Hb actual) * Peso seco en kg * 2,4 = mg de hierro, debe tenerse en cuenta que si se han realizado transfusiones, por cada concentrado de hematíes transfundido se habrán repuesto alrededor de 200 mg de hierro. [72]

Agentes estimulantes de la eritropoyesis

Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESAs) son proteínas glicadas con un núcleo peptídico de 165 aminoácidos y se mantienen como una estrategia central para el tratamiento de la anemia en pacientes con ERC y su uso ha demostrado incrementar la sobrevida, reducir la morbilidad cardiovascular y mejorar la calidad de vida, su uso generalizado en pacientes con ERC han convertido la anemia en un problema secundario, ya que su efecto es dosis dependiente y es posible alcanzar niveles normales de Hb.. [73] [59] La introducción de ESAs, inicio con la EPO humana recombinante (epoetina alfa, 1989) mejoró significativamente el manejo clínico de la anemia de la ERC, inicialmente en pacientes en TSFR. Posteriormente se han desarrollado eritropoyetinas recombinantes con acción de larga duración. Para desarrollar un agente eritropoyético de acción larga, sitios de glucosilación adicional ligados a N (N-linked) han sido introducidos en la eritropoyetina por mutagénesis dirigida, las principales ventajas de los ESAs de larga duración están en los pacientes con ERC sin diálisis, diálisis peritoneal y los pacientes portadores de un trasplante renal funcionante. [74] Epogen (Epoetina alfa, Amgen), Procrit (Epoetina alfa, Ortho Biotech), Eprex (Epoetina alfa, Janssen-Ortho) y NeoRecormon (Epoetina beta, Roche) tienen vidas medias cortas, requiriendo dosificación 1 a 3 veces por semana [51]. La darbepoetin alfa (Aranesp, Amgen) es una glicoproteína de 37.1kDa, ESAs de segunda generación, provee vida media más prolonga debido a la incorporación de varias moléculas de ácido siálico, lo que modifica su farmacocinética multiplicando por tres su vida media cuando se administra por vía IV. Estas características hacen posible su administración

quincenal con eficacia. El más recientemente incorporado al mercado es el CERA: activador continuo del receptor de la eritropoyetina Mircera (Metoxi polietilenglicol epoetina beta, MPG-EPO, Roche), es un ESAs de tercera generación, que es una EPO- β con la inserción de cadena de pegilación para prolongar la actividad que le confiere la vida media más larga y permite su empleo en dosis única mensual [75]. Todos los ESAs son seguros e igual de eficaces cuando se emplean con arreglo a la ficha técnica, independientemente del tipo de ESAs empleado, el objetivo común es la corrección de los niveles de anemia, las pautas de tratamiento en pacientes en diálisis, una vez rellenados los depósitos de hierro, se iniciará tratamiento con ESAs, cuando los niveles de hemoglobina estén entre 10 y 11 g/dl. No obstante, cada vez es más frecuente que el paciente en diálisis tenga tratamiento para su anemia desde fases avanzadas de la ERC, por lo que solo habrá que ajustar dosis. En hemodiálisis, es preferible la administración IV, mientras que la vía subcutánea es de elección en pacientes con ERC sin tratamiento sustitutivo, en diálisis peritoneal o en pacientes con trasplante renal. En hemodiálisis, la dosis media inicial puede estimarse en 4000-6000 UI/semana de EPO- α ó EPO- β , administradas en una, dos ó tres veces. La dosis equivalente de darbepoyetina- α es de 20-30 ug/semana (factor de conversión 1:200). La dosis recomendada de CERA según ficha técnica es de 0,6 ug/kg cada 15 días para luego pasar a una única dosis doble mensual, aunque en la práctica clínica, se pueden iniciar con dosis más bajas. En la ERC, diálisis peritoneal o en trasplantados renales, la dosis son inferiores. El hematocrito (Hto) y Hb deben ser controlados al menos mensualmente. En casos de infección o de estados inflamatorios agudos, los controles se realizaran más frecuentemente. Los depósitos de hierro deberán mantenerse en todo momento por encima de los valores recomendados. Si la respuesta es insuficiente, se aumentará la dosis en un 25-50% hasta alcanzar la hemoglobina diana y en caso de que la Hb>12 g/dl, se reducirán las dosis un 25%. Dosis de epoetina mayores de 200-250 UI/Kg/semana o sus equivalencias en otros ESAs deben hacer pensar en algún tipo de resistencia. Una vez alcanzada la hemoglobina diana, las dosis se ajustarán “por tanteo” según la evolución de la anemia. Es deseable mantener niveles estables de Hb, su variabilidad se ha relacionado con mayores tasas de mortalidad y hospitalización. Sin embargo, la relación entre variabilidad y mortalidad no está clara, ya que puede ser una consecuencia subrogada de la comorbilidad subyacente. [75] Los efectos adversos en base a la experiencia clínica acumulada en el uso de ESAs ha dado lugar a que los efectos indeseables, principalmente: aumento del Hto, que da lugar a una disminución del agua plasmática y ello ocasiona una disminución de la eficacia depurativa de la hemodiálisis, así como aumento de la viscosidad sanguínea, lo que puede contribuir a incrementar la coagulación de los dializadores, especialmente cuando se emplean técnicas de hemodiafiltración en postdilución. Incremento de la presión arterial en relación con un incremento rápido de los niveles de Hb, es por ello que en casos de hipertensión arterial descontrolada no estaría indicado el empleo de ESAs. [76]

Aplasia pura de células rojas, actualmente es una complicación excepcional, que se produce por la aparición de anticuerpos tipo IgG específicos frente a los ESAs. El resultado es una anemia severa hiporregenerativa, con niveles muy bajos de reticulocitos y una ausencia casi completa de precursores de glóbulos rojos en la

médula ósea. A finales de la década de los 90', se produjo un aumento brusco de su incidencia, que fue relacionado con algunos de los cambios efectuados en el proceso de fabricación de una epoetina- α , y que fue especialmente llamativo cuando se administraba por vía subcutánea. [77]

Otras medidas terapéuticas

- Vitamina C. Se ha recomendado como coadyuvante al tratamiento con ESAs, por su capacidad para movilizar el hierro desde sus depósitos y como agente antioxidante. La dosis recomendada es de 300 mg/IV post HD infundida en unos tres minutos.
- Andrógenos. Fueron muy utilizados en la era pre-EPO, pero en la actualidad, su empleo no está justificado por los potenciales efectos secundarios.
- L-carnitina. Algunos estudios no controlados han sugerido que su empleo por vía IV puede disminuir las necesidades de ESAs, pero no existen evidencias suficientes para recomendar su uso rutinario.
- El empleo de agua ultrapura en diálisis, materiales biocompatibles, dosis adecuadas de heparina para evitar que los dializadores queden repetidamente con restos hemáticos, así como la minimización de flebotomías para análisis sanguíneos pueden ayudar a optimizar el efecto de los ESAs. [75]

ANEMIA POST-TRASPLANTE RENAL

La anemia post-trasplante renal (APT) es una complicación común en receptores de TR, se sabe que pese a la recuperación de la función renal, los pacientes post-TR continúan experimentando varias condiciones que conducen a la disminución de la eritropoyesis, una explicación es debida a los efectos remanentes previos a TR, tal como déficit de EPO, inflamación crónica, estado urémico pre existente, estrés oxidativo, disfunción endotelial, deficiencia de cofactores, malnutrición, síndrome de desgaste proteico energético, déficit de hierro, ácido fólico, vitamina B12, vitamina C, carnitina, pérdidas sanguíneas, HPTS, uso de IECA y ARA-II [50] Además, ciertos factores específicos posteriores al TR, tal como rechazos agudos, efecto de inmunosupresores, enfermedad linfoproliferativa del TR e infecciones principalmente por CVM y parvovirus. La APT es un predictor significativo de mortalidad, ya que se relaciona con enfermedad cardiovascular, siendo esta la principal causa de muerte post-TR tanto en el periodo inmediato como a largo plazo, la APT favorece el desarrollo de HVI y falla cardíaca congestiva, contribuyendo a mayor mortalidad cardiovasculares. Receptores de TR que reinician diálisis tienen niveles de Hb más bajos en comparación con pacientes sin TR (Hb de 8.9 versus 10.2 g / dL), correlacionan con mayores hospitalizaciones y mayor mortalidad, esta mayor incidencia de APT pudiese ser secundario a los efectos adicionales del TR sobre la eritropoyesis. El uso de ESAs puede reducir la frecuencia y la gravedad de la anemia en pacientes con TR fallidos, pero no se ha demostrado que reduzcan la mortalidad. [81] [78] [79] [80]

Definición

Está basada en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecida en 1964 que son los mismos de la Sociedad Americana de Trasplante (AST) en 2001, definiendo como hemoglobina menor de 13 g/dL de en hombres y menos de 12 g/dL en las mujeres. En cuanto a la aparición de la anemia se pueden distinguir tres etapas diferenciadas; anemia precoz que se presenta en las primeras semanas después del trasplante, anemia entre los 6 a 12 meses, y anemia tardía a partir de los 12 meses del trasplante. [82] [83] [84]

Anemia en el pos-trasplante inmediato

En este periodo se cree que la anemia es debida a estado previo a TR, alrededor del 60-70% tienen anemia en el momento del TR, debidos a objetivos de Hb más bajos que lo normal en la población con ERC. Otras causas son el sangrado durante el evento quirúrgico del trasplante, anemia por dilución, debido a la expansión intensa del volumen peri operatorio, extracciones sanguíneas para determinaciones analíticas que se han estimado en 600 a 1800 ml en las primeras 12 semanas, suspensión del tratamiento ESAs, ausencia de función inmediata del injerto, que afecta del 15 al 30% de los receptores, así como la mielo toxicidad por administración de inmunosupresores para inducción. [82] [83] [84]

Anemia entre los 6 y 12 meses

La anemia suele comenzar a recuperarse a partir del primer mes y suele haberse corregido en los primeros 3-6 meses, si no existe algún factor carencial asociado o alguna otra circunstancia extraña al trasplante que lo impida. Suele ser más frecuente en mujeres y en receptores con mala función del injerto se presenta del 30 y el 40 %. [82] [83] [84]

Anemia tardía

La incidencia de la anemia aumenta a partir del primer o segundo año de la realización del trasplante y en algunas series afectó a un tercio de los enfermos. Se ha relacionado con el deterioro de la función del injerto (en la mayor parte de los casos es anemia asociada a ERC), aunque también pueden contribuir los inmunosupresores como el ácido micofenólico, sirolimus y everolimus, agentes antivirales, infecciones y al uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II. [82] [83] [84]

Prevalencia y epidemiología

La APT afecta al 30-40% de los receptores de TR, es una de las principales complicaciones pos-TR con impacto en la evolución del paciente y del injerto, en el riesgo cardiovascular, capacidad de ejercicio y en la calidad de vida. [82]

En el momento del TR, casi todos los pacientes adultos pueden definirse como anémicos, ya que los niveles objetivo para la Hb entre los pacientes en diálisis son de solo 11 a 12 g / dL. Tres meses después del TR, los niveles de Hb generalmente aumentan y luego disminuyen en aquellos con disfunción del aloinjerto progresivo., a los seis meses post-TR, aproximadamente la mitad de los pacientes tienen un

nivel de Hb por debajo de lo normal. En un año, del 10 al 40 % son anémicos a pesar de tener una función de injerto normal [85]. Durante los primeros cinco años post-TR, aproximadamente un tercio de los pacientes tienen Hb <12 g / dL, la anemia severa nivel de Hb <11 g / dL, ocurre en 12 a 15 % en pos-TR. [86] [87]

Factores asociados a anemia post-trasplante renal

Características del donante

La persistencia de anemia post-TR durante los primeros 5 años se ha asociado con: características del donante tal como la edad mayor de 60 a 60 años se ha asociado con una disminución en los niveles de EPO, mayor incidencia de anemia, mayor rechazo agudo. Los tiempos de isquemia fría y cálida no se correlacionan con los niveles de eritropoyetina, sin embargo, los pacientes con función retardada de injerto tienen un aumento más lento en los niveles de EPO, que aumentan con la mejora en la función del injerto. Se ha demostrado que la fibrosis intersticial y la atrofia tubular en el riñón del donante en el momento del trasplante se asocian independientemente con la anemia a los 12 meses después del TR. [88] [89]

Características del receptor

Se describe que las mujeres tienen más probabilidades de tener niveles de Hb post-TR, <12 g / dL a los 6 y 12 meses, esto puede deberse a un aumento de la pérdida de hierro con la menstruación, así como a la deficiencia de andrógenos en relación con los hombres. Después de cinco años, los factores de riesgo para la anemia que se han identificado en análisis multivariable incluyen edad del receptor <45 años, género femenino, raza no blanca, función renal disminuida, pacientes no diabéticos y niveles de albúmina sérica bajos. [88]

Niveles de eritropoyetina

La mejoría de la eritropoyesis después del TR, se debe a la producción de EPO en el aloinjerto y la pérdida del medio urémico. En general, los niveles de EPO comienzan a aumentar en el día 2 después del TR y alcanzan una elevación cuádruple durante dos o tres semanas, después de lo cual ocurre la restauración del control de retroalimentación negativa. Los aumentos prematuros de la EPO pueden ser ineficaces para corregir la anemia ya que la hormona parece ser ineficaz en este contexto urémico persistente, la deficiencia relativa de EPO en el contexto de la disfunción del aloinjerto es probablemente similar a la observada con la anemia en pacientes con ERC no relacionada con el trasplante. Sin embargo, la función endocrina del injerto no siempre se correlaciona con la función excretora, tal vez porque las células intersticiales peritubulares, que producen EPO, se dañan selectivamente o desarrollan una regulación defectuosa. Existe heterogeneidad en los niveles de EPO en los pacientes post-TR con función renal estable, con independencia de la presencia o no de anemia, lo cual sugiere la existencia de déficit y de resistencia a la EPO. La resistencia a la acción de la hormona se debe a la persistencia de los factores anteriores al trasplante: déficit de hierro, hiperparatiroidismo e inflamación crónica o a factores adquiridos posteriormente como el uso de determinados fármacos, los inmunosupresores e infecciones agudas o crónicas. [86]

Hierro

La deficiencia de hierro al momento del TR está presente en el 45%, la corrección del déficit de hierro juega un papel importante en la APT en el período inmediato. Las reservas de hierro pueden agotarse rápidamente después del TR debido a la utilización de las reservas para mejorar la eritropoyesis tras la recuperación de la función renal, la pérdida de sangre durante el evento quirúrgico, extracciones sanguíneas para determinaciones analíticas, tal como se reporta en estudio que incluyó a 39 pacientes se cuantificó la pérdida de sangre en alrededor de 800 ml durante las 12 primeras semanas post- TR, que corresponderían a una pérdida de unos 300 mg de hierro. El retorno de la menstruación regular en mujeres post-TR, da como resultado mayores pérdidas de hierro. Sin embargo, la evaluación precisa de la deficiencia de hierro después del TR está limitada por los ensayos disponibles. Las pautas para la administración de hierro son las mismas que en pacientes con ERC, ferritina < 200 ug/L y un IST < 20%, tomando en cuenta que la ferritina es un reactante de fase aguda y los niveles elevados pueden representar una enfermedad superpuesta en el TR como en rechazo agudo e infecciones. Los niveles de ferritina disminuyen con la utilización de hierro, pero también aumentan con la mayor absorción gastrointestinal de hierro después del TR. Por lo tanto, las mediciones de ferritina han reflejado inconsistentemente las reservas de hierro entre los receptores de TR y no siempre se correlacionan con la anemia. [86] [90]

Fármacos asociados a anemia pos-trasplante renal

Inmunosupresores

Los avances en inmunosupresión han mejorado enormemente los resultados corto plazo para evitar rechazo del aloinjerto, sin embargo el uso de fármacos relacionados con la inmunosupresión de mantenimiento favorecen el desarrollo y perpetuación de la APT.

Anti metabolitos

La azatioprina y ácido micofenólico, causan supresión de la médula ósea y eritropoyesis, la disminución relativa media en la concentración de Hb con estos fármacos puede ser de 0.2 a 0.3 g/dL respectivamente. [87] El ácido micofenólico y micofenolato de mofetilo, por su mecanismo de acción, no deberían de afectar los eritrocitos, sin embargo ambos se asocian con supresión de todas las líneas celulares de la médula ósea como se ha descrito en ensayos clínicos y estudios observacionales como casusa de anemia , se ha atribuido en parte a su uso en individuos con episodios de rechazo, un estudio encontró que el metabolito de micofenolato glucurónido 7-O-MPA (MPAG), pero no el ácido micofenólico, se acumula en caso de deterioro de la función renal y se correlaciona con la gravedad de la anemia. En comparación con el uso de azatioprina, dos estudios retrospectivos no han podido encontrar un aumento de la anemia [86] [91] [88]

Inhibidores del mammalian Target of Rapamycin

La anemia se ha asociado con el uso de otros inhibidores de mTOR, tal como: sirolimus, everolimus y temsirolimus. Sirolimus (Rapamune), causa supresión de la

médula ósea y eritropoyesis más grave que el observado con micofenolato mofetilo, dicho efecto se observa particularmente después su uso, el efecto puede disminuir con el tiempo. También se ha descrito una disminución en el volumen corpuscular medio, que puede malinterpretarse como evidencia de deficiencia de hierro Augustine et al. En 2004 comparo sirolimus y micofenolato de mofetilo, en 214 receptores de aloinjerto, reportando la prevalencia de anemia un año después del TR fue significativamente mayor con sirolimus 57 % frente a 31 con micofenolato de mofetilo. [92]Grinyó et al. en 2006 reporta que la combinación de sirolimus y micofenolato mofetilo puede estar asociada con una mayor incidencia de anemia en post-TR. [93]

Otros inmunosupresores como los inhibidores de la calcineurina: tacrolimus (FK, Prograf) y ciclosporina (Neoral, GenGraf), también pueden causar anemia hemolítica y están asociados con el síndrome urémico hemolítico. Sin embargo, los inhibidores de la calcineurina no causan supresión de la médula directamente y generalmente no causan anemia. Winkelmayr et al. informó una correlación positiva con el uso de tacrolimus y la anemia. [91]

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y bloqueadores de los receptores de la angiotensina (ARA-II)

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es responsable de la hidrólisis de acetyl-seril-aspartil-lisil-prolina (AcSDKP), un tetrapéptido regulador negativo de la eritropoyesis que inhibe la entrada a la fase S del ciclo celular de células madre hematopoyéticas manteniéndolas en fase G0, en base a estos efectos, estos medicamentos también se utilizan con éxito para tratar la eritrocitosis post-TR Estudios han demostrado que el uso de IECA se asocian a niveles incrementados de este tetrapéptido y así mismo, pacientes que toman estos antihipertensivos pueden ser resistentes al tratamiento con AESEs. [94] La ausencia de producción de angiotensina II a causa de la interrupción del sistema renina-angiotensina es una causa directa de anemia, indicando que angiotensina II es un regulador de la hematopoyesis ya que actúa como un factor de crecimiento y estimula directamente la proliferación de progenitores eritroides en la médula ósea y adicionalmente estimula la secreción de EPO. [95]

Ganciclovir causa supresión de la médula ósea, sobre todo los receptores de TR con riesgo alto para CMV, en quienes es necesario mayor dosis y tiempo de ganciclovir, el cual se ha correlacionado con la anemia a los seis meses post- TR.

