



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”

**Comparación de los desenlaces renales dentro del primer año postrasplante en
pacientes con hipomagnesemia versus pacientes sin hipomagnesemia en el Hospital
General “Dr. Miguel Silva”.**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN

NEFROLOGÍA

PRESENTA

DR. ADOLFO LINARES VILLA

TUTORES DE TESIS:

DR. LUIS ALFONSO MARISCAL RAMÍREZ

DR. JESÚS ARELLANO MARTÍNEZ

DR. VÍCTOR HUGO GÓMEZ SUÁREZ

DR. ISRAEL DAVID CAMPOS GONZÁLEZ

DRA. BLANCA DE JESÚS MARTÍNEZ CHAGOLLA

Morelia, Michoacán, Junio de 2018



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
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

Comparación de los desenlaces renales dentro del primer año postrasplante en pacientes con hipomagnesemia versus pacientes sin hipomagnesemia en el Hospital General "Dr. Miguel Silva".

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO EN LA ESPECIALIDAD EN
NEFROLOGÍA

PRESENTA:

DR. ADOLFO LINARES VILLA

TUTORES DE TESIS:

DR. LUIS ALFONSO MARISCAL RAMÍREZ

DR. JESÚS ARELLANO MARTÍNEZ

DR. VÍCTOR HUGO GÓMEZ SUÁREZ

DR. ISRAEL DAVID CAMPOS GONZÁLEZ

DRA. BLANCA DE JESÚS MARTÍNEZ CHAGOLLA



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

MORELIA, MICHOACÁN, JUNIO 2018
AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Raúl Leal Cantú
Director del Hospital General "Dr. Miguel Silva"
raulcantu63@live.com
Teléfono: 443 3763961

Dr. Carlos Arturo Areàn Martínez
Jefe de Enseñanza e Investigación
del Hospital General "Dr. Miguel Silva"
calidad_hgms@hotmail.com
Teléfono: 443 3180993

Dr. Luis Alfonso Mariscal Ramírez
Tutor de Tesis
Profesor Titular del Curso de Nefrología
Maestro en Ciencias Médicas
Hospital General "Dr. Miguel Silva"
mariscalmd@yahoo.com.mx
Teléfono: 443 3059090

Dr. Israel David Campos González
Asesor Metodológico
Hospital General "Dr. Miguel Silva"
Israel.campos@gmx.com
Teléfono: 443 2277134

Dr. Jesús Arellano Martínez
Tutor de Tesis
Hospital General "Dr. Miguel Silva"
drarellanomt@hotmail.com
Teléfono: 443 3120102

Dr. Víctor Hugo Gómez Suárez
Tutor de tesis
Hospital General "Dr. Miguel Silva"
varolio79@yahoo.com.mx
Teléfono: 443 311 3697

Dra. Blanca de Jesús Martínez Chagolla
Tutor de tesis
Hospital General "Dr. Miguel Silva"
bcmnefropato@hotmail.com
Teléfono: 443 311 3696

Dra. Adolfo Linares Villa
Sustentante
Hospital General "Dr. Miguel Silva"
adolfofv@hotmail.com
Teléfono: 443 131 00 89

CONTENIDO

1.- RESUMEN	5
2.- MARCO TEÓRICO	6
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
4.- OBJETIVOS	12
5.- JUSTIFICACIÓN	13
6.- MATERIAL Y MÉTODOS	14
7.- ASPECTOS ÉTICOS	25
8.- RESULTADOS	27
9.- DISCUSIÓN	32
10.- BIBLIOGRAFÍA	34

1.- RESUMEN

Antecedentes: La hipomagnesemia es un trastorno que se asocia a mayor mortalidad general y cardiovascular, alteraciones en el metabolismo de la glucosa y progresión de enfermedad renal crónica en pacientes sin trasplante renal. Se estima que alrededor del 60% de receptores de injertos renales cursan con dicho trastorno en el primer año postrasplante y existen pocos estudios que hayan explorado la asociación entre hipomagnesemia postrasplante y sobrevida del injerto, alteraciones histológicas y trastorno en el metabolismo de la glucosa/NODAT (Diabetes postrasplante, *New Onset Diabetes After Transplant*).

Objetivo: Comparar los desenlaces renales dentro del primer año postrasplante renal en pacientes con hipomagnesemia versus pacientes sin hipomagnesemia en el Hospital General "Dr. Miguel Silva".

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal, descriptivo, comparativo y analítico a partir de datos de expedientes clínicos de receptores de trasplante renal realizados en el Hospital General "Dr. Miguel Silva" entre enero de 2012 y mayo de 2017; los pacientes se dividieron en 2 grupos de acuerdo al nivel sérico de magnesio promedio en el primer año postrasplante (Mg menor a 1.7 mg/dl o mayor a este nivel). Se evaluaron como desenlaces la función del injerto (creatinina sérica y tasa de filtrado glomerular estimada por CKD-EPI), presencia de glucosa alterada en ayuno o NODAT, presencia de fibrosis intersticial, atrofia tubular y toxicidad por inhibidores de calcineurina dentro de los primeros 12 meses postrasplante.

Resultados: Se encontró el registro en expedientes clínicos de 138 receptores de trasplante renal dentro del periodo señalado, se excluyeron 37 por carecer de expedientes clínicos completos y 19 por presentar diagnóstico histológico de rechazo agudo dentro de los primeros 12 meses postrasplante. Se incluyeron en el análisis 82 pacientes, 31 en el grupo de hipomagnesemia y 51 en el grupo con magnesio normal. Sus características basales fueron similares a excepción del tipo de inhibidor de calcineurina inicial (grupo con hipomagnesemia 62% con tacrolimus vs 28%, $p=0.02$) y la glucosa sérica basal que fue mayor en el grupo con hipomagnesemia (92.3 ± 21.7 mg/dl vs 88.8 ± 12.07 mg/dl, $p=0.03$). En el grupo con hipomagnesemia la creatinina sérica promedio a los 12 meses fue de 1.61 ± 1.28 mg/dl vs 1.37 ± 1.15 mg/dl en el grupo sin hipomagnesemia, $p=0.03$. No hubo diferencia en el promedio de Cr en otros momentos de observación ni en tasa de filtrado glomerular estimada por CKD-EPI entre los grupos, así mismo, el nivel sérico promedio de inhibidor de calcineurina fue similar entre los grupos. Entre los receptores de trasplante renal con hipomagnesemia se encontraron 17 pacientes (55%) que presentaron glucosa alterada en ayuno versus 15 pacientes (30%) en el grupo con magnesio normal, $p=0.02$. Entre los pacientes con hipomagnesemia se encontraron 4 casos de NODAT (13%) sin registrarse ninguno en el grupo con magnesio normal ($p=0.007$). No hubo diferencias significativas en los parámetros histológicos evaluados.

Conclusiones: La presencia de hipomagnesemia dentro de los primeros 12 meses postrasplante renal se asoció al uso de tacrolimus, a un incremento en la creatinina sérica a los 12 meses, y a una mayor incidencia de glucosa alterada en ayuno y de NODAT. No se encontraron diferencias en los parámetros histológicos de la biopsia renal dentro del periodo de seguimiento.

2.- MARCO TEÓRICO

El trasplante renal se considera actualmente el tratamiento de elección para pacientes con enfermedad renal crónica terminal. Un injerto sin disfunción se asocia con mejor supervivencia del paciente¹.

Pese a la mejor supervivencia en injertos renales observada tras el advenimiento de los fármacos inmunosupresores actuales; la nefropatía crónica del injerto sigue siendo la principal causa de falla en injertos a largo plazo y ésta tiene relación con factores inmunológicos y no inmunológicos (Enfermedad cardiovascular, toxicidad por inhibidores de calcineurina, complicaciones urológicas, estenosis arterial, entre otros).²

En análisis de biopsias protocolizadas de injertos renales, la atrofia tubular/fibrosis intersticial es una de las 3 etiologías más comunes asociadas a disfunción crónica del injerto (glomerulopatías, IFTA, rechazo agudo)². Entre las causas más comunes de IFTA destacan: rechazo agudo y crónico, infección por virus BK, complicaciones urológicas, infecciones recurrentes y toxicidad por inhibidores de calcineurina.²

Por lo tanto, es necesario identificar otros factores asociados al daño crónico del injerto, los cuales, de ser modificables pudieran resultar en una mayor supervivencia tanto del injerto como del receptor de trasplante renal. Un factor poco explorado y potencialmente importante en este aspecto es la hipomagnesemia postrasplante renal.