Trimetoprim-sulfametoxazol causa mielo supresión y anemia, particularmente en individuos con deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, en quienes la anemia hemolítica puede precipitarse. [91]

Anomalías nutricionales

El estado de malnutrición y síndrome de desgaste proteico energético, se relaciona con deficiencias previas a TR, se han informado deficiencias adicionales y

significativas de hasta el 30 % de folatos y vitamina B12, en los receptores de TR con anemia. [96]

Eventos clínicos y condiciones co-mórbidas

Las concentraciones de Hb también han disminuido en un grado similar con nuevos diagnósticos post-TR de insuficiencia cardíaca, gastritis, enfermedad vascular periférica y accidente cerebrovascular. [96]

Infecciones

El paciente post-TR, debido al estado previo de inmunodeficiencia asociado a la ER, aunado al uso de inmunosupresión del TR, favorece la infección por patógenos oportunistas principalmente en el post-TR inmediato, sin embargo dicha inmunosupresión se mantiene a lo largo de la sobrevida del injerto. Los patógenos asociados con APT son citomegalovirus (CMV), virus BK, virus varicela zoster, tuberculosis, parvovirus B19, herpes virus y estafilococos. Dichos procesos infecciosos causan inflamación, la infección por CMV asociadas con incremento de la producción de IFN- γ y TNF- α . [97] La infección activa por parvovirus B19 tras el TR, cuyo primer caso en receptores de TR fue reportado en 1986, se puede producir a partir de una infección primaria adquirida a través de la vía respiratoria o a través del injerto, o como una reactivación del virus latente. Dicha infección debe sospecharse en toda anemia grave intensamente retículo citopénica en un paciente sometido a trasplante renal. El índice de sospecha debe ser mayor ante una serología IgM positiva de parvovirus (la serología IgG de parvovirus habitualmente no se positiviza nunca en el paciente inmunodeprimido). La prevalencia de esta infección es difícil de estimar, porque en su mayoría lo que existe en la literatura son reportes de casos; sin embargo, con base en algunos estudios longitudinales, aproximadamente del 1 al 12 % de los receptores TR tienen infección sintomática por parvovirus B19 durante el primer año pos- TR. El modo de transmisión principalmente es por vía respiratoria y la anemia aparece de manera variable desde dos semanas hasta 63 meses (en la mayoría de los casos a los tres meses pos- TR). Los viriones constan de dos proteínas en la cápsula (VP1 y VP2) y una proteína no estructural (NS1) responsable de la citotoxicidad celular y apoptosis de la célula huésped. La VP2 facilita la unión del virus con la célula huésped a través de su interacción con el antígeno P, expresado abundantemente en la superficie de los eritroblastos y posteriormente su introducción, replicación, maduración, para finalmente destruir la célula huésped y causar anemia aplásica, puede ocasionar anemia por infección y lisis de precursores eritroides en médula ósea, estudios han reportado la ocurrencia de aplasia pura de células rojas adquirida, crisis aplásicas transitorias y anemia severa dependiente de transfusiones. El diagnóstico definitivo es por punción-aspiración de médula ósea, en la que se demuestra una aplasia pura de células rojas con una característica «parada» medular en la fase de pro-eritroblastos gigantes y la demostración, mediante técnicas de biología molecular, del virus en la médula. La demostración, mediante estas técnicas, del virus en sangre u otros medios es sugestiva, pero menos definitiva. En el TR, esta infección se ha comunicado en casos aislados o en series de casos, aunque estudios mediante técnicas de biología molecular han mostrado la presencia de ADN viral en

la sangre del 20-30% de los pacientes sometidos a trasplantes renales. La anemia afecta a más del 90% de los pacientes con infección activa y se caracteriza por ser una anemia arregenerativa, es decir, con un número de reticulocitos muy bajo, que en el aspirado medular se presenta como una aplasia pura de células rojas. [97] [98] [99] [100]

Función del injerto renal y anemia post-trasplante renal

Los estudios que relacionan anemia y complicaciones post-TR son pocos. La mayoría son estudios observacionales y retrospectivos, algunos postulan que la anemia se asocia con una peor supervivencia del paciente y del injerto, mayores tasas de rechazo agudo y disfunción crónica del injerto, cuando se compara con los receptores de TR no anémicos. [101]

Se ha reportado que los receptores de TR que han tenido episodios de rechazo o que han recibido más de un TR, tienen una mayor incidencia de APT. Los factores subyacentes causantes de anemia posterior a un evento de rechazo agudo incluyen la disfunción del injerto, mayor intensificación de la inmunosupresión, el estado inflamatorio agudo con la consecuente resistencia a EPO. [98]

La función del injerto es el factor más frecuentemente asociado con la APT a partir de los 6 meses, la incidencia de anemia aumenta conforme aumentan los niveles de creatinina sérica. Imoagene et al. en 2006 evaluaron la frecuencia y los predictores de la APT en 266 receptores de TR, reportando que la APT, se asocia significativamente con una disminución en la función del injerto y con una mayor incidencia de falla del injerto, nivel de creatinina sérica > 2 mg / dl se correlacionan fuertemente con APT, cifras de Hb menor a los 2 años post –TR se asoció con falla del injerto, por cada disminución de 1 g/dL en la Hb aumento RR de 0,775 de falla del injerto. Los pacientes con APT tardía sufrieron un descenso en la TFG en comparación con los pacientes sin anemia ($p = 0,026$). [102] Los episodios de rechazo agudo también se han correlacionado con una disminución promedio de 0,5 g / dL en la concentración de Hb, que puede deberse a la disminución de los niveles de eritropoyetina [103] [104]

En caso de un injerto renal no funcional, el retorno del paciente sometido a TR a diálisis o hemodiálisis, se ha asociado a resistencia a la eritropoyetina ya que puede condicionar un estado inflamatorio crónico con resistencia a los ESAs, la resección de injerto no funcional por embolización ó trasplantectomía, mejoran dicha resistencia, no existen evidencias que apoyen la realización de estas maniobras terapéuticas de forma sistemática en todos los pacientes, sin embargo en pacientes sintomáticos se asocia con la mejora de los marcadores de inflamación crónica y la recuperación de la sensibilidad a los ESAs. [105] [106]

Algunos autores han publicado cómo el uso de ESAs se asocia con una mejor supervivencia del injerto. Campise, et al. Investigaron si la falta de respuesta a los ESAs antes del TR se asociaba con una peor evolución del injerto. Se incluyeron en el estudio los enfermos del Medicare Renal Beneficiary Utilization System (REBUS)/UNOS entre 1995 y 2002 y la incidencia acumulada de fallo del injerto fue

del 50% para aquellos con hipo respuesta a ESAs y del 41,7% para los respondedores ($p = 0,0091$). [107]

En algunos estudios en los que se analizaron efectos de la APT en la supervivencia del injerto también se investigaron los efectos sobre la evolución del injerto. En el estudio de Chhabra, et al. en un estudio retrospectivo 1,023 pacientes receptores de TR, reportaron incremento en la mortalidad general (HR: 3.18; IC 95%: 1.74-5.82; $p = 0.0002$), pérdida del injerto (HR: 2.67; IC 95%: 1.85 -3.85; $p < 0.0001$) y aumento en la tasa de rechazo agudo (HR: 1.78; IC 95%: 1.11-2.84; $p = 0.0017$) en los pacientes con anemia ($Hb < 11$ g/dL), la APT a partir de los tres meses se asoció con una supervivencia del injerto 2,69 veces peor que la ausencia de anemia. [101]

En estudios prospectivos, la presencia de APT en el momento de la inclusión en el estudio se asoció con una peor supervivencia del injerto. Choukroun et al. en el estudio CAPRIT, que es un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico en el que se incluyeron 128 enfermos, ha demostrado que la corrección de la anemia a una Hb de 13 g/dl o superior se asoció con una reducción en la progresión de la nefropatía crónica del injerto a los dos años de evolución. [108]

Anemia post- trasplante renal y riesgo cardiovascular

Pese a la notable mejoría en los resultados a corto plazo, la supervivencia del injerto a largo plazo sigue estando limitada por la muerte por eventos cardiovasculares con injertos funcionales y por disfunción crónica del injerto.

Hipertrofia ventricular izquierda

Como se mencionó previamente los pacientes con ERC presentan HVI, cuya prevalencia aumenta con el tiempo en tratamiento en diálisis o hemodiálisis y se ha atribuido a los efectos de la uremia y de la propia diálisis. En estudios prospectivos el TR mejoró la prevalencia de la HVI, cuando ésta se evaluó mediante estudios ecográficos. Para algunos autores ésta no sería la forma de medir la evolución, sino la resonancia magnética y cuando se utilizó esta técnica no hubo mejoría post- TR de la HVI, no estudios en los que haya investigado el efecto de la APT en el desarrollo o persistencia de la HVI tras el TR. [109]

Marcéna et al; reportan un estudio retrospectivo de 473 enfermos, en el que los autores observaron, mediante un análisis de regresión lineal múltiple, que la APT se correlacionaba con el voltaje de Cornell, según el cual la HVI se define como la suma de R en aVL más S en V3 mayor de 2,0 mV en mujeres y de 2,8 mV en hombres¹⁹. La importancia de conocer el posible tratamiento de la HVI se debe a que se trata de un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardíaca post-TR. [109]

Insuficiencia cardíaca congestiva

La ICC es frecuente en el enfermo en diálisis y es un factor de riesgo de mortalidad. En el enfermo sometido a TR se ha estudiado menos, pero en alguna serie fue tan frecuente como la cardiopatía isquémica. Varios estudios han investigado el impacto de la anemia en el desarrollo de ICC post- TR. [109] Burroughs et al. investigaron

de forma prospectiva la prevalencia de ICC y su asociación con la anemia en el primer año post –TR, en 132 receptores de TR; 23 enfermos presentaron ICC a partir del primer mes. En el análisis multivariante la anemia y TGF, fueron factores de riesgo asociados con la ICC. [110] Parfrey et al; en un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 638 receptores de TR con injerto funcionando a un año y sin antecedentes de cardiopatía previa, 63 desarrollaron ICC post- TR. El riesgo aumentaba un 24% por cada descenso de la hemoglobina de 1 g/dl [111] Estos resultados fueron confirmados por estos autores en un estudio posterior en el que se incluyeron 473 enfermos en quienes el riesgo de ICC aumentaba un 36% por cada 1 g/dl de hemoglobina. [112] Rigatto et al; En EL estudio de registro United Network for Organ Sharing (UNOS) y Medicare que incluyeron a 27.011 enfermos tanto la anemia pre- trasplante como la APT fueron factores asociados con el desarrollo de novo de ICC. [113]

Cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica en el enfermo pos-TR, es una complicación frecuente, que ha sido bastante estudiada tanto en cuanto a su prevalencia como en cuanto a los factores de riesgo asociados. Sin embargo, no se ha investigado la asociación de esta complicación y la APT. Marcan et al; en un estudio utilizando el registro United States Renal Data System acerca de la incidencia y factores de riesgo de cardiopatía isquémica, los valores de hemoglobina y la presencia o no de anemia no se valoraron como posibles factores de riesgo. [114]

Anemia post- trasplante renal y mortalidad

El retorno del paciente sometido a TR a diálisis se ha asociado con una elevada morbimortalidad que supera la del primer ingreso en programas de diálisis, esto pudiese ser secundario a efectos propios de TR, [105] Imoagene et al. en 2006 en 266 receptores, reporta que la APT, se asocia significativamente con la mortalidad tardía, los pacientes con APT tuvieron a los 12 meses tuvieron un riesgo de fallecimiento tres veces mayor que los enfermos no anémicos, una tasa de mortalidad más alta a los 4 años en comparación con los pacientes sin anemia, la Hb menor a los 2 años post-TR por cada descenso de 1 g / dL se asoció significativamente con la mortalidad con OR de 0,716. [102] Gheith, et al. en 2009 estudiaron el impacto de la APT en 832 post- TR de donante vivo, con un período de seguimiento de 10 años, la supervivencia fue de 93,9 en los no anémicos y 84,8% en los anémicos (p = 0,0001). El tratamiento de la anemia sí mejora la calidad de vida y reduce la mortalidad. [115] Kainz et al; en un estudio retrospectivo con 1,441 pacientes receptores de TR, reportaron que la variabilidad de la Hb se asoció con una mayor mortalidad (HR: 2.11; IC 95%: 1.51-2.54; p < 0.001), pero no hubo asociación con pérdida del injerto (HR: 1.34; IC 95%: 0.93-1.93; p = 0.121). [116] Chhabra, et al., en un estudio retrospectivo de 1.023 receptores de TR analizan la asociación de APT (Hb <11 g/dl), cada tres meses el primer año y cada seis meses después, y la mortalidad, durante 108 meses; se produjeron 89 fallecimientos. Los enfermos que habían presentado anemia después de los tres meses del TR tenían un riesgo 3,18 veces más elevado que los que no la habían presentado. [101]

En un reciente metaanálisis por Kamar et al. de 11 estudios observacionales (11,632 pacientes con TR) con el objetivo de evaluar el impacto de la APT como causa de mortalidad, la APT se asocia con mayor mortalidad (HR: 2.48; IC 95%: 1.36-4.52); sin embargo, cuando los resultados fueron ajustados a las variables la asociación disminuyó (HR: 1.23; IC 95%: 0.97-1.57). También hubo asociación cuando el nivel de anemia fue menor que la definición de la OMS (HR: 3.12; IC 95%: 1.92-5.07) [117]

Tratamiento

El tratamiento de la APT con hierro y ESAs se ha hipotetizado para disminuir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en los receptores de TR. La HVI es un importante factor de riesgo de mortalidad cardiovascular que se ha asociado a la anemia no tratada. Algunos autores consideran otras definiciones basándose en las recomendaciones de las guías KDIGO, que utilizan el punto de corte de Hb 11

Transfusiones sanguíneas

En la era anterior a la ciclosporina y los ESAs, los pacientes con ERC en diálisis que recibían aloinjertos de donantes fallecidos y transfusiones sanguíneas tenían el mayor riesgo de rechazo, con una tasa de supervivencia del injerto de un año entre un 20 y un 30%. Opelz G, Terasaki et al en un estudio de 1360 receptores de TR de donante fallecido, encontraron una correlación sorprendente de un mayor número de transfusiones de sangre previas al TR con mejor supervivencia del injerto, la tasa de supervivencia del injerto en los receptores con más de 20 transfusiones fue de 71 % en un año, en comparación con 42% por ciento para los receptores sin transfusiones; a los cuatro años 65 % y 30 %. El efecto beneficioso de las transfusiones previas al TR fue evidente en los centros de trasplante con tasas de éxito globales altas. [118] No existe un consenso que favorezca el beneficio transfusional sobre la sensibilización y el riesgo de infección, de manera habitual no se transfunden a pacientes en espera de TR. Además, la evidencia disponible muestra que el pre-trasplante el tratamiento con EPO reduce los anticuerpos reactivos del panel (PRA) con el tiempo cuando se administran menos transfusiones. Las directrices de 2012 de ERC KDIGO recomiendan evitar, cuando sea posible, la transfusión en pacientes con ERC candidatos a TR. [119]

En el momento del TR, generalmente se administra hierro a aquellos con IS <20 % y niveles de ferritina sérica <200 ng / ml, anticipándose a las pérdidas de hierro con flebotomía durante el período pos- TR temprano. En el perioperatorio, los niveles de Hto > 30% parecen seguros y pueden reducir los eventos cardiovasculares en el período post- TR, con un manejo adecuado, las transfusiones ahora son poco comunes en la población de TR. Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA) ESAs y el hierro intravenoso en diálisis y pacientes en pre diálisis deben mantener Hb \geq 11 g / dL, por lo tanto, minimizar las transfusiones de pre- TR, cuando las transfusiones son necesarias, los productos sanguíneos CMV seronegativos y / o leuco reducidos son preferibles. [120]

Agentes estimuladores de la eritropoyesis en el tratamiento de APT

La terapia con ESAs se ha utilizado inmediatamente después del TR como en el tratamiento de la anemia en el contexto del aloinjerto fallido. La terapia con EPO durante 12 semanas post-TR, a dosis elevadas previas al TR, acorta el tiempo de anemia, este efecto es debido a la disminución en los niveles de EPO, así como en el contexto del rechazo agudo, se podría argumentar un papel de la EPO en el entorno de rechazo agudo, pero esto no ha sido evaluado. [121]

En modelos experimentales de lesión por isquemia-repercusión. Los ESAs han demostrado efectos protectores del injerto. Aydin Z, Mallat MJ, Schaapherder AF, et al. Realizaron el estudio PROTECT, asignó al azar a 92 pacientes administrando dosis altas de EPO- β humana recombinante (Epoetin) IV 33,000 unidades, diariamente tres dosis, comenzando tres a cuatro horas antes del TR. El tratamiento con EPO no tuvo ningún efecto sobre la incidencia o duración de la función retardada del injerto EPO 77.8 vs. placebo 78.7%, pero aumentó el riesgo de eventos trombóticos al 1 mes y 1 año 24.4% vs.6.4%. [122]