El Magnesio sérico es un cofactor en diferentes reacciones enzimáticas dependientes de ATP y en la producción de transportadores de energía y proteínas y su deficiencia se asocia a resistencia a la insulina y aterosclerosis.³

En poblaciones de pacientes sin trasplante renal se ha explorado la asociación entre hipomagnesemia y desenlaces clínicos adversos.

Se ha demostrado una relación inversa entre mortalidad cardiovascular y general e ingesta de magnesio en población con alto riesgo cardiovascular³, mayor incidencia de cardiopatía isquémica en pacientes con alto riesgo cardiovascular y excreción urinaria de magnesio baja⁴ así como mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus e hipomagnesemia⁵.

En pacientes con hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2, la presencia de hipomagnesemia se asocia de forma independiente con aumento en la masa ventricular izquierda (predictor de eventos cardiovasculares adversos); esto en relación a infiltrados

inflamatorios y mayor susceptibilidad al estrés oxidativo y activación de fibroblastos dependiente de hipomagnesemia.⁶

En pacientes con enfermedad renal crónica grado I a V sin requerimiento de diálisis, la hipomagnesemia se asocia de forma independiente con mayor deterioro de la tasa de filtrado glomerular a 5 años y con mayor mortalidad general.⁷ En el mismo sentido, la hipomagnesemia se asoció en otro estudio retrospectivo a mayor mortalidad general y cardiovascular a 1 año en pacientes con ERCT en hemodiálisis⁸

Además, existe evidencia de estudios prospectivos que demuestran mejoría en las cifras de tensión arterial en sujetos con HAS⁹ y del control glicémico en diabetes cuando reciben suplementación con magnesio¹⁰.

Es claro en base a la evidencia disponible como la presencia de hipomagnesemia se asocia con mayor mortalidad general, resistencia a la insulina y diabetes, mortalidad cardiovascular, crecimiento ventricular izquierdo en población sin enfermedad renal crónica y a mayor progresión de ERC en pacientes sin diálisis y mayor mortalidad en pacientes con ERCT en diálisis.¹¹

En la población occidental casi el 48% de personas consume una cantidad de magnesio menor a la ingesta diaria recomendada (>420 mg/día en hombres y 320 mg/día en mujeres).¹²

En este sentido la presencia de hipomagnesemia debe ser frecuente en personas con enfermedad renal y aún más frecuente en receptores de trasplante renal bajo tratamiento con inhibidores de calcineurina, lo cual, puede repercutir de forma importante en presencia de desenlaces deletéreos para el receptor y el injerto. Esta asociación ha sido escasamente estudiada.

En condiciones fisiológicas la depleción de magnesio lleva a una menor fracción de excreción de magnesio a nivel renal. La hipomagnesemia en receptores de trasplante renal que se asocia con el uso de inhibidores de calcineurina está relacionada con un aumento de la FE Mg (>2%).¹³

Existen 2 transportadores a nivel renal responsables de la reabsorción de Mg filtrado, el TRPM6 y TRPM7, éste último expresado en el túbulo contorneado distal, mientras que el primero se ubica en varios puntos de la nefrona; ambos favorecen el paso transcelular de Mg.¹⁴

El TRPM6 es estimulado por el factor de crecimiento epidérmico (EGF).¹⁴

Estudios in vitro han demostrado menor expresión de TRPM6 en ratas expuestas a ciclosporina y tacrolimus¹³.

Estudios in vivo en humanos han demostrado menor excreción urinaria de EGF y mayor FE Mg concomitante en receptores de trasplante renal bajo tratamiento con ciclosporina en comparación con sujetos con enfermedad renal crónica controles¹⁴.

Adicionalmente, otro estudio experimental de nefrotoxicidad inducida por inhibidores de calcineurina demostró menor activación de factor nuclear kapa B (NF-KB) y proteína activadora 1 (AP-1) en ratas que reciben dietas altas en magnesio.¹⁵

El NF-KB es un factor que estimula la infiltración de monocitos y macrófagos al intersticio, así como la fibrosis de dicho compartimento renal; mientras que la AP-1 es un factor de transcripción envuelto en diferenciación celular, proliferación y mecanismos de fibrosis involucrados en la nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina¹⁵.