Sureshkumar et al. en 72 pacientes asignados aleatoriamente para recibir una inyección intra arterial de EPO 40,000 unidades vs placebo en el momento de la reperfusión del riñón trasplantado, indicando que no hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la necesidad de diálisis durante la primera semana o en el porcentaje de pacientes con función de retardad del injerto lento. [123]

Los estudios observacionales en receptores de TR, sugieren que la supervivencia del injerto es mejor con valores más altos de Hb, pero la mortalidad puede aumentar con niveles de Hb > 12.5 g / dL. Choukroun et al. En el ensayo Corrección de Anemia y Progresión de Insuficiencia Renal en Pacientes de Trasplante (CAPRIT) de 125 receptores de TR con TFG <50 ml / min / 1.73 m², de manera aleatorizada se administró EPO objetivo de corrección completa con Hb de 13 a 15 g / dL o corrección parcial 10.5 a 11.5 g/dL, el grupo de corrección completo tuvo una disminución menor en el aclaramiento de creatinina estimado 5,9 vs 2,4 ml /min / 1,73 m², menor tasa de ERCT 21 versus 4,8 y mayor supervivencia del injerto censurada por la muerte 80 vs 95 %. [108]

El Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT), incluyó 4038 pacientes con diabetes, ERC con TFG entre 20 y 60ml/min por 1.73m² y anemia y fueron aleatorizados en dos grupos. Un grupo recibió darbepoetina para mantener objetivo de Hb de 13g/dL. El segundo grupo recibió placebo y fue tratado únicamente con darbepoetina de rescate si Hb caía por debajo de 9g/dL. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de eventos cardiovasculares entre ambos grupos, implicando que la terapia con agente estimulante de la eritropoyesis no era la causa de los eventos cardiovasculares observados. Incluso, la mayoría de eventos en el grupo de Hb elevada del estudio TREAT ocurrió en pacientes resistentes a agente estimulante quienes a pesar de recibir altas dosis fallaban en mantener niveles meta de Hb. Así mismo, TREAT demostró que la meta de Hb >13g/dL con ESAs no confiere beneficio en la sobrevida de pacientes con diabetes mellitus y ERC, sin embargo, sí incrementa el riesgo de evento vascular cerebral. [124]

El ensayo Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency (CHOIR), que asignaron aleatoriamente pacientes con ERC no trasplantados [encontraron un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y no hubo demora en la insuficiencia renal progresiva dirigiéndose a la normalización de Hb con el tratamiento con ESAs. [67] EL Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin (CREATE) demostró que la aleatorización a un objetivo Hb más elevado aumentaba significativamente la probabilidad de eventos cardiovasculares y progresión a diálisis en pacientes asignados a niveles de Hb >13g/dL en comparación a niveles <12g/dL. [68]. Nos resulta difícil concebir los mecanismos por los cuales los niveles altos de Hb y más ESAs podría proteger un injerto renal pero no los riñones nativos. La prueba CAPRIT está limitada por su corta duración, diseño abierto y tamaño pequeño. Se necesitan ensayos mucho más grandes que comparen el tratamiento con ESA con placebo para definir los riesgos y los beneficios del tratamiento de la anemia en los receptores de TR. Hasta que los ensayos más grandes confirmen los hallazgos de CAPRIT, sugerimos no iniciar el tratamiento con ESA a menos que el Hb sea <10 g / dL y las transfusiones sean una preocupación y luego mantener Hb en el rango de 10 a 11 g / d, en caso de superar los 11 g / dL la dosis de ESAs debe suspenderse temporalmente o reducirse un 25 % mensualmente hasta alcanzar el objetivo, se deberá monitorizar y controlar la presión arterial. [125]

Mc Devitt et al. En un estudio retrospectivo de 12 semanas de 36 pacientes con TR, tras la administración de darbepoetin alfa, el 81 % alcanzó el nivel objetivo de Hb de > 12 g / dl (tiempo medio de respuesta de 4.4 semanas, se requirió una mayor duración de la terapia en aquellos con anemia de larga evolución y / o exposición a IECA. [126]

El tratamiento de la anemia en el período pre-trasplante con ESAs reduce la necesidad de transfusiones pre-trasplante y se asocia con una reducción en el grado de sensibilización anti-HLA, aunque algunos trabajos iniciales alertaron sobre la posibilidad de que los pacientes tratados con ESAs en diálisis presentaran un mayor riesgo de función retardada del injerto, así como una mayor frecuencia de trombosis vascular, estudios posteriores no han confirmado estos resultados, concluyendo que el uso de ESAs pre-trasplante es adecuado y tiene un beneficio favorable. [72]

Agentes estimuladores de la eritropoyesis en el post-trasplante inmediato

En relación con la cirugía del trasplante existen pérdidas hemáticas y anemia, independientemente de la recuperación de la función renal, el injerto no va a conseguir una producción de EPO endógena que origine una eritropoyesis eficaz hasta el final del primer mes post- TR. Hasta el momento actual no existen evidencias que justifiquen el uso sistemático de ESAs en el post-TR inmediato reservando el tratamiento a los pacientes en que esté indicado. [72]

Van Loo et al . en Gante, Bélgica realizó un ensayo clínico para evaluar la utilidad del tratamiento con ESAs en el post-TR inmediato, incluyeron 29 pacientes que al alcanzar un Hto < 30% en cualquier momento del seguimiento durante el primer mes post-TR fueron aleatorizados a seguir tratamiento con ESAs o no. Los

pacientes tratados con ESAs precisaron menos transfusiones durante los dos meses de seguimiento y tuvieron una más rápida recuperación de la anemia, la evolución de la función renal fue similar en ambos grupos. [121]

Van Loo et al. En un segundo ensayo clínico valoró la utilidad del tratamiento con EPO beta (100 U/kg/tres veces por semana) en 40 pacientes receptores de TR, con Hb <12,5 g/dL, el nivel de Hb a los tres meses, así como el grado de función renal, no fueron distintos. [127]

Agentes estimuladores de la eritropoyesis en disfunción crónica del injerto

Los pacientes con disfunción crónica del injerto presentan anemia asociada con una producción insuficiente de EPO endógena por parte del injerto renal. En la literatura no se dispone de ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados que comparen la eficacia y seguridad del tratamiento respecto a un grupo no tratado. Esto se debe a que con los conocimientos actuales no parece razonable no tratar con ESAs a pacientes con ERC y anemia. Jindal et al. en 1992 reportó sólo a siete pacientes con disfunción crónica del injerto que respondieron al tratamiento con EPO beta. [128].

En los trabajos posteriores se valoró si el empleo de ESAs podía empeorar el control de la presión arterial y/o modificar el ritmo de progresión de la ERC, todos ellos no controlados, sugieren que el tratamiento de la anemia post-TR con ESAs en los pacientes con disfunción crónica del injerto disminuye el requerimiento de transfusiones, se asocia con un mayor requerimiento de tratamiento antihipertensivo, no modifica la progresión de la ERC y mejora la calidad de vida. Se necesitan ensayos aleatorizados para determinar si el tratamiento con ESAs para la anemia mejora la supervivencia en los receptores de TR. La decisión de tratar la anemia con ESAs debe sopesar los beneficios del tratamiento de la anemia menos transfusiones y mejor calidad de vida frente al potencial riesgo de aumento de los eventos cardiovasculares, la progresión de la ERC y la muerte. [72]

Reposición de hierro en el tratamiento de la APT

El déficit de hierro es extremadamente importante, ya que incluso los pacientes con niveles sub óptimos de EPO pueden corregir la anemia con hierro adecuado. [72] Moore, et al. en 51 pacientes post- TR, reportan que casi el 60 % de los pacientes sin deficiencia de hierro en el día 3 post- TR desarrollaron deficiencia de hierro por seis meses, los pacientes con deficiencia de hierro en el día 3 postoperatorio que recibieron suplementos orales de hierro lograron hematocritos más altos en seis meses que los observados en pacientes con reservas normales de hierro en el día 3 postoperatorio o inicialmente con deficiencia de hierro cuando estos grupos no se suplementaron [hematocrito 44 frente a 37 versus 36 %, respectivamente]. [129]

El tratamiento de la deficiencia de hierro es extremadamente importante para restaurar los niveles de Hb a niveles normales y la deficiencia de hierro se ha asociado de forma independiente con eventos cardiovasculares posteriores al TR que solo la presencia de anemia. [130] Respecto a si debe utilizarse el tratamiento por vía oral o por vía intravenosa, la información disponible en pacientes sometidos a TR es escasa. Se ha estudiado si existe alguna interferencia entre la absorción

oral de sulfato ferroso y el micofenolato de mofetilo, ya que algunos datos básicos de la fase de desarrollo del producto mostraban quelación digestiva e interferencia de absorción con distintos compuestos metálicos y los resultados de los ensayos clínicos realizados concluyen que no existe dicha interferencia. Por lo tanto, la utilización de compuestos de hierro orales es segura y eficaz en el paciente sometido a TR. [131] [132]

Tratamiento de APT por inmunosupresores

La relación entre la exposición a ácido micofenólico y la anemia es más intensa en los pacientes con deterioro de la función renal y/o hipoalbuminemia. Por lo tanto, se recomienda reducir la dosis en los casos con deterioro de función renal, anemia y niveles elevados de ácido micofenólico, aunque la utilidad de la monitorización de los niveles sanguíneos de ácido micofenólico ha sido tema de amplio debate. Borrows, et al. demostró que niveles de ácido micofenólico $<1,6$ mg/l se asocian con un mayor riesgo de rechazo agudo, mientras que los niveles $> 2,75$ mg/l se asocian con un mayor riesgo de toxicidad, se observa que el riesgo de desarrollar anemia aumenta en un 60% por cada aumento de 1 mg/l en los niveles de ácido micofenólico y que los niveles de ácido micofenólico $>2,6$ mg/l permiten predecir la aparición de anemia con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 79%. [133] Desde su introducción en la clínica hace más de una década se ha comunicado que el tratamiento con sirolimus se asocia con microcitosis y anemia, dicho fenómeno puede estar relacionado con su efecto antiproliferativo directo, disminuyendo la disponibilidad del hierro y asociándose a un estado inflamatorio crónico. Thauinat, et al.³³ mostraron, en un grupo de 46 pacientes, que la conversión de un inhibidor de la calcineurina a sirolimus por nefropatía crónica del trasplante se asociaba con una disminución de la hemoglobina en el 87% de los pacientes, con un descenso medio de la hemoglobina de 2,5 g/dL. Además, referían que los pacientes con disminución de la hemoglobina >2 g/dL presentaban microcitosis con un déficit funcional de hierro y sugerían que dicho bloqueo del hierro podía deberse a un estado inflamatorio crónico. Finalmente, comunicaron, en un subgrupo de pacientes, que la suspensión del sirolimus se acompañaba de una mejoría de la anemia y del estado inflamatorio crónico. [134]

Agustine, et al. en estudio no controlado realizado en 25 pacientes post- TR tratados con tacrolimus y sirolimus a quienes se les retiró el sirolimus por toxicidad (edemas e hiperlipemia en la mayoría de casos) y se les introdujo ácido micofenólico. En su estudio, este cambio terapéutico se acompañó de un aumento de la Hb en el 86% de los pacientes y de una disminución de la resistencia a la EPO, lo que sugiere nuevamente que en la anemia de estos pacientes contribuye un efecto proinflamatorio del sirolimus. [135] Maiorano, et al. aleatorizaron a un grupo de 42 pacientes con nefropatía crónica del trasplante en una proporción 1:2 a reducir en un 40% la dosis de ciclosporina o a cambiar dicho fármaco por sirolimus. En este estudio mostraron que los niveles de hepcidina eran similares en ambos grupos y que el tratamiento con hierro intravenoso en el segundo grupo no mejoraba la anemia. Por lo tanto, concluyeron que la anemia asociada con sirolimus no se debe a la inducción de un estado inflamatorio crónico, sino que se relaciona con una alteración directa del metabolismo celular del hierro. De todas formas, sea cual sea

el mecanismo o mecanismos subyacentes, en los pacientes post -TR tratados con sirolimus puede considerarse la conversión a micofenolato de mofetilo para mejorar la anemia. [136]

Tratamiento de APT por parvovirus

En la anemia asociada a infección por parvovirus B19 se pueden ensayar las siguientes opciones terapéuticas: disminuir la inmunosupresión (reducir dosis o retirar algún fármaco, p. ej., el micofenolato), cambiar de inmunosupresor (sustituir tacrolimus por ciclosporina) o ensayar tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (aunque existen diferentes pautas y número de dosis en la literatura, la dosis acumulada suele oscilar entre 2 y 5 g/kg). La información disponible deriva de series de casos y no se tiene información proveniente de estudios controlados. [99] [100]

ANTECEDENTES

Los avances en inmunosupresión han mejorado enormemente los resultados corto plazo para evitar rechazo del aloinjerto, lo cual ha permitido a la comunidad de trasplantes de prestar más atención a la gestión de los aspectos no inmunes, entre ellas la EMO. [16] A pesar de la mejora tras la restauración de la función renal, los receptores continúan mostrando anomalías metabólicas complejas, reportándose anemia pos-trasplante del 30 a 40% y la persistencia de EMO post-trasplante del 40 al 80% durante el primer año. Ha sido ampliamente reconocido que la presencia de EMO y anemia contribuyen significativamente al alto riesgo cardiovascular en receptores de trasplante renal y se asocian con un aumento de la mortalidad cardiovascular. [14] [35]

A pesar de que la anemia y la EMO típicamente se consideran complicaciones fisiopatológicas separadas, estudios anteriores sugirieron que varios componentes de EMO pueden ejercer un efecto supresor directo sobre la eritropoyesis, niveles bajos de Hb, resistencia a EPO. [137]

La anemia se asocia con efectos adversos en receptores TR, además de las causas conocidas de anemia como deficiencia de hierro, deficiencia relativa de EPO e inflamación, los estudios sugieren que los componentes de ERC y EMO como déficit de vitamina D, niveles de calcio y fósforo, así como aumento en el nivel de PTH, también podrían estar involucrados en el desarrollo y persistencia de la anemia, dichas causas pueden ser corregibles con una potencial mejoría de los efectos adversos de la anemia principalmente relacionadas al elevado riesgo cardiovascular. [138]

El HPTS es un proceso adaptativo que se desarrolla en respuesta al deterioro de la función renal, ha sido señalado como uno de los factores responsables de la anemia asociada a ERC, a través de diferentes mecanismos: desarrollo de quistes óseos y fibrosis de la médula ósea con la consiguiente eritropoyesis ineficaz por reducción de los precursores eritroides y menor sobrevida eritrocitaria, efectos de la PTH sobre

la síntesis de eritropoyetina, puede favorecer la resistencia a EPO ya que se encuentra asociado a ausencia de respuesta al tratamiento, interfieren con el mecanismo de producción renal y extrarrenal de EPO, eritropoyesis reducida debido a deficiencia de calcitriol. Se ha observado que posterior al tratamiento del HPTS mejoran los niveles de Hb, disminuye la necesidad AGEs y mejora la presión arterial. (48) [24]

De acuerdo a NKF/KDOQI, niveles de PTH entre 150 y 300pg/mL son deseables en pacientes en terapia dialítica. Rao et al demostraron que los pacientes que respondieron a AGEs tenían menores niveles de PTH (266 ± 322 pg/mL) comparados con aquellos que no respondieron a tratamiento (800 ± 248 pg/mL). Otros estudios han demostrado que niveles de PTH de 300, 600 y 900pg/mL se asocian a 90%, 79% y 67% de respuesta máxima a tratamiento con eritropoyetina recombinante humana, respectivamente. Así mismo, las células productoras de eritropoyetina expresan receptores a calcitriol cuya deficiencia puede disminuir la secreción de EPO e incapacitar la eritropoyesis. Algunos estudios demuestran incremento en la fragilidad osmótica eritrocitaria secundaria a una elevada concentración de PTH de pacientes en diálisis. (48)

Myles et al. en 2016 reportan la evolución de la EMO pre y post-TR al año de 246 receptores de TR en E.U.A, con mediciones de PTH a los 3, 6, 9 y 12 meses con prevalencia de HPTS persistente (PTH>65 pg/ml) del 89,5%, 86,8%, 83,1% y 86,2%, la hipofosfatemia (<2,5 mg / dL) alcanzó su punto máximo en la semana 2 y luego disminuyó progresivamente al año, concluyendo que el HPTS persistente es común después del TR 40%, así como la necesidad de realizar nuevos estudios para determinar si el HPTS persistente influye en los resultados clínicos a largo plazo post- TR incluyendo niveles de Hb. [35]

Supinda et al. en 2012, analizaron los factores asociados con el metabolismo del fósforo en 229 receptores de TR al año post-TR, realizando mediciones séricas de fósforo en 46 sujetos con TFG normal y 202 pacientes post-TR, demostrando que la mayoría de los receptores tenían niveles más bajos de fósforo que sujetos normales, FG23 sin cambios y la PTH más elevada en la mayoría de los receptores de TR, por lo tanto el HPTS persistente conlleva a la pérdida renal de fósforo en periodo post-TR. [15]

Los pacientes con ESCT con HPTS generalmente están asociados con anemia severa, muestran resistencia a la EPO. Lin et al. en 2004, evaluaron la influencia de HPTS, paratiroidectomía y administración de calcitriol en los parámetros hematológicos, mejoría de la anemia, reducción de necesidad de EPO a en pacientes en diálisis, reportando que los pacientes con HPTS tenían niveles de fósforo y fosfatasa alcalina (FA) más altos ($P < 0.05$), disminución del Hto, mayor dosis de EPO y el Hto mostró un aumento significativo a los 3 meses después de paratiroidectomía a los 6 meses y que el tratamiento con calcitriol tiene un efecto beneficioso sobre la anemia. [139]

Se han reportado estudios en pacientes con ERC indicando una posible asociación entre los niveles altos de fósforo sérico con anemia, y no está claro si tales

asociaciones (si está presente) están mediadas por algún otro componente de EMO, o si el fósforo puede tener un efecto directo en sí mismo. [14] [33]