Otros factores implicados en la presencia de hipomagnesemia post trasplante renal son: expansión de volumen, acidosis metabólica, resistencia a la insulina, menor absorción gastrointestinal por diarrea, ingesta deficiente y uso de diuréticos¹⁶.

De tal forma pues que la hipomagnesemia es un trastorno que se presenta con frecuencia en receptores de trasplante renal por mecanismos poco claros pero que tienen relación con los factores previamente mencionados¹⁷, la cual tiene relación con el uso de inhibidores de calcineurina, especialmente con el uso de tacrolimus¹⁸.

Existe un estudio retrospectivo en donde el nivel sérico de magnesio total y ionizado es menor en receptores de trasplante renal con tratamiento a base de ciclosporina en relación a sujetos no expuestos a dicho fármaco¹⁷. La incidencia de este trastorno no está bien definida y se estima que la padecen alrededor del 10-26% de receptores de trasplante renal, aunque oscila desde el 1-5% hasta en un 100% en estudios al respecto, aunque con puntos de corte no uniformes para definir hipomagnesemia.^{14,17}

Pese a que los resultados acerca de la incidencia de hipomagnesemia post trasplante muestran una proporción importante de pacientes con dicho trastorno; la evidencia en la que se sustentan es escasa y básicamente deriva de estudios que exploran la asociación entre el consumo de inhibidores de calcineurina e hipomagnesemia en el periodo post trasplante, encontrando mayor asociación con uso de tacrolimus específicamente¹⁷⁻¹⁸

No existen estudios que busquen relación entre hipomagnesemia post-trasplante renal y desenlaces de peso como mortalidad o enfermedad cardiovascular.

Solo un estudio en receptores de trasplante hepático en población pediátrica buscó y encontró asociación entre hipomagnesemia post-trasplante y mayor mortalidad general ¹⁹.

Los receptores de trasplante renal tienen mayor mortalidad cardiovascular que la población general y mayores tasas de hipomagnesemia, de forma que estudiar la asociación entre estas 2 variables en esta población es algo que parece obligado y no se ha hecho. ⁵

En cuanto a la función del injerto, solo un estudio exploró la asociación entre hipomagnesemia y deterioro de la TFG en injertos renales encontrando que los sujetos con hipomagnesemia y nefrotoxicidad por ciclosporina (Mg sérico menor a 1.8 mg/dl en base a la media de su población) tenían un deterioro anual en TFG de 8.9 ± 3.5 ml/min/año vs 2.7 ± 1.9 ml/min/año en pacientes con magnesio sérico normal y nefrotoxicidad por ciclosporina ($p=0.02$), encontrando la misma asociación en un modelo multivariado.²⁰

Por otro lado, y como se mencionó con anterioridad, en la población general la hipomagnesemia se asocia con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 debido a aumento en la actividad de tirosinasa del receptor de insulina ocasionando resistencia a la insulina post-receptor ¹¹.

La Diabetes post-trasplante (NODAT) es una complicación del receptor de trasplante renal que impacta en la sobrevida del injerto y del paciente y se define con la presencia de cualquiera de los siguientes criterios en el primer años post trasplante:

- Glucosa en ayuno > 126 mg/dl.
- Glucosa al azar >200 mg/dl.
- Glucosa a las 2 horas post carga de glucosa (75 gr) >200 mg/dl.
- Necesidad de fármacos antidiabéticos. ²¹

De forma retrospectiva se ha demostrado que los pacientes que desarrollan alteraciones en el metabolismo de la glucosa post trasplante (glucosa alterada en ayuno o intolerancia a la glucosa) y NODAT tienen mayor frecuencia de hipomagnesemia pre trasplante y post trasplante respecto a receptores sin dicho trastorno con una asociación independiente a otras variables. ^{22, 23}

En receptores de trasplante renal con hipomagnesemia en los primeros 2 meses se demostró de forma prospectiva una reducción significativa en la glucosa en ayuno al recibir suplemento con 450mg/día de óxido de magnesio en comparación con un grupo control sin tratamiento, sin embargo, dichos efectos fueron marginales y con una población pequeña (54 pacientes).²⁴

De forma alterna existe otro estudio que no demostró asociación entre hipomagnesemia post trasplante renal y NODAT.²⁵

Otro aspecto estudiado respecto a la hipomagnesemia post trasplante renal, es su asociación con enfermedad cardiovascular y se encontró en un estudio retrospectivo en receptores de trasplante renal de > 55 años un mayor grado de endurecimiento arterial (medido mediante velocidad de onda de pulso carotídeo-femoral) en el grupo de receptores con hipomagnesemia.²⁶

No existen estudios que hayan buscado la asociación entre hipomagnesemia post-trasplante renal y alteraciones histológicas en el injerto y su asociación con la función del injerto en el primer año post-trasplante renal.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- La hipomagnesemia se ha asociado con desenlaces deletéreos cardiovasculares, en metabolismo de glucosa y en mortalidad en la población general. Aunque se ha estudiado poco, se sabe que la incidencia de este trastorno en el periodo post trasplante renal temprano es significativa, sobre todo en asociación con toxicidad por inhibidores de calcineurina. Su presencia se asocia a menor sobrevida del injerto, alteración en el metabolismo de la glucosa y desenlaces adversos cardiovasculares. Existen pocos estudios que hayan buscado asociación de hipomagnesemia post-trasplante renal con función del injerto y alteraciones histopatológicas en biopsias renales dentro del primer año post-trasplante renal. La confirmación de esta asociación en nuestra población de receptores de trasplante renal permitirá estudios posteriores para determinar la utilidad de la suplementación de magnesio en pacientes con hipomagnesemia post trasplante renal.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

- ¿Existe diferencia en los desenlaces renales dentro del primer año postrasplante renal en pacientes con hipomagnesemia versus pacientes sin hipomagnesemia en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”?

HIPOTESIS

- **Hipótesis nula.**

La presencia de hipomagnesemia en el primer año post trasplante renal no repercute negativamente en los desenlaces renales.

- **Hipótesis alterna**

La presencia de hipomagnesemia en el primer año post trasplante renal repercute negativamente en los desenlaces renales.

4.- OBJETIVO GENERAL

Comparar los desenlaces renales dentro del primer año postrasplante en pacientes con hipomagnesemia versus pacientes sin hipomagnesemia en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

5.- OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con trasplante renal al momento del trasplante y un mes, tres, seis y 12 meses postrasplante.
- Determinar la frecuencia de hipomagnesemia en los diferentes momentos de observación, así como posibles variables asociadas a su aparición.
- Comparar la histología y función del injerto dentro del primer año postrasplante en los pacientes con hipomagnesemia y sin hipomagnesemia
- Evaluar la relación entre hipomagnesemia y el desarrollo postrasplante de alteraciones en el metabolismo de glucosa o NODAT.

6.- JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de hipomagnesemia en receptores de trasplante renal es alta, sobre todo en el primer año post trasplante. Está bien establecida la asociación entre hipomagnesemia y desenlaces adversos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, crecimiento VI, calcificaciones vasculares), alteraciones en el metabolismo de la glucosa, progresión de enfermedad renal crónica y mortalidad general y cardiovascular en población sin trasplante renal. Dichas asociaciones han sido escasamente evaluadas en estudios previos en dichos pacientes y nunca se ha evaluado en la población de nuestra Institución.

Es necesario determinar la frecuencia de aparición de hipomagnesemia en el primer año postrasplante renal y determinar si la presencia de hipomagnesemia se asocia con desenlaces deletéreos en la función del injerto renal en receptores de trasplante renal de nuestra población con la finalidad de diseñar estudios posteriores destinados a la identificación y corrección oportuna de este trastorno electrolítico con la finalidad de mejorar la sobrevida del injerto y del receptor.

La realización del estudio resultó factible debido a que en el Hospital General "Dr. Miguel Silva" se realizan en promedio 30 trasplantes renales anuales resultando en aproximadamente 120 pacientes que serían incluidos en el estudio, además, los parámetros a evaluar se encuentran registrados en los expedientes de los pacientes dado que en ellos se realiza seguimiento mensual y en su mayoría son sometidos al menos a 3 biopsias protocolizadas en el primer año de seguimiento de las cuales se cuenta con reporte histopatológico en sus expedientes.

7.- MATERIAL Y MÉTODOS

-Tipo y definición del estudio

Observacional, retrospectivo, longitudinal, descriptivo, comparativo y analítico.

-Universo o población.