Sunil et al. en 2015 reportan el análisis secundario de un ensayo controlado aleatorizado (Manejo de la resistencia a la eritropoyetina con oxpentifilina, HERO), evaluaron los determinantes de la severidad de la resistencia a ESAs en pacientes con ERC y resistencia primaria ESAs con EMO en 53 pacientes con ERC estadio 4 o 5 y anemia resistente a ESAs ($Hb \leq 12 \text{ g / l}$, índice de resistencia ESAs $\geq 1.0 \text{ UI / kg / semana / g}$), estableciendo asociación de la FA con la severidad de la resistencia a ESA en pacientes con ERC resistentes a ESAs. [140]

Tonelli et al. en 2001 establecieron que los marcadores inflamación y de HPTS se asociaron con una disminución de la respuesta a la EPO, en 135 pacientes con ERC en hemodiálisis, reportando como predictores independientes de mayor requerimientos de EPO, el fosfato sérico elevado ($p = 0,001$), PTH elevada ($p = 0,025$) y calcio sérico bajo ($p = 0.002$). [141]

La EMO en la mayoría de los pacientes con hemodiálisis se asocia con un alto riesgo de mortalidad, debido a los posibles enlaces patogénicos entre la anemia y PTH, Kimata et al. en 2005, evaluaron las asociaciones de indicadores de EMO con la hemoglobina en 12 089 pacientes en hemodiálisis del estudio de resultados de diálisis y patrones de práctica (DOPPS), con objetivos de alcanzar $Hb > 11 \text{ g / dL}$, indicando que las dosis semanales de EPO fueron más altas para los pacientes con niveles elevados de fósforo y PTH, describen que los niveles más altos de calcio sérico y fósforo están asociados con un mejor control de la anemia, esta relación es independiente del uso de vitamina D, s niveles de PTH y la dosis de EPO prescrita, , a pesar de lo reportado los niveles más bajos de calcio y fósforo son un objetivo a largo plazo con el fin de minimizar la calcificación del tejido y el riesgo de mortalidad. [142]

Los estudios previamente descritos establecen asociación entre EMO y sus marcadores como HPTS, elevación de FA y fósforo sérico en población en pre diálisis o ERC en hemodiálisis, en 2011 Kovesdy et al. examinaron la asociación del fósforo sérico con la concentración hemoglobina y la prevalencia de la anemia en 922 receptores de TR en Hungría, reportando que las concentraciones elevadas de fósforo sérico se asoció de forma independiente con la anemia en los receptores de TR, una concentración de fósforo sérico de 0.8 mg / dL más alta se asoció con una concentración más baja de Hb en sangre de 0.26 g / dL , con una odds ratio (OR) para la anemia de 1.77. una desviación estándar de 1 ($0,8 \text{ mg / dL}$) mayor del nivel fósforo sérico se asoció con $0,26 \text{ g / dL}$ en concentración de hemoglobina (intervalos de confianza del 95%: 0,36 a 0,15; $P0.001$), dichas asociaciones fueron consistentes y más acentuados en pacientes con TFG disminuida. Esto se observó después del ajuste por condiciones demográficas y comorbilidades, para varios factores de riesgo conocidos de anemia, incluyendo deficiencia de hierro, inflamación, niveles séricos de 25 (OH) vitamina D, hormona paratiroidea (PTH) y factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) [138]

Los pacientes post-TR es un grupo de pacientes cuyos niveles de fósforo sérico tienden a ser significativamente más bajos que los visto en pacientes con ERC, no

está claro qué mecanismos subyacen a la propensión de anemia en estos pacientes, pudiesen ser secundario a los efectos nocivos tal como en se documenta en estudios observacionales en pacientes con ERC no dependientes de diálisis o con función renal normal ya que el fósforo es un sustituto para otros componentes de EMO, tal como bajas concentraciones de vitamina D, aumento de los niveles de PTH y FGF23 los cuales han relacionado con niveles de hemoglobina más bajos o resistencia ESAs. [143]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe asociación entre el nivel de fósforo sérico con la persistencia de anemia en receptores de trasplante renal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE?

JUSTIFICACIÓN

La ERC es un problema de salud a nivel mundial, debido al número creciente de casos, altos costos de inversión, recursos limitados, altas tasas de morbilidad y mortalidad. El trasplante renal es tratamiento de elección para la ERC ya que revierten muchas de las complicaciones con impacto significativo en la calidad de vida. [1] Dados los avances terapéuticos relacionados con la inmunosupresión, la tasa de supervivencia del injerto renal y de los pacientes pos-trasplantados han mejorado drásticamente, sin embargo la tasa de mortalidad sigue siendo alta en comparación con la población general debido al desarrollo de eventos cardiovasculares. Ha sido ampliamente reconocido que la presencia de enfermedad mineral ósea (EMO) y anemia contribuyen significativamente al alto riesgo cardiovascular en receptores de trasplante renal y se asocian con un aumento de la mortalidad cardiovascular, a pesar de la mejora tras la restauración de la función renal post-trasplante, los receptores continúan mostrando anomalías metabólicas complejas, reportándose anemia pos-trasplante renal en 30 a 40% de los receptores y la persistencia de EMO en el periodo post- trasplante del 40 al 80% durante el primer año. Dichos trastornos a menudo están presentes previo al trasplante y persisten en periodo , en gran parte debido al daño preexistente adquirido durante la evolución de la enfermedad, principalmente el estado urémico así como a los efectos remanentes de las condiciones que se desarrollaron al ser sometidos a diálisis durante un tiempo variable, sin embargo la persistencia de estas anomalías también se asocia a ciertas condiciones , como, disfunción del injerto, efectos de inmunosupresores, infecciones oportunistas o enfermedad linfoproliferativa del trasplante. [1] [17] [14] [35]

A pesar de que la anemia y la EMO típicamente se consideran complicaciones fisiopatológicas separadas, estudios anteriores sugirieron que varios componentes de EMO pueden ejercer un efecto supresor directo sobre la eritropoyesis, se han reportado estudios en pacientes con ERC indicando una posible asociación entre

los niveles altos de fósforo sérico con anemia, pero tal asociación no se ha examinado en receptores de trasplante renal. [14] [33] [137]

El Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE es el principal hospital de referencia de alta especialidad y el principal centro de trasplante de esta institución, el cual ha aumentado su población post-trasplantada de riñón en los últimos 3 años, siendo el lugar idóneo para el manejo y seguimiento de los pacientes post-trasplantados, ya que cuenta con la infraestructura adecuada para el monitoreo y manejo de las complicaciones asociado a efectos de inmunosupresores, disfunción del injerto, infecciones oportunistas, enfermedad linfoproliferativa del trasplante, enfermedad mineral ósea y anemia. Si bien el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE concentra un gran número de pacientes con ERC, hasta el momento se carece de un registro de la prevalencia pre y post- trasplante de anemia y EMO, dichas alteraciones propias de la ERC están presentes desde el periodo pre-trasplante, pudiendo ser identificados antes de la aparición de las manifestaciones clínicas y ser utilizados como marcadores de futuros episodios cardiovasculares. El presente estudio tratara de establecer la asociación entre el nivel de fósforo sérico con la persistencia de anemia en receptores de trasplante renal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

Por lo anterior, se implementara y continuará con el monitoreo de estos parámetros durante la consulta externa de trasplante ya que son parte de los paraclínicos de seguimiento, es factible el tener acceso a los resultados mediante el expediente electrónico, los cuales nos hablaran de manera indirecta del estado cardiovascular de esta población, tratando de inferir en el control de ambos tanto en la etapa pre y , lo cual podría proporcionar beneficios pronósticos significativos al modificar dos de los riesgos cardiovasculares presentes en esta población de estudio y con ello tratar de incidir en la mortalidad lo cual disminuye los costos invertidos en la ERC en Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

HIPÓTESIS

- Hn: Los niveles de fósforo sérico elevados no se asocian con persistencia de anemia en receptores de trasplante renal.
- Ha: Los niveles de fósforo sérico elevados se asocian con persistencia de anemia en receptores de trasplante renal.

OBJETIVO GENERAL

Establecer la asociación entre los niveles de fósforo con persistencia de anemia en receptores de trasplante renal a los 3 meses.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Establecer la asociación entre el nivel hormona paratiroidea con persistencia de anemia en receptores de trasplante renal a los 3 meses.
- Reportar los cambios en los niveles de calcio, fósforo, hormona paratiroidea, fosfatasa alcalina en receptores de trasplante renal a los 3 meses.
- Reportar los cambios en los niveles de hemoglobina en receptores de trasplante renal a los 3 meses.

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

• DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Se plantea la realización de un estudio clínico, observacional, longitudinal y retrospectivo, que nos permita establecer si existe asociación de nivel de fósforo sérico con anemia, el cual se llevara a cabo en pacientes con enfermedad renal crónica, receptores de trasplante renal que se encuentren en seguimiento de consulta externa de Nefrología y Trasplante del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE. Se realizará en el periodo comprendido del 01 de enero de 2016 al 31 de diciembre del 2017, durante el cual se invita a participar a los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión, todos ellos manifestaron su consentimiento y aprobación para participar en el estudio. La información y datos se recopilan en una hoja de protocolo diseñada para tal fin (ANEXO 2).

• POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con enfermedad renal crónica, receptores de trasplante renal que se encuentren estables y en seguimiento de consulta externa de Nefrología y Trasplante del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

• UNIVERSO DE TRABAJO

Se reclutara pacientes receptores de trasplante renal corroborados con el censo de pacientes post-trasplantados renales del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, que cumplan los criterios de inclusión descritos, firma de consentimiento informado y posterior recopilación de datos.

• TIEMPO DE EJECUCIÓN

El periodo comprendido del 01 de enero de 2016 al 31 de diciembre del 2017.

• ESQUEMA DE SELECCIÓN

• DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL.

Ensayo clínico, observacional de autocontroles ya que el mismo grupo de pacientes serán control y posterior a trasplante renal se evaluara si existen cambios en los parámetros bioquímicos.

- **DEFINICIÓN DEL GRUPO A INTERVENIR.**

Pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento sustitutivo renal mediante trasplante renal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes estables durante los primeros tres meses post- trasplante renal.
- Pacientes que acepten en participar en la investigación mediante la autorización por consentimiento informado.

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes que cursen con disfunción de injerto (función retardada de injerto, rechazo celular ó humoral, necrosis tubular aguda, trombosis arterial o venosa) durante los tres meses post- trasplante.
- Pacientes con lesión renal aguda durante los tres meses post- trasplante.
- Pacientes que cursen con infección derivada de inmunosupresión los tres meses post- trasplante.
- Pacientes que cursen con sangrado durante los tres meses post- trasplante.
- Pacientes con una hospitalización durante los tres meses post- trasplante.

- **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Traslado a otra unidad hospitalaria.
- Pacientes inestables durante la realización del estudio.
- Pacientes que ameriten hospitalización durante el desarrollo de la investigación.
- Pacientes que por algún motivo no cuenten con resultados de laboratorio, necesarios para este estudio.
- Realización de paratiroidectomía durante la investigación.

- **TIPO DE MUESTREO**

Muestro no probabilístico por conveniencia y dirigido por temporalidad.

- **METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA**

El tamaño de la muestra será en base al censo de los pacientes con enfermedad renal crónica, receptores de trasplante renal que se encuentren en seguimiento de consulta externa de nefrología y trasplante del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, que cumplan con criterios de inclusión, en el periodo comprendido del 01 de enero de 2016 al 31 de diciembre del 2017.

La n se calculó en base a la proporción.

$$n = \frac{(Z)^2 (4)(p)(1-p)}{D^2}$$

- DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable	Definición operacional	Escala de medición	Calificación unidades-categorías
Edad	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta la de la realización del estudio	Cuantitativa continua	Años cumplidos
Sexo	Características genóticas del individuo, relativas a su papel reproductivo	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Peso	Medido en kilogramos	Cuantitativa continua	Específico (kilogramos)
Talla	Medido en centímetros	Cuantitativa continua	Específico (centímetros)
Índice de masa corporal	Relación de magnitud entre el peso y la talla, expresada como razón .IMC = peso (kg) / talla (m ²) valores referidos según OMS	Cualitativa ordinal	Bajo peso: <18.5 Normal: 18.5 – 24.9 Sobrepeso: 25 – 29.9 Obesidad I:30 – 34.9 Obesidad II:35– 39.9 Obesidad III: ≥40
Tasa de filtrado glomerular (TGF)	Es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman. Calculado por CKD-EPI (mL/min/1,73 m ²)	Cuantitativa continua	mL/min/1,73 m ²
Enfermedad renal crónica (ERC)	Presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud. Los criterios de ERC son los denominados marcadores de daño renal o la reducción del filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min/1,73 m ² . La duración mayor de tres meses de alguna de estas alteraciones podrá constatar de forma prospectiva o bien inferirse de registros previos.	Cualitativa ordinal	1.TFG normal ó aumentada 2. Leve decremento en TFG 89-60 ml/min/ 1.73 m ² con alguna evidencia de daño renal reflejado como microalbuminuria, proteinuria y hematuria así como cambios radiológicos o histológicos. 3A:TFG 59-45 ml/min/1.73m ² 3B:TFG 44-30 ml/min/1.73m ² 4: TFG 29-15 ml/min /1.73 m ² 5: TFG < 15 ml/min / 1.73 m ² el TSFR en forma de diálisis o TR

	Evidencia de daño renal microalbuminuria, proteinuria y hematuria así como cambios radiológicos o histológicos. *Albuminuria <30-30 a 300 y >300 mg/ 24 horas: A1, A2 y A3 respectivamente.		debe ser considerada para mantener la vida.
Causa de Enfermedad Renal	Causa que provoco deterioro de la función renal	Cualitativa nominal	Diabetes mellitus Hipertensión arterial Enfermedad hipertensiva del embarazo Lupus eritematoso sistémico Glomerulopatías Obstructiva Enfermedad renal poliquística Desconocida
Tiempo de evolución con ERC	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta realización del estudio.	Cuantitativa continua	Meses
Antecedentes cardio-vasculares	Definido por la OMS como conjunto de patologías y enfermedades diversas del corazón y de los vasos sanguíneos, con distintas causas o etiología y en sus manifestaciones clínicas.	Cualitativa nominal	Enfermedad vascular cerebral Isquémica infarto agudo al miocardio Trombosis venosa Dislipidemia Obesidad Tabaquismo
Terapia de reemplazo renal	Tratamiento para la sustitución o reemplazo de la función renal	Cualitativa nominal	Diálisis peritoneal Hemodiálisis Trasplante renal
Tiempo de estancia en hemodiálisis	Tiempo que ha permanecido con terapia sustitutiva de la función renal mediante hemodiálisis	Cuantitativa Continua	Medida en meses en programa de hemodiálisis.
Tiempo de estancia en diálisis peritoneal	Tiempo que ha permanecido con terapia sustitutiva de la	Cuantitativa Continua	Medida en meses en programa de diálisis peritoneal

	función renal mediante diálisis peritoneal		
Trasplante renal	Terapia sustitutiva de la función renal mediante implantación de injerto renal	Cualitativa nominal	-Trasplante renal de donador vivo relacionado (TRDVR) -Trasplante renal de donador vivo emocionalmente relacionado (TRDVER) -Trasplante renal de donador fallecido (TRDF)
Riesgo inmunológico	Riesgo establecido para inducir respuesta inmune, ante un estímulo antigénico basado en compatibilidad HLA, prueba cruzada, anticuerpos reactivos a un panel (P.R.A), En base a P.R.A. Bajo: 0 % , moderado: 1-30%, alto: > 30%, e hipersensibilizados:> 80 %	Cualitativa ordinal	Bajo Moderado Alto
Medicamentos inmunosupresores de inducción	Fármacos capaces de suprimir la respuesta inmune, ante a un estímulo antigénico, por un antígeno externo o interno, los cuales se administran previo a implantación de injerto renal.	Cualitativa nominal	Timoglobulina Basiliximab Metilprednisolona
Medicamentos inmunosupresores de mantenimiento	Fármacos capaces de suprimir la respuesta inmune, ante a un estímulo antigénico, por un antígeno externo o interno, utilizados posterior a la inducción, por tiempo indefinido.	Cualitativa nominal	Inhibidores de calcineurina Tacrolimus Ciclosporina Inhibidores de MTOR Anti metabolitos Micofenolato de mofétilo Azatioprina Esteroides

			Prednisona
Medicamentos para EMO	Tipo de fármacos para control de Enfermedad mineral ósea de calcio, fósforo, PTH y FA, utilizados 3 meses previos a trasplante y 3 meses post-TR	Cualitativa nominal	Análogos de vitamina D: Calcitriol Paricalcitol Quelantes de fósforo Sevelamer Calcimiméticos Cinacalcet Tabletas con calcio
Medicamentos para anemia	Tipo de fármacos para control cifras de hemoglobina, utilizados 3 meses previo a trasplante y 3 meses post-TR	Cualitativa nominal	Agentes estimulantes de eritropoyetina EPO Darbopoetina Suplementos de hierro
Creatinina	Compuesto orgánico producto de degradación de proteínas, derivado de la degradación de la creatina muscular. Valores: 0.7-1.3 mg/dL	Cuantitativa Continua	mg/dL
BUN	Nitrógeno ureico en sangre, producto del metabolismo proteico, cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo. Valores: 9-23 mg/dL	Cuantitativa continua	mg/dL
Calcio sérico corregido	Catión, elemento con papel fundamental en numerosos procesos vitales como función neuromuscular, contractilidad cardiaca, coagulación sanguínea, mineralización del hueso y distintas acciones hormonales. Valores:8.3-10.60 mg/dl	Cuantitativa continua	mg/dl

Fósforo	Anión crucial en la estructura de ácidos nucleicos y membranas fosfolipídicas, regula metabolismo celular y procesos enzimáticos, Valores: 2.4-5.1 mg/dl	Cuantitativa continua	mg/dl
Hormona paratiroidea	Hormona peptídica secretada por la glándula paratiroides, regula el metabolismo del calcio y fósforo Valores: 10 – 69 pg/ml	Cuantitativa continua	Picogramos por mililitro (pg/mL).
Fosfatasa alcalina	Enzima hidrolasa, desfosforilación de nucleótidos, proteínas y alcaloides. Valores: 45 - 120 U/L	Cuantitativa continua	U/L
Albumina	Proteína hidrosoluble más abundante, necesaria para distribución de líquidos corporales intra y extravascular. Valores: 3.20-4.80 g/dl	Cuantitativa continua	g/dl
Hemoglobina	Proteína, que brinda pigmento rojo contenido en hematíes, capta el oxígeno de los alveolos pulmonares y lo distribuye a los tejidos, transporta dióxido de carbono para ser expulsarlo. Valores: 14-18 g/dL	Cuantitativa continua	g/dL
Hematocrito	Porcentaje que ocupa la fracción sólida de la sangre, determinado por el volumen que ocupan los eritrocitos. Valores: 40-54 %	Cuantitativa continua	%
Volumen corpuscular medio (VCM)	Media del volumen individual de los eritrocitos es calculado	Cuantitativa continua	Femtolitros fT

	de la siguiente manera: $VCM = (Hct / RBC) * 10$ Valores: 84 - 100 fT		
Hemoglobina corpuscular media CHCM	Medida de concentración de hemoglobina en un volumen de GR Valores: 26- 32 pg	Cuantitativa continua	pg
Índice de saturación de transferrina	Sitios de unión de la transferrina que se destinan al transporte de hierro. Valores: 30-40 %	Cuantitativa continua	%

- **TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR**

Ingresarán todos los pacientes que reúnan criterios de inclusión, se les dará a firmar el consentimiento informado (ANEXO 1) y se les explicará el objetivo del estudio.