Expedientes clínicos de pacientes receptores de trasplante renal del Hospital General "Dr. Miguel Silva" de enero 2012 a mayo 2017.

-Muestra.

Muestra a conveniencia.

Receptores de trasplante renal del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

-Definición de las unidades de observación:

Se evaluaron los registros en expedientes clínicos de pacientes receptores de trasplante renal del Hospital General "Dr. Miguel Silva" durante el periodo de estudio.

-Definición del grupo control:

Expedientes de pacientes receptores de trasplante renal sin hipomagnesemia.

-Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 14 años.

Receptores de injerto renal durante el periodo de enero 2012 a mayo de 2017.

-Criterios de exclusión:

Pacientes con trasplante en otro hospital.

-Criterios de eliminación:

- 1) Pérdida del injerto renal dentro del primer mes postrasplante.
- 2) Pérdida del seguimiento dentro del primer año postrasplante renal.
- 3) Expediente clínico incompleto o extraviado.
- 4) Consumo de suplementos de magnesio durante el periodo de seguimiento.

Definición de variables y unidades de medida:

OBJETIVO	VARIABLE	TIPO	DEFINICION CONCEPTUAL	UNIDAD DE MEDIDA
<p>Conocer las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con trasplante renal al momento del trasplante y un mes, tres, seis y 12 meses postrasplante.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Edad 	Cuantitativa discreta	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento	Años
	<ul style="list-style-type: none"> Género 	Cualitativa nominal	Identidad sexual de un ser vivo	Masculino/ Femenino
	<ul style="list-style-type: none"> Etiología de ERCT 	Cualitativa nominal	Causa a la cual se atribuye la enfermedad renal crónica	-Diabetes -Hipertensión -Glomerulopatías -Desconocida -Otras
	<ul style="list-style-type: none"> Tipo de donador 	Cualitativa nominal	Tipo de persona de la cual proviene el injerto renal de acuerdo a si se toma de un donador con muerte encefálica o de una persona sana	Vivo/ cadavérico
	<ul style="list-style-type: none"> Terapia de reemplazo renal previo al trasplante 	Cualitativa nominal	Modalidad de tratamiento sustitutivo de la función renal previo a la realización del trasplante renal.	-Anticipado -Hemodiálisis -Diálisis peritoneal

	<ul style="list-style-type: none"> • Función retardada del injerto 	Cualitativa dicotómica	Necesidad de diálisis dentro de los primeros 7 días después del trasplante renal, o en su defecto uresis >500 ml/día, descenso de creatinina basal en <30% en el mismo periodo de tiempo	SI/NO
	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo inmunológico 	Cualitativa nominal	Es la probabilidad desde el punto de vista teórico de desarrollar rechazo agudo y pérdida del injerto renal que se mide en base a criterios clínicos (antecedente de transfusiones, trasplantes, embarazos) e inmunológicos (panel reactivo de anticuerpos, anticuerpos anti-donador específicos, prueba cruzada)	-Alto -No alto
	<ul style="list-style-type: none"> • Inducción 	Cualitativa nominal	Fármacos inmunosupresores administrados al paciente en el periodo postoperatorio inmediato del trasplante renal, cuando se produce la presentación antigénica del injerto al huésped, y durante las primeras semanas postrasplante, con el propósito de	-Basiliximab -Timoglobulina

	<p>-Inhibidor de calcineurina inicial</p>	Cualitativa nominal	<p>conseguir un rápido y adecuado bloqueo inmunológico en la fase con mayor riesgo de rechazo agudo.</p>	<p>-Ciclosporina -Tacrolimus</p>
	<p><u>VARIABLES BIOQUIMICAS</u></p>			
	<p>-Glucosa</p>	Cuantitativa continua	Concentración de cada	mg/dl
	<p>-BUN</p>	Cuantitativa continua	variable en suero medida	mg/dl
	<p>-Creatinina</p>	Cuantitativa continua	a través de analizadores	mg/dl
	<p>-TFGe CKD-EPI</p>	Cuantitativa continua	bioquímicos automatizados que emplean el principio de colorimetría	ml/min
	<p>-Magnesio</p>	Cuantitativa continua	<p>Magnesio sérico: se mide mediante espectrometría de absorción atómica. Su determinación se basa en la reacción del Mg con el azul de xilidil en una</p>	mg/dl
	<p>-Calcio</p>	Cuantitativa continua		mg/dl
	<p>-Fósforo</p>	Cuantitativa continua		mg/dl