Dicha información se obtendrá información de los expedientes clínicos de los pacientes que han acudido a seguimiento y tratamiento post-trasplante renal, en la consulta externa de Nefrología y unidad de trasplantes, en Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

Se utilizará un instrumento de recolección de datos que contenga los campos necesarios para la captura de los datos (ANEXO2).

- **PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se realizó un estudio clínico, longitudinal, comparativo y analítico.

Para el análisis descriptivo se calcularon medidas de tendencia central y dispersión, para las variables cuantitativas se reporta mediana y cuartiles 25 y 75 (Q25 y Q75). En las variables nominales las frecuencias y porcentajes. Para evaluar el tipo de distribución de las variables cuantitativas continuas se utilizaron las pruebas de sesgo, curtosis y Shapiro–Wilk. El análisis inferencial no paramétrico se realizó por medio de la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Como medida de asociación de variables cualitativas se utilizaron pruebas de hipótesis la X2. El nivel de significancia se consideró <0.05. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 19.

La variable de exposición primaria (independiente- causa) fue la concentración de fósforo sérico y la variable de resultado primario (dependiente- efecto) fue la anemia. El fósforo sérico fue examinado como una variable cuantitativa continua, se categorizo de acuerdo a si el delta de fósforo sérico pre-TR era mayor ó menor de

3.5 mg/dl, y si este se asociaba con anemia a 3 meses post-TR, esta última definida como una variable cualitativa nominal en base al nivel de hemoglobina, menor de 13 g/ dl en hombres y menor de 12 g / dl en mujeres.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del Capítulo I, Título segundo: de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se mantiene el apego a las normas éticas que dicta la adecuada praxis médica durante la realización de este estudio, se solicitó la firma del consentimiento informado por parte del paciente y el investigador, respetando su decisión de integrarse al estudio. Los datos obtenidos fueron manejados de forma confidencial, salvo el caso en que se encontraran alteraciones que comprometieran el estado de salud del paciente, en cuyo caso se realizaron las intervenciones terapéuticas que consideraran apropiadas. (ANEXO 1)

CONFLICTO DE INTERESES

Este estudio no presenta conflicto de intereses

CONDICIONES DE BIOSEGURIDAD

Consideramos que no existen conflictos de bioseguridad.

Para las medidas de bioseguridad se garantiza que la toma de muestra se realiza por personal de laboratorio ó médico capacitados para la toma de muestra, con equipo específico para llevarlo a cabo, siguiendo normas de asepsia y antisepsia. Los productos biológicos de desecho y material punzocortante fueron tratados de acuerdo a las normas de manejo de residuos biológicos aplicables a nivel nacional.

RECURSOS

HUMANOS

Médicos adscritos de Nefrología y Trasplante, médicos residentes de Nefrología, personal de laboratorio y enfermería Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE

MATERIALES

Se utilizara expediente clínico y hojas de registro.

Se creara base de datos en programa Excel.

FINANCIEROS

No existe financiamiento alguno. El costo derivado del procesamiento de muestras sanguíneas fue absorbido Por El Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE contemplado el plan de costos rutinarios del hospital.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES PROGRAMADAS

	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Elaboración de protocolo								
Adquisición del material								
Trabajo de recolección								
Análisis de la información								
Redacción y entrega								

RESULTADOS

Durante el periodo del 01 de enero de 2016 al 31 de diciembre del 2017 en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, los pacientes receptores de trasplante renal fueron 62, se excluyeron 14 pacientes de los cuales 13 cursaron con disfunción de injerto renal, 1 presento infección derivada de inmunosupresión durante los tres meses post-TR. Se eliminó 1 paciente que falleció por complicaciones no relacionadas con el estudio. Incluyendo así un total de 47 pacientes para el estudio, las características de la población estudiada se muestran en la tabla 1 y los marcadores de función renal, EMO y anemia post- TR en la tabla 2.

Tabla 1. Características de la población estudiada	
Variable	N= 47
Femenino	16 (34)
Masculino	31 (66%)
Edad en años	29 (25-46)
Peso en Kg	66 (59-72)
Talla en m	1.6 (1.5-1.7)

Índice De Masa Corporal en Kg/m2	24.5 (21.5-27.8)
Causa de ERC	
Diabetes Mellitus	6 (12.8)
Hipertensión Arterial	11(23.4)
Enfermedad Hipertensiva del embarazo	1 (2.1)
Lupus Eritematoso Sistémico	1 (2.1)
Glomerulopatías	4 (8.5)
Obstruktiva	3 (6.4)
Enfermedad renal poliquística	6 (12.8)
No filiada	3 (6.4)
Antecedentes cardiovasculares	
Tabaquismo	12 (25.5)
Enfermedad vascular cerebral	0 (0)
Infarto agudo al miocardio	2 (4.3)
Trombosis venosa	3 (6.4)
Dislipidemia	16 (34)
Obesidad	10 (23.3)
Tiempo de evolución de ERC en meses	60 (36-84)
Tipo de TSFR	
Diálisis peritoneal	22 (46.8)
Hemodiálisis	23 (48.9)
Trasplante renal previo	2 (4.3)
Tiempo de TSFR en meses	36 (24- 60)
Características de TR	
TR de donador vivo relacionado	28 (59.6)
TR de donador vivo emocionalmente relacionado	8 (17)
TR de donador fallecido	13 (27.7)
Riesgo inmunológico bajo	22 (46.8)
Riesgo inmunológico moderado	6 (12.8)
Riesgo inmunológico alto	17(36.2)
Basiliximab	28 (59.6)
Timoglobulina	19 (36.5)
Metilprednisolona	47(100)
Prednisona	47(100)
Inhibidores de calcineurina	46 (97.9)
Tacrolimus	46 (97.9)
Ciclosporina	12 (23.1)
Ácido micofenólico	47(100)
Azatioprina	3 (6.4)
Inhibidor de MTO _r	1 (2.1)
*Para variables cuantitativas se reporta mediana y rango intercuartil (RIC=25 y 75), para cualitativas frecuencias y porcentajes n (%). ERC: enfermedad renal crónica. TSFR: tratamiento sustitutivo de función renal.	

2. Marcadores de función renal, EMO y anemia post - trasplante renal			
Parámetro	Pre-TR	1 semana post-TR	3 meses post-TR
Función de injerto			
Creatinina mg/dl	13.2 (10.2-16.9)	1.1 (0.9-1.3)*	1.1(0.9-1.3) *
TFG por CKD-EPI mL/min/1,73 m2	3.9 (2.8-5.2)	77.8 (60-98)*	79 (61-93)*
BUN mg/dl	66 (56-84)	19 (15-28)*	19 (16-23)*
Mineral óseo			
Calcio mg/dl	9.1 (8.4-9.6)	8.8 (8.1-9.5)	9.8 (9.0-10)*
Magnesio mg/dl	2.5 (2.1-2.7)	1.7 (1.5-1.9)*	1.7 (1.6-1.9)*
Fosfatasa alcalina U/L	117 (81-146)	96 (72-156)	119 (99-174)
Fósforo mg/	6.9 (5.1-8.2)	2.2 (1.6-2.8)*	3.1 (2.4-3.7)*
PTH pg/ml	305(171-64)	91 (61.8-184)*	69 (46.3-128)*
Anemia			
Hemoglobina g/dl	10 (8-11)	10 (8-11)	13 (12-15)*
Hematocrito %	31 (28.6-35.4)	30 (3-34.2)	40.7(37.8-46)*
VCM fT	89.7 (86-96)	93 (87-96)	93 (87-97)
CHCM pg	32 (29.7-33.2)	96 (72-156)	119 (99-174)
% de saturación	25.9(19.6-32.7)	17.4 (19-35.7)	28.7(18.3-35.7)
Se reporta mediana y rango intercuartil (RIC=25 y 75), nivel de significancia * p<0.05.			
VCM: volumen corpuscular medio, CHCM: hemoglobina corpuscular media , BUN: nitrógeno ureico en sangre, PTH: hormona paratiroidea, TR: trasplante renal.			

Características de trasplante renal

De los 47 pacientes con trasplante renal (TR) solo 1 (2.1%) había recibido un TR previo, en cuanto al tipo de TR mostró la siguiente distribución, TR de donador vivo relacionado 28 (59.6%), TR de donador vivo emocionalmente relacionado 8 (17%) y TR de donador fallecido 13 (27.7%). Con respecto al tipo de riesgo inmunológico Basado en el porcentaje de anticuerpos reactivos a un panel (P.R.A), se reporta riesgo bajo 22 (46.8%), moderado 6 (12.8%) y alto 17 (36.2%). La inmunosupresión de inducción se realizó en la mayoría con basiliximab 28 (59.6%) con una dosis de 40 mg y con timoglobulina 19 (36.5%) con una dosis acumulada con mediana de 1.6 (0-4.25), todos ellos recibieron metilprednisolona con una dosis de 875 (875-1500) mg. El esquema de inmunosupresión de mantenimiento en todos fue con prednisona 5 mg a los tres meses, en cuanto a inhibidores de calcineurina (INC) se observa en 46 (97.9%), teniendo en cuenta que algunos pacientes cambiaron de tipo de INC obteniendo así la siguiente distribución: tacrolimus 46 (97.9%), ciclosporina 12 (23.1%). En cuanto el tipo de antimetabolitos todos recibieron de manera inicial ácido micofenólico y 3 (6.4%) cambiaron a azatioprina e Inhibidor de

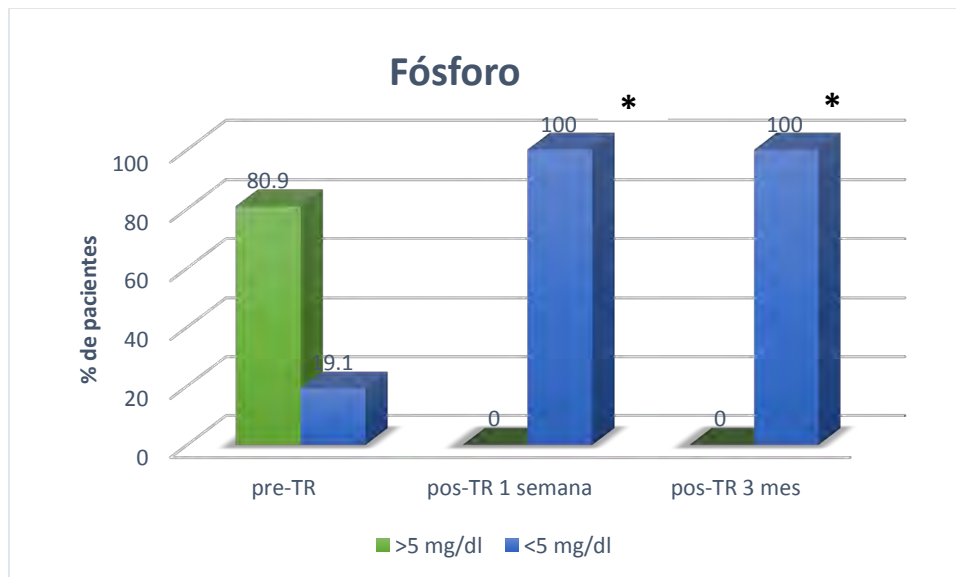
MTO_r 1 (2.1%). En cuanto a función renal del injerto se reporta creatinina, TFG por CKD-EPI y nitrógeno ureico en sangre (BUN) con diferencia significativa entre valores pre-TR y post-TR a la primer semana y 3 meses $p < 0.05$.

Enfermedad mineral ósea post-trasplante renal

Los parámetros bioquímicos séricos relacionados a EMO obtenidos se reportan en la tabla 2. En cuanto a los niveles de magnesio previo a TR y post-TR a la primer semana y 3 meses se encuentra una diferencia significativa $p < 0.05$. El calcio solo muestra diferencia significativa $p < 0.05$ a los 3 meses post-TR, hipercalcemia post-TR en 7 (14.9%). La fosfatasa alcalina no muestra diferencia significativa.

Fósforo

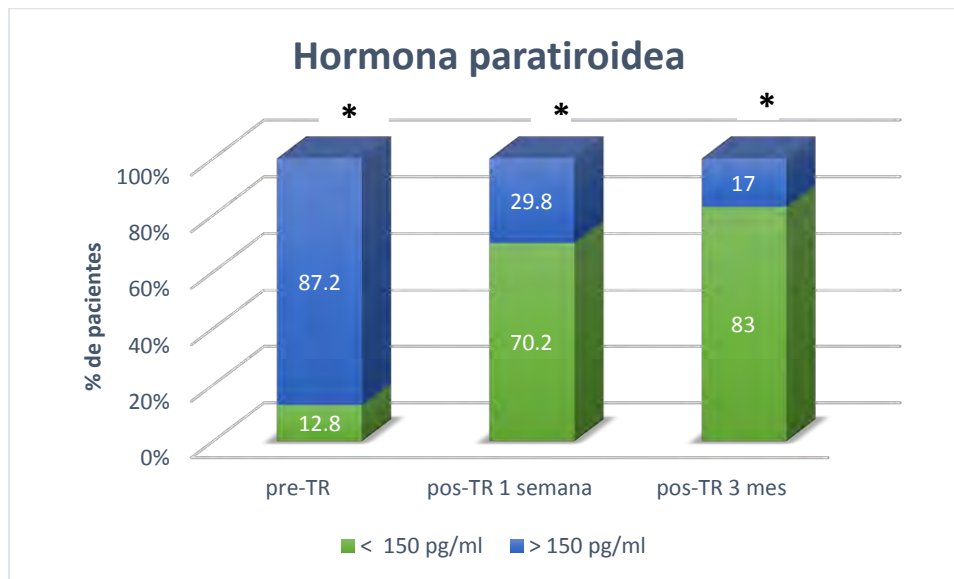
Se encuentra una diferencia significativa $p < 0.05$, entre los niveles de fósforo pre-TR con los niveles de la primer semana y 3 meses post-TR. Se observó que los niveles fósforo menores a 5 mg/dl, son más frecuentes en periodo post-TR [9 (19.1%) vs 47 (100%) $p < 0.05$], como se muestra en la gráfica 1. El cambio de los niveles de fósforo pre-TR con respecto a la primer semana post-TR muestra un delta de 4.9 (2.7-3.7) mg/dl y a los 3 meses post-TR se reporta un delta de 4.1 (1.6-5.2) mg/dl, mostrando una diferencia significativa $p < 0.05$. Los pacientes con un delta < 3.5 mg/dl fueron 20 (42.6%) y mayores a 3.5 mg/dl 27 (57.4%).



Gráfica 1. Distribución de los niveles de fósforo previo y posterior a trasplante renal $*p < 0.05$.

Hormona paratiroidea

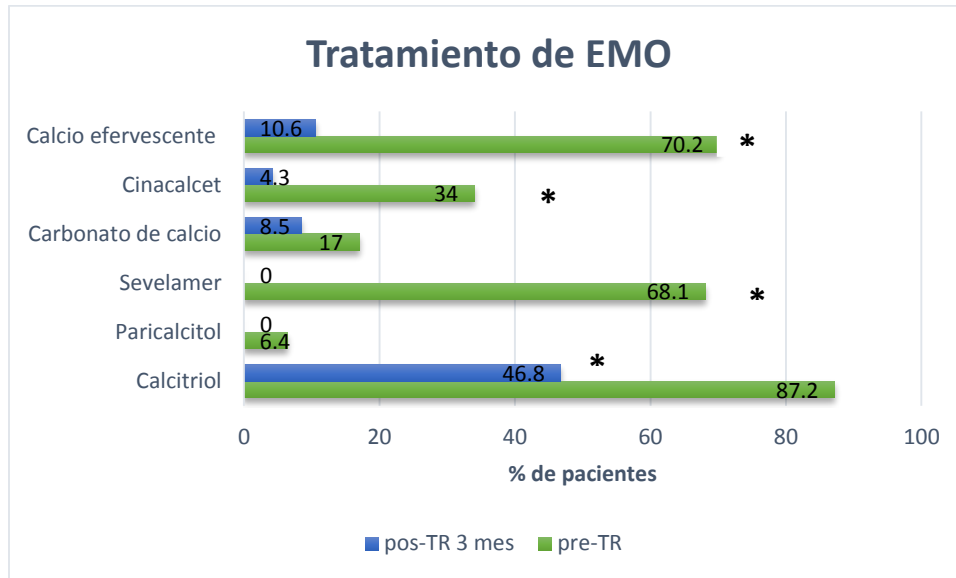
Los niveles de PTH mostraron una diferencia significativa $p < 0.05$, entre los niveles de PTH pre-TR con los de la primer semana y 3 meses post-TR. El delta de PTH pre-TR con la primer semana post-TR se reporta de 211 (71-477) pg/ml y un delta de 240 (69-520) pg/ml a los 3 meses post-TR, encontrándose una diferencia significativa $p < 0.05$. Agrupando los niveles de PTH en niveles menores y mayores a 150 pg/ml, en la etapa pre-TR 6 (12.8%) y 41(87.2%), post-TR 31(66%) y 16 (34%), se encontró una diferencia significativa $p < 0.05$, entre los valores pre-TR y en el periodo post-TR, representado en la gráfica 2.



Gráfica 2. Distribución de los niveles de PTH previo y posterior a trasplante renal
 $*p < 0.05$.

Medicamentos para el manejo de la enfermedad mineral ósea.

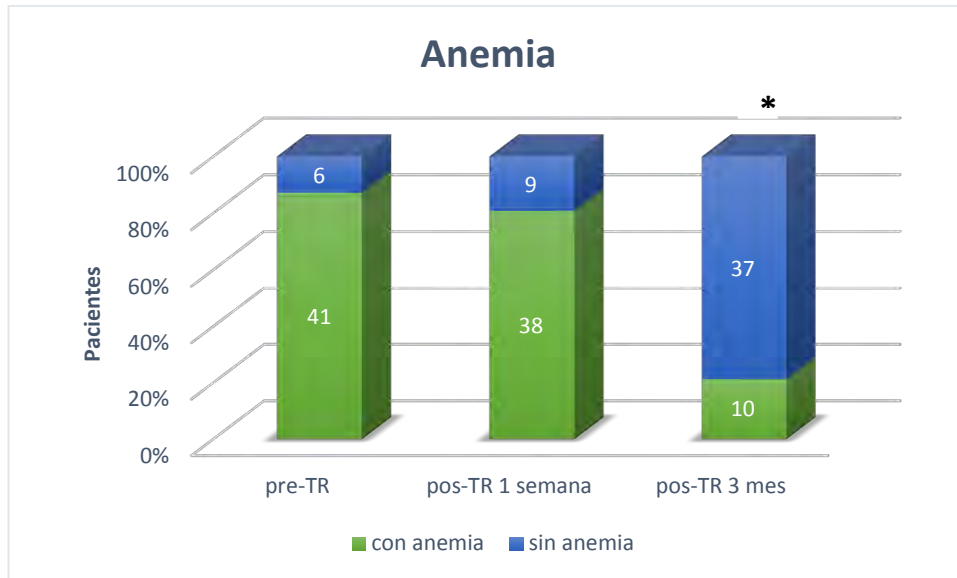
La distribución del tipo de medicamentos utilizados para la EMO se reporta en la gráfica 3. Se reporta mayor uso de medicamentos en el periodo pre-TR vs post-TR. Esto se observa para el calcitriol [41 (87.2%) vs 22 (46.8 %)], cinacalcet [16 (34%) vs 2 (4.3%)], calcio efervescente [33 (70.2 %) vs 5 (10.6 %)] y sevelamer [32 (68.1%) vs 0 (0%)], todos ellos con una diferencia significativa $p < 0.05$. El uso de paricalcitol y carbonato de calcio no presentan cambios estadísticamente significativos. $p > 0.05$, tal como se muestra en la gráfica 3.



Gráfica 3. Medicamentos para la enfermedad mineral ósea previo a trasplante y a los 3 meses post-trasplante renal * $p < 0.05$.

Anemia post-trasplante renal

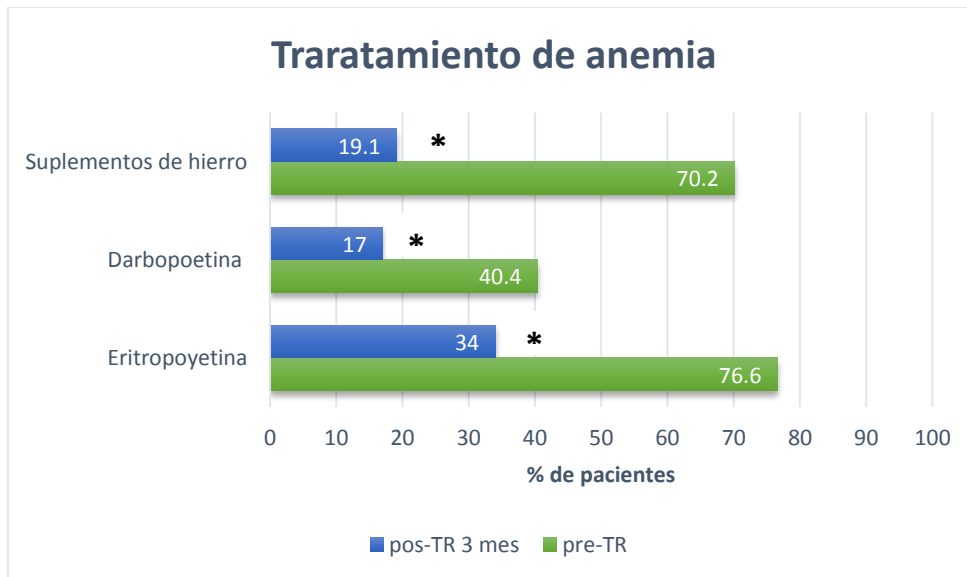
En cuanto a los parámetros bioquímicos se reporta una diferencia significativa entre los valores de Hb y Hto, pre-TR y a los 3 meses post-TR ($p < 0.05$). El resto de los parámetros no mostraron diferencias significativas. Los niveles de Hb pre-TR con respecto a la primera semana post-TR no muestran cambios, a los 3 meses post-TR se obtuvo un delta de 3 (1-3) g/dl, estadísticamente significativo $p < 0.05$. Se observa mayor frecuencia de anemia en el periodo pre-TR que a los 3 meses post-TR [41 (78.8 %) vs 10 (21.3 %) $p < 0.05$], representado en la gráfica 4. Al comparar los dos grupos con y sin anemia, no se encontraron diferencias significativas en los parámetros pre-TR estudiados.



Gráfica 4. Distribución de los pacientes con anemia, previo y posterior a trasplante renal * $p < 0.05$.

Medicamentos para el manejo de anemia.

Se observa que el uso de medicamentos para manejo de anemia es más frecuente en periodo pre-TR, con diferencia significativa ($p < 0.05$) entre parámetros pre-TR y post-TR a los 3 meses, como se muestra en la gráfica 5.



Gráfica 5. Medicamentos para anemia durante el estudio * $p < 0.05$.

Fármacos inhibidores de angiotensina.

El uso de inhibidores de angiotensina es mayor en el periodo pre-TR vs post-TR, de IECA [30 (63.8 %) vs 9 (19.1 %) $p<0.05$], ARA II [(30 (63.8%) vs 11(21.2%) $p<0.05$]. Sin encontrar asociación del uso de dichos fármacos en periodo pre-TR con persistencia de anemia a los 3 meses post-TR ($p>0.05$).

Asociación de fósforo sérico con persistencia de anemia.

Al establecer la asociación entre la persistencia de anemia a los 3 meses del TR con el delta de fósforo entre el pre-TR y a los 3 meses post-TR, se dividió en dos grupos si el delta es mayor o menor a 3.5 mg/dl. Se observa que aquellos con un delta > 3.5 mg/dl, tienen menor riesgo de anemia persistente a los 3 meses post-TR en relación a los que tienen delta <3.5 mg/dl, con un RR=0.7 (95% IC = 0.5-1.0) $p<0.05$.

Tabla 3. Asociación de fósforo sérico con persistencia de anemia		
	Con anemia	Sin anemia
	n=10 (19.2) %	n=37 (71.2)%
	n (%)	N (%)
Delta de fósforo		
< 3.5mg/dl	7 (14.8)	13(27.6)
> 3.5 mg/dl	3 (6.3)	24 (51)
Chi- cuadrado de Pearson * $p<0.05$		

Asociación entre hormona paratiroidea con persistencia de anemia.

Se estableció la asociación entre la persistencia de anemia a los 3 meses del TR y PTH pre-TR dividida en niveles menores y mayores a 150 pg/ml. Se observa que aquellos con nivel de PTH < 150 pg/ml, tienen menor riesgo de presentar anemia persistente a los 3 meses post-TR en relación a los que tienen PTH >150 pg/ml, con un RR=0.3 (95% IC = 0.1-1.2) $p<0.05$.

Tabla 5. Asociación de PTH con persistencia de anemia		
	Con anemia	Sin anemia
	n=10 (19.2) %	n=37 (71.2)%
	n(%)	n(%)

Nivele de PTH pre- TR		
< 150 pg/ml	4 (8.5)	2 (4.3)
>150 pg/ml	6 (12.8)	35 (74.4)
Chi- cuadrado de Pearson * $p<0.05$		

DISCUSIÓN

El Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE es el hospital de referencia nacional de alta especialidad y el principal centro de trasplante renal de esta institución, por primera vez se estudiaron dos de las complicaciones de ERC en etapa pre y post-TR, la anemia y EMO. Si bien, al ser un estudio descriptivo no determino una relación directa de causalidad, permitió establecer asociación entre el nivel de fósforo sérico pre-TR y la PTH, como marcadores de EMO con la persistencia de anemia en receptores de TR.

Como lo menciona la literatura tras la restauración de la función renal existe una corrección parcial de ciertas complicaciones propias de la ERC, sin embargo los receptores de TR continúan mostrando anormalidades metabólicas complejas, como la anemia y EMO, esto debido en gran parte debido a daño pre existente adquirido durante el desarrollo de la falla renal y al ser sometidos a diálisis durante un tiempo variable aproximado de 6 años, tal como se mostró en nuestro estudio con tiempo de ERC de 5 años, investigaciones revelan que cerca del 80% de los pacientes en hemodiálisis presentan mayor incidencia de calcificaciones vasculares, es de suma importancia mencionar que las calcificaciones involucran la presencia de HPTS, depósito de calcio y fósforo, provocando daño en la distensibilidad de los vasos, formación de vesículas de matriz con micro cristales, calcificaciones ectópicas y mayor riesgo de calcifilaxis. Lo cual es un predictor de la mortalidad cardiovascular en pacientes post-TR, tal como en nuestra población donde el principal TSFR fue hemodiálisis seguido de diálisis peritoneal y principalmente en los pacientes con hipertensión arterial sistémica (HAS) y diabetes mellitus (DM), que fueron las principales causas de ERC en la población estudiada, así como la presencia de factores de riesgo cardiovascular tales dislipidemia, obesidad y tabaquismo. [16] [144] [145] [146]

Posterior al TR las hormonas reguladoras del MOM vuelven a niveles normales, en los primeros 3 meses el FGF-23 y PTH disminuyen rápidamente en asociación con un aumento en la producción de 1,25-dihidroxivitamina D, se reanuda la excreción renal de fósforo y el calcio sérico vuelve a valores normales e inclusive altos, dicha corrección conlleva a la presencia de nuevas alteraciones de EMO tal como la hipercalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia, dichos cambios se traducen, en aumento del riesgo de fracturas, desarrollo de calcificaciones vasculares aceleradas las cuales pueden poner en peligro la función del injerto, reflejándose en aumento

del riesgo cardiovascular y repercusión en calidad de vida de paciente post- TR. [27] [37]

En cuanto a la regulación del calcio se reporta un descenso de los niveles plasmáticos en el 40 % durante los primeros 3 meses post-TR, nuestro estudio se documentó en el 21.3 %, esto es debido a un cese de los suplementos de vitamina D y de los quelantes cálcicos de fósforo, tal como sucedió en nuestra población, ya que posterior al TR más del 50 % de los pacientes suspendió el uso de calcitriol, paricalcitol, calcio efervescente y todos el uso de carbonato de calcio. Posteriormente se produce un incremento en los niveles de calcio hasta niveles normales e incluso altos provocando hipercalcemia, la cual es la principal preocupación de la persistencia de HPTS por el riesgo de calcificaciones vasculares y ectópicas, se describe una prevalencia en el primer mes entre 5-66%; 52% a los 3 meses y el 15% al año del TR, (24) los resultados de nuestro estudio se reporta en 14.9%, se ha asociado con el tiempo en hemodiálisis y los niveles de PTH pre-TR, dicha asociación no se observó en nuestro estudio. [14]

El comportamiento del fósforo en el post-TR al contrario de lo que ocurre en la ERC se caracteriza por hipofosfatemia, secundaria a una elevada fosfaturia, ya que ante un injerto renal funcional existe una disminución de la reabsorción tubular y se reanuda la excreción renal de fósforo, esto debido a los niveles acumulados de PTH y de FGF-23, este último es el que más efecto fósforúrico posee, estudios revelan que el FGF-23 disminuye durante los primeros 3-12 meses. Algunos autores reportan que la hipofosfatemia alcanza su punto máximo en la semana 2, luego disminuye progresivamente, a los 3 meses se reporta en un 40-60 % al año 40% y un 5 % persisten después del año del TR. Dicha hipofosfatemia se evidencia en nuestro estudio, 90 % durante la primera semana post-TR y 66 % al tercer mes, otro factor contribuyente a la hipofosfatemia es el uso pre-TR de quelantes como el sevelamer donde el 68.1% usaba dicho quelante y se suspendió en el post-TR. [15] [38] La hiperfosfatemia en el TR es un trastorno tardío, se asocia con el grado de ERC y el nivel de HPTS pre-TR, en nuestro caso ningún paciente mostro hiperfosfatemia a los 3 meses del TR. [40] Otro trastorno es la hipomagnesemia post-TR la cual se reporta del 40 %, nosotros encontramos solo del 2 (4.2%). [14]

El efecto hormonal de la PTH, juega un papel primordial en la corrección de las alteraciones de la EMO, según la literatura inmediatamente después del TR se produce un descenso en la PTH hasta un 50 % de sus valores basales, con mayor en descenso en los primeros 3 meses post-TR, tal como lo muestra nuestra población. El HPTS persistente puede deberse a hiperplasia monoclonal de la glándula paratiroides con una disminución relativamente lenta del tamaño total y con cierto grado de autonomía de la glándula paratiroidea, con consiguiente disminución de los receptores de calcio y de vitamina D en el tejido paratiroideo que incrementa la resistencia a los mecanismos de control de la PTH. [16]

Acorde con los resultados de otras investigaciones, se reportan tasas de HPTS persistente durante el primer año del 40 al 80%. Myles et al. investigaron la evolución de EMO en 246 receptores de TR, desde el periodo pre-TR y durante el primer año post- TR con mediciones de niveles de PTH a los 3, 6, 9 y 12 meses,

concluyendo que el HPTS persistente es común después de un TR, aun con niveles de PTH menores de 300 pg/ml con una prevalencia del 86.8% a los 3 meses post-TR, si bien nuestro estudio no reporta tal prevalencia pudiese deberse al número de pacientes incluidos, nosotros encontramos una prevalencia de HPTS pre-TR del 87 % y 34 % post-TR respectivamente, tomando como referencia niveles > 150 pg/dl. [35]

El HPTS persistente es un factor de riesgo para la disminución de la densidad ósea Torres et al. reportan que las concentraciones elevadas de PTH se encuentran tanto en recambio óseo bajo (enfermedad ósea adinámica) y alto (osteítis fibrosa). La mayoría de los estudios documentan un aumento del recambio óseo durante los primeros 3-6 meses post-TR, caracterizado por un aumento fosfatasa alcalina tal como se evidencio en nuestra población. Nosotros encontramos una diferencia significativa tal como lo describe la literatura, entre los valores de PTH pre-TR mediana de 305 (171-64) pg/ml con los niveles post-TR durante la primera semana de 91 (61.8-184) pg/ml y al tercer mes post-TR de 69 (46.3-128) pg/ml. Algunos autores establecen como objetivos de PTH post-TR valores entre 75 y 125 pg / ml o una disminución > 40%, en nuestra población aquellos pacientes que lograron metas de PTH < a 150 pg/ml, en la etapa post-TR fueron de 66% durante la primer semana y 34% al tercer mes post-TR.

El uso de cinacalcet en pacientes en diálisis, sugieren que no existe beneficio en la supervivencia ni reducción de fracturas. En receptores con HPTS durante el período de espera de TR, puede ser alternativa para la paratiroidectomía total o subtotal se prefiere en pacientes con HPTS severo asociado con hipercalcemia, con mejora el control de los valores séricos de PTH sin provocar cambios en la calcemia o fosfatemia ni en la función renal con buena tolerabilidad. [48] [14] En nuestra población se reporta uso de cinacalcet previo a TR cinacalcet en el 34%, de los cuales el 4.3% continuo su uso post-TR, la literatura describe el uso de calcimiméticos en post- trasplantados principalmente en pacientes con HPTS, con hipercalcemia secundaria ó con calcio normal [15] [35].

Torregrosa et al. en su estudio CINAREN, en 32 pacientes trasplantados reportan el uso en HPTS con PTH >120 pg/ml observando disminución de PTH a los 6 meses del 48,6 %, sin cambios en los niveles de calcio y fósforo. [47] Gómez Marqués et. al. evaluaron a 48 pacientes post-TR con HPTS tratados con cinacalcet dosis de 30 a 180 mg, más calcitriol, el 70% de los pacientes sin hipercalcemia alcanzó el valor deseado de PTH 75 y 125 pg / ml o una disminución > 40%. [48] Otros autores reportan una reducción sostenida de los niveles de PTH de aproximadamente el 50 % a los 6 meses tras el inicio del tratamiento. [49] La experiencia del uso de cinacalcet post-TR del Centro Medico 20 de Noviembre fue en 2 pacientes, los cuales tenían HPTS persistente e hipercalcemia, se observó que el promedio PTH pre-TR era mayor de 350 pg/ml con reducción del 20 %, así como lograr normocalcemia al tercer mes post-TR con dosis de 30 mg de cinacalcet.