			<p>solución con EGTA como enmascarante de calcio. En el suero, el magnesio forma un complejo purpúreo con el azul de xilidil; la concentración de magnesio se mide fotométricamente por la disminución de la absorbancia del azul de xilidil. Esta reacción se lleva a cabo en un dispositivo automatizado (En el Hospital es un dispositivo Roche Cobas 6000).</p>	
<p><i>Determinar la incidencia de hipomagnesemia en los diferentes momentos de observación, así como posibles variables asociadas a su aparición.</i></p>	<p>-Hipomagnesemia</p> <p>-Toxicidad por inhibidores de calcineurina</p>	<p>Cualitativa dicotómica</p> <p>Cualitativa dicotómica</p>	<p>Definida como la concentración de magnesio sérico menor a 1.7 mg/dl.</p> <p>Toxicidad aguda: mediante parámetros histológicos en el injerto se define como la presencia de vacuolización isométrica en células tubulares, congestión capilar peritubular, vacuolización, apoptosis y necrosis de células musculares lisas arteriales</p> <p>Toxicidad crónica: esclerosis global glomerular, fibrosis intersticial en banda, atrofia tubular, hialinosis nodular arteriolar</p>	<p>SI/NO</p> <p>-SI/NO</p>

	<p>-Nivel Sérico de inhibidor de calcineurina</p>	Cuantitativa continua	<p>Concentración de ciclosporina o tacrolimus en suero medida mediante espectrofotometría usando sistemas automatizados que emplean enzimoimmunoanálisis mediante la enzima beta galactosidasa que descomponen el sustrato (fármaco a medir) generando un cambio de color susceptible de medición.</p>	-ng/ml
	<p>-Hipomagnesemia pretrasplante</p>	Cualitativa dicotómica	<p>Nivel sérico de magnesio menor a 1.7 mg/dl en el año previo a la realización del trasplante renal</p>	SI/NO
	<p>-Terapia de reemplazo renal pretrasplante</p>	Cualitativa nominal	<p>Modalidad de tratamiento sustitutivo de la función renal previo a la realización del trasplante renal.</p>	<p>-Anticipado -Hemodiálisis -Diálisis peritoneal renal</p>
<p><i>Comparar la función del injerto a un año postrasplante en los pacientes con hipomagnesemia y sin hipomagnesemia.</i></p>	<p>-TFGe CKD-EPI a los 12 meses postrasplante</p>	Cuantitativa continua	<p>Es la estimación mediante la fórmula derivada del estudio CKD-EPI (eGFR= $141 \times \min(S_{Cr}/k, 1)^{\alpha} \times \max(S_{Cr}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Edad} \times 1.018[muj]$</p>	ml/min/1.73m ² SC

			eres]x 1.159 [raza negra] del volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia a cápsula de Bowman	
	-Pérdida del injerto después del primer mes postrasplante	Cualitativa dicotómica	Cese definitivo de la función del injerto renal que amerita el reinicio permanente de tratamiento sustitutivo de la función renal	SI/NO
	-Rechazo	Cualitativa dicotómica	Falla del injerto renal mediada por mecanismos inmunológicos que de acuerdo al tiempo de evolución se define como hiperagudo (minutos a horas postrasplante), agudo acelerado (1-2 semanas postrasplante), agudo (en cualquier momento, más frecuente en el primer mes postrasplante) y crónico (>3 meses postrasplante); de acuerdo al mecanismo puede ser celular o humoral definido de acuerdo a criterios histopatológicos consignados en clasificación de Banff	SI/NO