Estudios recientes establecen que aproximadamente del 60-70% de los pacientes presentan anemia al momento del TR. Este estudio se enfoca en la anemia post-TR inmediata la cual se reporta del 30 a 40 %, nosotros encontramos persistencia

del 21.3 %, de tipo normocítico normocrómico tal como lo describe la literatura. La anemia es multifactorial, incluyendo mecanismos comunes a los encontrados en pacientes con ERC previo a TR, tal como la deficiencia relativa de EPO, deficiencia de hierro, inflamación y estrés oxidativo. En periodo post-TR las causas son complejas y algunos factores específicos del TR pueden contribuir al desarrollo de anemia post-TR, tal como rechazo de injerto renal, efecto de inmunosupresores, enfermedad linfoproliferativa del trasplante e infecciones. [147]

La suspensión del tratamiento de ESAs posterior al TR, es una de las principales causas de anemia post-TR inmediata, tal como lo reportado en nuestro estudio donde cerca del 50 % de los pacientes suspendieron dicho tratamiento. Otra causa es el déficit de hierro, el cual mejoro con aumento de índice de saturación del 3% reflejado en que una tercera parte suspendió el uso de suplementos de hierro post-TR. [48]

Estudios reportan la asociación de anemia post-TR con efectos adversos de los inmunosupresores, dicha asociación no se mostró en nuestro estudio. [82] La literatura refiere asociación con el uso de IECA y ARA-II, 30 % de la población estudiada utilizaba dichos fármacos en etapa pre-TR y cerca del 20 % posterior al TR, sin embargo nosotros no encontramos dicha asociación. [50]

Investigaciones establecen que la anemia y EMO se asocian con un aumento de la mortalidad cardiovascular en receptores de TR. Aunque comúnmente se consideran complicaciones fisiopatológicas separadas, algunos estudios en población en pre diálisis o ERC en hemodiálisis sugieren que ciertos componentes de la EMO como; déficit de vitamina D, niveles bajos de calcio así como aumento en el nivel de fósforo, PTH y fosfatasa alcalina, pueden ejercer un efecto supresor directo sobre la eritropoyesis ya que se han asociado con menor concentración de hemoglobina, reducción de los precursores eritroides en médula ósea y menor sobrevivencia eritrocitaria. [138] [140]

Incluso algunos autores como Tonelli et al. reportan que el fosfato elevado ($p = 0,001$), PTH elevada ($p = 0,025$) y calcio sérico bajo ($p = 0.002$) son predictores independientes de mayor requerimientos de EPO. [141] Estos componentes de EMO pueden estar involucrados en el desarrollo y persistencia de la anemia post-TR, algunos de ellos pueden ser corregibles. [35]

Estudios han demostrado una asociación entre la hiperfosfatemia y anemia, sin embargo dicha asociación sigue siendo incierta, no se sabe si el fósforo tiene un efecto directo en la anemia ó si esta mediada por algún otro componente de EMO. En el caso de hiperfosfatemia se pudiese asociar con anemia, secundario a los efectos nocivos tal como se documenta en estudios observacionales en pacientes con ERC no dependientes de diálisis o con función renal normal, ya que el fósforo es un sustituto esencial para otros componentes de EMO. Otra potencial explicación independiente de EMO es efecto de la poliamina urémica la cual puede inhibir la eritropoyesis, un aumento de dicha toxina resulta en un mayor nivel de fósforo, esto se observa principalmente en pacientes con niveles bajos de TFG los cuales experimentan niveles más altos de tales toxinas. [143] [24]

Supinda et al. establecieron que el HPTS persistente en 299 receptores de TR, conlleva a la pérdida renal de fósforo e hipofosfatemia, no está claro qué mecanismos subyacen a la propensión de anemia en este tipo de pacientes. [138] [15]

Nuestra investigación estableció la asociación entre la persistencia de anemia con el delta de fósforo $\Delta > 3.5$ mg/dl, se establece que estos pacientes tienen menor riesgo de anemia persistente a los 3 meses post-TR, con un RR=0.7 (95% IC = 0.5-1.0) $p < 0.05$, en comparación a los que tienen $\Delta < 3.5$ mg/dl, lo que se traduce en niveles más altos de fósforo pre-TR, concluyendo que el tener un Δ de fósforo > 3.5 mg/dl actúa como un factor protector para anemia persistente, lo cual se traduce en una disminución adecuada entre los niveles de fósforo pre-TR y a los 3 meses post-TR. Tal como lo describió Kovessy et al. reportan que concentraciones elevadas de fósforo > 0.8 mg/dl se asociaron de forma independiente con la anemia en 922 receptores de TR, con un OR para anemia de 1.77 (IC 95%: 0,36 a 0,15; $P < 0.001$) dicha asociación fue consistente y más acentuada en pacientes con TFG disminuida. [138]

Como objetivo secundario se investigó la asociación de PTH con anemia persistente, reportando que aquellos pacientes con nivel de PTH pre-TR < 150 pg/ml, tienen menor riesgo de presentar anemia persistente a los 3 meses post-TR en relación a los que tienen PTH > 150 pg/ml, con un RR=0.3 (95% IC = 0.1-1.2) $p < 0.05$. Lo cual se traduce en que niveles de PTH elevados pre-TR se asocia con anemia, tal como algunas lo establecen investigaciones previas, en las que niveles elevados de PTH pre-TR > 300 pg/ml, se asocian con el recambio óseo, desarrollo de quistes y fibrosis de la médula ósea, interfiriendo con el mecanismo de producción renal y extrarrenal de EPO e incremento en la fragilidad osmótica eritrocitaria. El HPTS generalmente está asociado con anemia severa y resistencia al tratamiento con ESAs. (48) Lin et al. en 2004, establecen que existe mejoría de parámetros hematológicos, reducción de necesidad de EPO tras el tratamiento del HPTS con paratiroidectomía y administración de calcitriol. [139]

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, es que al realizarse en pacientes de un solo centro de trasplante, los resultados obtenidos no pueden aplicarse a la población de trasplante en general. Al ser un estudio observacional no permite hacer inferencias sobre la causalidad o temporalidad, pero si la descripción de las asociaciones, sin embargo no permite inferir que la disminución del fósforo sérico puede mejorar anemia post-TR, y por lo tanto, no podemos hacer recomendaciones con respecto a cuál podría ser el nivel ideal de fósforo para intervenciones terapéuticas. Si bien nosotros encontramos que la hiperfosfatemia pudiese ejercer un efecto en la eritropoyesis, no podemos descartar un mecanismo inverso, es decir que la eritropoyesis elevada resulte en una mayor incorporación del fósforo en los glóbulos rojos recién formados.

CONCLUSIONES

Esta investigación reveló que pese a la restauración de la función renal posterior al TR, los pacientes continúan mostrando algunas anormalidades metabólicas como la EMO y la anemia, evidenciando que cerca de una cuarta parte de los pacientes post-TR persisten con dichas alteraciones como lo refiere la literatura. Si bien, al ser un estudio descriptivo no determino una relación directa de causalidad, permitió establecer que algunos componentes pre-TR de EMO tal como niveles elevados de fósforo y PTH, se asocian con la persistencia de anemia pos-TR, lo cual sugiere un efecto supresor sobre la eritropoyesis tal como lo han reportado algunos autores. Se establece que la población con EMO pre-TR tiene mayor riesgo de presentar anemia persistente después del TR. Sin embargo se necesitan estudios prospectivos a largo plazo y con mayor número de pacientes, dirigidos a evaluar si la EMO persistente influye en los resultados clínicos a largo plazo sobre la anemia post-TR. Es crucial tener una mejor gestión de la EMO durante la etapa pre-diálisis, el periodo de diálisis así como después del TR con la finalidad de mejorar los efectos adversos asociados a la anemia e incidir sobre la disminución de la mortalidad cardiovascular en este tipo de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] G. Maqueda, «Enfermedad cardiovascular y función renal. Mecanismos patogénicos,» Revista Española de Cardiología, pp. 10-21, 2008:8.
- [2] Paniagua R Ramos A, Fabian R, Lagunas J, Amato D «Peritoneal Dialysis in Latin America, chronic kidney disease and dialysis in Mexico,» n° 27, pp. 405-409, 2007.
- [3] Amato D, «Prevalence of Chronic kidney disease in an urban Mexican population,» n° 68, pp. S11-7, 2005.
- [4] López ME Rojas LL, «Enfermedad renal crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México,» 2009.
- [5] Garc G., «Identifying Undetected Cases of Chronic Kidney Disease in Mexico . Targeting High-risk Populations,» vol. 4, n° 623-627., 2013.
- [6] Obrador T, «Prevalence of chronic kidney disease in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) México and comparison with KEEP US,» vol. 116, n° 77, 2010.

- [7] S. -Cantón, «El IMSS en cifras : La mortalidad de la Población derechohabientes,» vol. 42, nº 353-364, 2004.
- [8] W. H. Zhang L, «Chronic kidney disease epidemic: cost and health care,» *Semin Nephrol*, pp. 29(5): 483-486, 2009.
- [9] B. L. Klarenbach S, «Is living kidney donation the answer,» *Semin Nephrol*, pp. 29(5) 533-538, 2009.
- [10] NKF, «National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification,» vol. 39, nº 1, 2001.
- [11] L. D. Mathers, «Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030,» *PLoS Med* , p. 3(11) 442, 2006.
- [12] A. Zumrutdal, «Atherosclerosis in haemodialysis patients without significant comorbidities :Determinants of progression,» *Nephrology*, pp. 489-493, 2006.
- [13] S. G. Salanova Villanueva, «Bone mineral disorder in chronic kidney disease: Klotho and FGF23; cardiovascular implications.,» nº 36, 2016;36:368-75.
- [14] TE Larsson «Conjoint effects of serum calcium and phosphate on risk of total, cardiovascular, and noncardiovascular mortality in the community.,» *Arterioscler Thromb Vasc Bil*, vol. 30, p. 333–339, 2010.
- [15] Supinda, «Renal Phosphate Loss in Long-Term Kidney Transplantation,» vol. 7, 2012.
- [16] Jiunn Wong, «Fifty shades of gray: Bone disease in renal transplantation.,» vol. 24, nº 4, 2015 .
- [17] Pahnwat., «Mineral and bone disorder after kidney transplantation,» *Nephrol Dial Transplant*, vol. 24, nº 5(4), p. 18: 874–877 , 2015.
- [18] CENATRA, «Informe semestral 2017sobre donación y trasplante.,» Secretaria de salud de México. , México, 2017.
- [19] «KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD),» vol. August, nº 13, 2009.
- [20] Pisoni R, « Predictors of hyperphosphatemia and its association with cardiovascular deaths and hospitalization in chronic hemodialysis patients: International results from the DOPPS.,» vol. 4, nº 678, 2003.
- [21] Rodriguez M, « FGF23 and mineral metabolism, implications in CKD-MBD.,» vol. 14, nº 32(3), 2012 May.

- [22] Isakova T, « Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease.,» vol. 15, nº 305(23), 2011.
- [23] Canalejo R, «FGF 23 fail to inhibit uremic parathyroid glands,» vol. 6, nº 913- 211, 2011.
- [24] Cunningham J, «Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options.,» vol. 6, nº 4, 2011.
- [25] Lorenzo V, «Alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica.,» vol. Nefrología al Día. Sociedad Española de Nefrología., 2016.
- [26] K. 2017, « Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD),» vol. 7, nº 1, 2017.
- [27] F. C. Pérez, « Enfermedad mineral ósea del trasplante renal: clínica y diagnóstico,» vol. 4, nº 27-42, 2013.
- [28] Kalantar-Zadeh K, « Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease.,» vol. 5, nº 3, 2010 March.
- [29] Torregrosa B.A . « Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-M.M.),» vol. 31 , nº 1, 2011.
- [30] LD. Quarles ., «Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation.,» nº 118, 2008 pp. 3820-3828.
- [31] Ballinger AE, « Calcimiméticos para el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con nefropatías crónicas.,» 2014.
- [32] Jofre R, «Parathyroidectomy: whom and when?.,» vol. 85, nº S 97-100, June 2003.
- [33] Neerja., «Posttransplant bone disease Transplantation 21 (2007) 143–154,» vol. 21, 2007.
- [34] Pahnwat., «Mineral and bone disorder after kidney transplantation.,» vol. 24, nº 5, 2015.
- [35] MylesWolf, «A Prospective Cohort Study of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation,» Nephrol Dial Transplant, vol. 100, nº 1, p. 18: 874–877 , January 2016.
- [36] Marcén R, « Achieving chronic kidney disease treatment targets in renal transplant recipients: results from a cross-sectional study in Spain.,» vol. 9, nº 87, 2009.
- [37] Rodríguez-Benot, «Etiopatogenia de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral del trasplante renal.,» vol. 1, nº 4, 2013.

- [38] Sperschneider H. , « Bone disease after renal transplantation,» n° 18, 2003.
- [39] Neerja, «Posttransplant bone disease,» n° 21 , (2007) .
- [40] Neveen, « Calcium and Bone Metabolism Pre- and Post-Kidney Transplantation,» vol. 36, (2007).
- [41] Martin A, «Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways.,» vol. 1, n° 92, 2012.
- [42] Doi S, «Klotho inhibits transforming growth factor-beta1 (TGFbeta1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice. J Biol Chem 2011;286(10):8655-65.,» vol. 10, n° 286, 2011.
- [43] Krajisnik T, « Parathyroid Klotho and FGF-receptor 1 expression decline with renal function in hyperparathyroid patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients.,» vol. 10, n° 78, 2012.
- [44] Boudville NC, «Renal function and 25- hydroxyvitamin D concentrations predict parathyroid hormone levels in renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant 2006;21:2621-4.,» n° 21, 2006.
- [45] Liu S, « Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D.,» n° 17.
- [46] K. e. al, « Guías KDIGO para receptores de un trasplante renal. 21 enfermedad ósea del trasplante,» 2010.
- [47] Teregosa., «Cinacalcet en el manejo del hiperparatiroidismo secundario normocalcémico tras el trasplante renal: estudio multicéntrico de un año de seguimiento Nefrología (Madr.) 2014;34:62-8,» n° 34, 2014.
- [48] G. Marqués., «Treatment with cinacalcet of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation.,» vol. 41, n° 6, 2009.
- [49] Montenegro J, « Efficacy and safety of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with advanced chronic kidney disease before initiation of regular dialysis,» vol. 17, n° 1, 2012.
- [50] Kazmi WH, «Kazmi WH, Kausz AT, Khan Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency.,» n° 38, 2001.
- [51] Hayat, «Erythropoietin stimulating agents in the management of anemia of chronic kidney disease.,» n° 2, 2008.
- [52] Van der «Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis.,» n° 4, 2009.

- [53] T. D. Hung SC, « ESA and iron therapy in chronic kidney disease: a balance between patient safety and hemoglobin target.,» vol. 86, n° 4, 2014 Oct.
- [54] Divakaran V, « Heparin in anemia of chronic heart failure.,» vol. 1, n° 86, 2011.
- [55] Cooper AC, Breen CP, Vyas B, Ochola J, Kemeny DM, Macdougall IC. «Poor response to recombinant erythropoietin associated with loss of T-lymphocyte CD28 expression and altered interleukin-10 production.,» 2003 .vol. 18, n° 1.
- [56] Vecchi AF, «Homocysteine, vitamin b12, and serum and erythrocyte folate in peritoneal dialysis and hemodialysis patients.,» n° 169, 2000.
- [57] Drueke TB, « Role of secondary hyperparathyroidism in erythron renal failure patients.,» vol. 17, n° 5, 2002.
- [58] McClellan W, «The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease.,» vol. 20, 2004.
- [59] Rao M, «Optimal anemia management reduces cardiovascular morbidity, mortality, and costs in chronic kidney disease.,» n° 68, 2005.
- [60] Astor BC, «Association of kidney function and hemoglobin with left ventricular morphology among African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study.,» vol. 43, 2004.
- [61] Van der Meer P, «Erythropoietin improves left ventricular function and coronary flow in experimental model of ischemia-reperfusion injury.,» n° 6, 2004.
- [62] Foley RN, «The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease.,» n° 28, 1996.
- [63] McClellan WM, «Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study.,» n° 13, 2002.
- [64] Mohanram A, « Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy.,» n° 66, 2004.
- [65] Chang JM, « Anemia and left ventricular hypertrophy with renal function decline and cardiovascular events in chronic kidney disease.,» n° 374, 2014.
- [66] Pfeffer MA, « A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease.,» n° 361, 2009.
- [67] Singh AK, « Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease.,» vol. 335, 2006.
- [68] Drueke TB, « Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia.,» n° 335, 2006.

- [69] Silverberg DS, « The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study,» vol. 37, nº 7, 2011.
- [70] Locatelli F, « ERA-EDTA ERBP Advisory board. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP).,» vol. 24, 2009.
- [71] Coyne DW, «DRIVE Study Group. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients Response to IV Iron Elevated Ferritin Study (DRIVE),» vol. 3, nº 18.
- [72] Moreso, «Tratamiento de la anemia postrasplante renal Nefrología,» nº 2, 2011.
- [73] Ohashi N, «Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for anemia with chronic kidney disease.,» nº 5, 2012.
- [74] Robinson DM, « Darbepoetin alfa: its use in anemia associated with chronic kidney disease.,» vol. 19, nº 5, 2005.
- [75] López Gómez J M, «Anemia en la enfermedad renal crónica.Nefrología al Día.,» 2016.
- [76] Berns JS, «Effects of normal hematocrit on ambulatory blood pressure in epoetin-treated hemodialysis patients with cardiac disease.,» nº 56, 199.
- [77] IC. Macdougall « Antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA): epidemiology, immunogenicity and risks. Nephrol Dial Transplant. 2005;20 Suppl 4:iv9.,» vol. 4, nº 20, 2005.
- [78] Djamali A, «Medical care of kidney transplant recipients after the first posttransplant year.,» nº 1, 2006;.
- [79] Vanrenterghem Y, «Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: A European survey.,» nº 3, 2003.
- [80] Molnar MZ, « Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients—A prospective cohort study.,» nº 7, 2007.
- [81] V. M. Ponticelli C, «Role of anemia in cardiovascular mortality and morbidity in transplant patients.,» nº 17, 2002.
- [82] C. D. J. H. e. a. Zheng S, « Iron deficiency anemia and iron losses after renal transplantation.,» vol. 22, nº 440-443, 2008.
- [83] Mix TCH, «Anemia: a continuing problem following kidney transplantation.,» vol. 3 , nº 1426-1433. , 2003 .

- [84] Rodríguez M.L., «Anemia postrasplante renal.Sociedad Española de Nefrología.,» vol. 1, nº 80, 2015.
- [85] Lorenz M, « Anemia and iron deficiencies among long-term renal transplant recipients.,» nº 13, 2002; 13:794..
- [86] Miles AM, « Anemia following renal transplantation: erythropoietin response and iron deficiency.,» nº 11, 1997.
- [87] Vanrenterghem Y, «Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey.,» nº 3, 2003.
- [88] Yorgin PD, «Late post-transplant anemia in adult renal transplant recipients. An under-recognized problem?,» nº 2, 2002.
- [89] Tsuchimoto A, «Renal interstitial fibrosis in 0-hour biopsy as a predictor of post-transplant anemia.,» nº 38, 2013.
- [90] Lorenz M, «Anemia and iron deficiencies among long-term renal transplant recipients.,» nº 13, 2002.
- [91] Winkelmayr WC, «Pharmacoepidemiology of anemia in kidney transplant recipients.,» nº 15, 2004.
- [92] Augustine JJ, «Comparative effects of sirolimus and mycophenolate mofetil on erythropoiesis in kidney transplant patients.,» nº 4, 2004.
- [93] Grinyó JM, Cruzado «Mycophenolate mofetil and sirolimus combination in renal transplantation.,» nº 6, 2006.
- [94] Meur YL, «Plasma levels and metabolism of AcSDKP in patients with chronic renal failure: relationship with erythropoietin requirements.,» vol. 38, nº 3, 2001.
- [95] Vlahakos DV, « The role of the renin–angiotensin system in the regulation of erythropoiesis.,» vol. 56, nº 3, 201.
- [96] Mahmud SN, «Anemia characteristics after renal transplantation.,» nº 34, 2002.
- [97] Alves MT, «Human parvovirus B19 infection in a renal transplant recipient: a case report.,» vol. 6, 2013.
- [98] B.-O. R. y, «Anemia en receptores de trasplante renal.,» vol. 1, nº 1, 2012.
- [99] Waldman M., «Parvovirus-B19-associated complications in renal transplant recipients.,» vol. 3, nº 10, 2007.
- [100] Eid AJ, «Parvovirus B19 infection after transplantation: a review of 98 cases.,» vol. 1, nº 43, 2006.

- [101] Chhabra D y 3:1168-1174., « Impact of anemia after renal transplantation on patient and graft survival and on rate of acute rejection,» vol. 3, 2008.
- [102] Imoagene-Oyedemi AE, « Posttransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil: risk factors and implications for mortality. .,» n° 17, 2006.
- [103] Moulin B, «Serum erythropoietin and reticulocyte maturity index after renal transplantation: a prospective longitudinal study.,» n° 69, 1995; 69:259..
- [104] Besarab A, « Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation.,» n° 32, 1987.
- [105] Karthikeyan V, «The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients.,» vol. 4, n° 2, 2003.
- [106] López-Gómez JM, « Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance.,» n° 15, 2004.
- [107] Campise M, «Campise M, Mikhail A, Quaschnig T, Snyder J, Collins A. Impact of pre-transplant anaemia correction and erythropoietin resistance on long-term graft survival.,» vol. 8, n° 20, 2005.
- [108] Choukroun G, «Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy.,» n° 23, 2012.
- [109] Marcéna, «Anemia postrasplante: morbilidad cardiovascular, mortalidad y evolución del injerto,» vol. 2, n° 2, 2011.
- [110] Burroughs TE, « De novo congestive heart failure after kidney transplantation: a common condition with poor prognostic implications.,» n° 46, 2005.
- [111] Parfrey PS, « Impact of renal transplantation on uremic cardiomyopathy.,» n° 60, 1995.
- [112] McGregor E, «Early echocardiographic changes and survival following renal transplantation.,» n° 15, 2000.
- [113] Rigatto C, «Congestive heart failure in renal transplant recipients. Risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease.,» n° 13, 2002.
- [114] Marcan R, « Ischemic heart disease after renal transplantation in patients on cyclosporine in Spain,» vol. 2, n° 12, 2006.
- [115] Gheith O, «Does posttransplant anemia at 6 months affect long-term outcome of live-donor kidney transplantation? A single-center experience.,» n° 13, 2009.

- [116] Kainz A, «Hemoglobin variability after renal transplantation is associated with mortality.,» n° 25, 2012.
- [117] Kamar N, «Impact of postransplant anemia on patient and graft survival rates after kidney transplantation: a metaanalysis.,» n° 26, 2012.
- [118] Opelz G, «Importance of preoperative (not peroperative) transfusions for cadaver kidney transplants.,» n° 31, 1981; 31:106..
- [119] KDIGO, «Chapter 1: Diagnosis and evaluation of anemia in CKD. .,» n° 2, 2012.
- [120] Linde T, «Linde T, Ekberg H, Forslund T, et al. The use of pretransplant erythropoietin to normalize hemoglobin levels has no deleterious effects on renal transplantation outcome.,» n° 71, 2001.
- [121] Van Loo A, « Recombinant human erythropoietin corrects anaemia during the first weeks after renal transplantation: a randomized prospective study.,» n° 11, 1966.
- [122] Aydin Z, « Randomized trial of short-course high-dose erythropoietin in donation after cardiac death kidney transplant recipients...» n° 12, 2012.
- [123] Sureshkumar KK, « Effect of high-dose erythropoietin on graft function after kidney transplantation: a randomized, double-blind clinical trial.,» n° 7.
- [124] Solomon SD, « Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Investigators: Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. .,» vol. 363, 2010.
- [125] Meeus G, «New-onset anaemia following kidney transplantation.,» n° 15, 2000.
- [126] McDevitt LM, «McDevitt LM, Smith LD, SoA retrospective assessment of pre-treatment variables on the response to darbepoetin alfa after renal transplantation,» n° 5, 2005.
- [127] Van Biesen W, «Efficacy of erithropoietin administration in the treatment of anemia immediately after renal transplantation.,» n° 79, 2005.
- [128] Jindal KK, « Low-dose subcutaneous erythropoietin corrects the anemia of renal transplant failure.,» n° 7, 1992.
- [129] Moore LW, «Factors affecting erythropoietin production and correction of anemia in kidney transplant recipients.,» n° 8, 1994.
- [130] Djama A, «Djama Increasing hematocrit reduces early posttransplant cardiovascular risk in diabetic transplant recipients.,» n° 76, 2003.
- [131] Lorenz M, «Ferrous sulfate does not affect mycophenolic acid pharmacokinetics in kidney transplant patients.,» vol. 6, n° 43, 2004.

- [132] Mudge DW, «The effect of oral iron administration on mycophenolate mofetil absorption in renal transplant recipients: a randomized, controlled trial.,» vol. 2, nº 77, 2004.
- [133] Borrows R, «Mycophenolic acid 12-h trough level monitoring in renal transplantation: association with acute rejection and toxicity.,» vol. 1, nº 6, 2006.
- [134] Thauinat O, «Anemia after late introduction of sirolimus may correlate with biochemical evidence of a chronic inflammatory state.,» vol. 9, nº 80, 2005.
- [135] Augustine JJ, «Reduction in erythropoietin resistance after conversion from sirolimus to enteric coated mycophenolate sodium.,» vol. 4, nº 86, 2008.
- [136] Maiorano A, «Sirolimus interferes with iron homeostasis in renal transplant recipients.,» vol. 7, nº 82, 2006.
- [137] K. C. P., «Association of serum phosphorus level with anemia in kidney transplant recipients.,» nº 91, 2011.
- [138] Kovesdy M. C., «Association of serum phosphorus level with anemia in kidney transplant recipients.,» nº 91, 2011.
- [139] Lin CL, «Improved anemia and reduced erythropoietin need by medical or surgical intervention of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients.,» vol. 26, nº 3, 2004 May.
- [140] Sunil V. Badve, «Association between serum alkaline phosphatase and primary resistance to erythropoiesis stimulating agents in chronic kidney disease: a secondary analysis of the HERO trial.,» nº 2, 2015.
- [141] Tonelli M1, «Predictors of erythropoietin responsiveness in chronic hemodialysis patients.,» vol. 47, nº (1), 2001 Jan-Feb.
- [142] Kimata N, «Mineral metabolism and haemoglobin concentration among haemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS).,» nº 20, 2005.
- [143] Kovesdy CP, «Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease.,» nº 69, 2006.
- [144] Feig DI, «Uric acid and cardiovascular risk.,» N Engl J -Med, pp. 359:1881-21, 2008.
- [145] Lindstrom N, «Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study.,» Diabetes Care, pp. 29: 709-11, 2006.
- [146] Luis D'Marco, «Acido úrico, aterosclerosis y calcificaciones.,» Investigación Clínica, pp. 53(1) 52-59, 2012.

- [147] Djamali A, «Medical care of kidney transplant recipients after the first posttransplant year.,» n° 1, 2006.
- [148] Oniscu GC, «Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation.,» n° 16, 2005 .
- [149] Goicochea, «Enfermedad cardiovascular en pacientes con estadios 4 y 5 de ERC en diálisis Crónica,» NEFROLOGIA , pp. 13-18, Vol 4. suplemento 242004.
- [150] World Health Organization, «Global atlas report on noncommunicable diseases 2010,» Genova, 2011.
- [151] World Health Organization, «Global atlas on cardiovascular and controlr disease prevent,» WHO, Genova, 2011.
- [152] Avodele A., «Burden of chronic kidney disease: an,» Adv ChronicKidney Disease, pp. 215-224, 2010.
- [153] N. Norris, «Race, gender, and socioeconomic disparities,» J Am Soc Nephrology, pp. 1261-1279, 2008.
- [154] IMSS, «Evaluación de los riesgos considerados en el programa de administración de riesgos institucionales,» pp. 39-44, 2007.
- [155] Franco-Marina, «Una estimación indirecta de las desigualdades,» Salud pública de México, p. 53, 2011.
- [156] Jurgen Floege, Comprehensive Clinical Nephrology, fourth edition ed., vol. 1, St. Louis Missouri: Elsevier Saunders, 2010.
- [157] Herzog CA, «Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long term dualysis,» N Engl J Med , pp. 339:799-805, 1988.
- [158] Klinger M, « Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial.,» vol. 6, n° 50, 2007.
- [159] Marcéna, «Anemia postrasplante: morbilidad cardiovascular, mortalidad y evolución del injerto.,» vol. 2, n° 2, 2011.
- [160] Martinez F, «PDGF Study Investigators. High dose epoetin beta in the first weeks following renal transplantation and delayed graft function: Results of the Neo-PDGF Study.,» vol. 7, n° 10, 2010.

ANEXO1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



**CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION
PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE
INVESTIGACION EN SALUD.**



**NOMBRE DEL ESTUDIO: ASOCIACIÓN DE NIVEL DE FÓSFORO SÉRICO CON
PERSISTENCIA DE ANEMIA EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE.**

Ciudad de México, Servicio de Nefrología y Unidad de Trasplante Renal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, a ____ de _____ de 2018.

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si acepta su participación o no. Deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado paciente : _____, se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN “20 de Noviembre”, cuyo objetivo será establecer la asociación entre los niveles de fósforo con persistencia de anemia en receptores de trasplante renal a los 3 meses post-trasplante. Lo anterior con la finalidad de: tratar de incidir en 2 factores que se asocian con el desarrollo de eventos cardiovasculares, como son los niveles de fósforo sérico como marcador de enfermedad mineral ósea y la anemia, los cuales a menudo están presentes previo al trasplante y persisten en periodo post-trasplante, en gran parte debido a daño preexistente adquirido durante la evolución de la enfermedad renal y al ser sometidos a diálisis durante un tiempo variable, se tratará de establecer si existe una asociación entre los niveles de fósforo sérico con la persistencia de anemia, en el periodo post-trasplante al existir dicha asociación tratar de mejorar las condiciones de la enfermedad mineral ósea pre trasplante y con ello revertir la anemia, tratando de tener impacto en la tasa de mortalidad cardiovascular post-trasplante y en la calidad de vida, de los receptores de trasplante renal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO CONSISTE EN: Permitir el acceso a información en expediente clínico para la recopilación de datos (todos los datos obtenidos en este estudio son completamente confidenciales, y se emplearán con fines diagnósticos únicamente, se encuentran protegidos de acuerdo a los lineamientos de transparencia y acceso a datos personales dictaminados en las leyes federales y locales aplicables).

Datos recopilados: edad, genero, parámetros de laboratorio: hemoglobina, hematocrito, nitrógeno ureico sérico, urea, creatinina, calcio, fósforo sérico, hormona paratiroidea, albumina, colesterol, triglicéridos, pre y post trasplante.

BENEFICIOS: Al participar en este estudio se tratará de establecer si existe una asociación entre los niveles de fósforo sérico con la persistencia de anemia en el periodo post-trasplante, los cuales son factores que se asocian con el desarrollo de eventos cardiovasculares, en el periodo pos-trasplante, los cuales nos hablaran de manera indirecta del estado cardiovascular de esta población, al existir dicha asociación tratar de mejorar las condiciones de la enfermedad mineral ósea pre y post-trasplante y con ello revertir la anemia post-trasplante, tratando de tener impacto en la tasa de mortalidad cardiovascular post-trasplante, también mejorar no solo los aspectos bioquímicos de los pacientes pos-trasplantados, si no también inferir en su calidad de vida.

RIESGOS: no aplican, pues no se realiza ninguna intervención terapéutica en este estudio.

DISPONIBILIDAD DE TRATAMIENTO MEDICO: En caso de encontrar alguna anomalía en los parámetros bioquímicos recopilados, se le informara a paciente y se comentara a su Médico tratante, para posteriores intervenciones terapéuticas en consulta externa de Nefrología y unidad de trasplante renal.

PARTICIPACIÓN Su participación es VOLUNTARIA, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN “20 de Noviembre”.

INFORMACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS O TRATAMIENTOS EXISTENTES: De no aceptar participar en el estudio, continuará sus citas de control en Nefrología y unidad de trasplante renal, sin ningún cambio.

MANEJO DE LA INFORMACION. En la recolección de datos se siguen todos los principios que marca la ley (art.6): Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado.

La información obtenida en este estudio a través de la historia clínica y los resultados de laboratorio serán mantenidas con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores de este estudio.

Así mismo su nombre no será usado durante el estudio y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su muestra o información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad.

Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo

PARTICIPANTE. Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de

investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Nombre y firma del participante: _____

Domicilio: _____

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma

(2) Nombre y firma

Parentesco: _____

Parentesco: _____

Domicilio: _____

Domicilio: _____

Investigador o médico que informa: Dra. Cintya Barajas Toledo

Le he explicado al Sr (a) _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apegó a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Nombre y firma Dr. Juvenal Torres Pastrana

Teléfono de contacto: (55)5200-5003 Extensión: 14244

El documento se expide por duplicado, entregando una copia al participante

ANEXO 2 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



“INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO”



Asociación de nivel de fósforo sérico con persistencia anemia
en receptores de trasplante renal del Centro Médico Nacional
20 de Noviembre ISSSTE.

Fecha: _____ Nombre: _____ Número de expediente: _____ Fecha de trasplante renal : _____ Edad: _____ Sexo:(F) (M) Peso: _____ Kg Talla: _____ cm Índice de Masa corporal: _____ Tiempo de evolución de ERC: _____

Variables

Calificación

Causa de Enfermedad Renal	Diabetes Mellitus: Sí () No () Hipertensión Arterial: Sí () No () Enfermedad Hipertensiva del embarazo: Sí () No () Lupus Eritematoso Sistémico: Sí () No () Glomerulopatías: Sí () No () tipo _____ Obstructiva: Sí () No () Enfermedad renal poliquística: Sí () No () Otras causas de ERC: _____ no filiada : Sí () No ()
Antecedentes cardiovasculares	Tabaquismo: Sí () No () años ____ Enfermedad vascular cerebral isquémica: Sí () No () años ____ Infarto agudo al miocardio: Sí () No () años ____ Trombosis venosa: Sí () No () años ____ dislipidemia: Sí () No () años ____ Obesidad: Sí () No () años ____ insuficiencia cardiaca: Sí () No () años ____
Terapia de reemplazo renal	Diálisis peritoneal : Sí () No () años ____ Hemodiálisis: Sí () No () años ____
Trasplante renal	Primer trasplante: Sí () No () años ____
Tipo de trasplante	TRDVR: Sí () No () TRDVER: Sí () No () TRF: Sí () No ()
Riesgo inmunológico	Bajo: Sí () No () medio: Sí () No () alto: Sí () No ()
Medicamentos inmunosupresores de inducción	Timoglobulina: Sí () No () dosis acumulada: _____ Basiliximab: Sí () No () dosis total: _____ Metilprednisolona: Sí () No () dosis total: _____
Medicamentos inmunosupresores de mantenimiento	Inhibidores de calcineurina: Sí () No () tacrolimus: Sí () No () ciclosporina: Sí () No () Inhibidores de mTOR : Sí () No () antimetabolitos: Sí () No () micofénolato de mofétilo: Sí () No () Azatioprina: Sí () No () prednisona a los 3 meses: Sí () No () dosis: _____
Medicamentos para EMO 3 meses pretrasplante	Análogos de vitamina D: calcitriol Sí () No () paricalcitol Sí () No () quelantes de fósforo (sevelamer): Sí () No () calcimiméticos (cinacalcet): Sí () No () tabletas con calcio carbonato de calcio Sí () No () calcio efervescente: Sí () No ()
Medicamentos para EMO 3 post-trasplante	Análogos de vitamina D: calcitriol Sí () No () paricalcitol Sí () No () quelantes de fósforo (sevelamer): Sí () No () calcimiméticos (cinacalcet): Sí () No () tabletas con calcio: carbonato de calcio Sí () No () calcio efervescente: Sí () No ()
Uso de IECA y ARA-II pre-TR	IECA sí() no () ARA-II sí() no ()
Uso de IECA y ARA-II pos-TR	IECA sí() no () ARA-II sí() no ()