<p><i>Comparar la histología del injerto a un año postrasplante en los pacientes con hipomagnesemia y sin hipomagnesemia.</i></p>	<p>-Toxicidad por inhibidores de calcineurina</p> <p>-IFTA</p> <p>-Glomérulos esclerosados</p> <p>Rechazo agudo mediado por anticuerpos</p>	<p>Cualitativa nominal</p> <p>Cuantitativa de intervalo</p> <p>Cuantitativa de intervalo</p> <p>Cualitativa dicotómica</p>	<p>Definida anteriormente</p> <p>De acuerdo a clasificación de Banff. La fibrosis intersticial y atrofia tubular se clasifica en 3 grados: I.-(leve) fibrosis intersticial y atrofia tubular del 6-25% del área cortical no esclerosada. II.-(moderada) del 26-50% III.-(severa >50%)</p> <p>Sustitución del ovillo glomerular normal por tejido cicatricial en más del 50% del área glomerular, evaluado mediante biopsia renal teñida con PAS, hematoxilina-eosina o plata-metenamina (d Jones)</p> <p>Disfunción del injerto renal mediada por respuesta inmune humoral habitualmente presente dentro de los primeros meses postrasplante y asociado a presencia de anticuerpos anti donador específicos preformados o "de novo", con patrón de afección predominantemente</p>	<p>-Aguda -Crónica</p> <p>I.- >25% II.- 26-50% III.->50</p> <p>I.- 0% II.- 1-25% II.- 26-50% IV.- >50%</p> <p>SI/NO</p>
---	---	--	---	--

	Rechazo mediado por células T	Cuantitativa de intervalo	<p>vascular; puede coexistir con rechazo celular. Se anexa clasificación de Banff en sección de anexos.</p> <p>Disfunción del injerto renal mediada por respuesta inmune de tipo celular, más frecuente en el primer mes postrasplante, aunque puede presentarse en cualquier otro momento; afecta predominantemente al túbulo-intersticio renal y puede coexistir con rechazo humoral. Se anexa clasificación de Banff en sección de anexos.</p>	<p>1.- IA 2.- IB 3.-IIA 4.- IIB 5.- III</p>
- <i>Evaluar la relación entre hipomagnesemia y el desarrollo postrasplante de alteraciones en el metabolismo de glucosa o NODAT.</i>	Glucosa alterada en ayuno	Cualitativa dicotómica	Nivel de glucosa sérica >100 mg/dl pero <126 mg/dl tras al menos 8 horas de ayuno. Se considera un estadio reversible que precede al desarrollo de diabetes mellitus y cuya etiología reside en la resistencia a la acción de la insulina endógena	SI/NO
	Necesidad de fármacos antidiabéticos	Cualitativa dicotómica	Ingesta de fármacos utilizados para el control de diabetes mellitus comprendidos en uno o más de los siguientes grupos: biguanidas, sulfonilureas,	SI/NO

	<p>NODAT</p>	<p>Cualitativa dicotómica</p>	<p>tiazolidinedionas, inhibidores PPAR-gamma, inhibidores DPP-4, agonistas GLP-1, análogos de insulina humana)</p> <p>La diabetes postrasplante de novo (<i>New Onset Diabetes After Transplant</i>) se define desde el 2003 con los mismos criterios diagnósticos establecidos por la ADA para el diagnóstico de diabetes mellitus en otro contexto :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Síntomas de DM + glucosa casual igual o mayor a 200 mg/dl -Glucosa en ayuno >8 hrs igual o mayor a 126 mg/dl -Glucosa en ayuno >200 mg/dl luego de una carga oral de 75 gr de glucosa -Hemoglobina glucosilada >6.5% medida mediante método estandarizado por NGSP <p>Uno o más de dichos criterios de inicio en cualquier momento del periodo postrasplante (ausentes previos a éste)</p>	<p>SI/NO</p>
--	---------------------	-----------------------------------	--	--------------

Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

La información demográfica, clínica, bioquímica e histopatológica se recabó a partir de los datos consignados en los expedientes clínicos de los pacientes receptores de trasplante renal del Hospital General “Dr. Miguel Silva” entre enero de 2012 y mayo de 2017 en la hoja de recolección de datos diseñada específicamente para este proyecto. La información recabada se concentró en una base de datos de Excel y el análisis estadístico se hizo con SPSS versión 24.

Definición del plan de procesamiento y presentación de la información:

Las variables nominales se presentan como proporción y las cuantitativas como media y desviación estándar. Se hicieron dos grupos según el nivel sérico promedio de magnesio en el mes 1, 3, 6 y 12 postrasplante (normal= ≥ 1.7 mg/dl o bajo= < 1.7 mg/dl).

Para comparación entre grupos de variables nominales se usó Chi cuadrada y para variables cuantitativas con distribución normal T de Student entre dos grupos y para no paramétricas U de Mann-Whitney entre dos grupos. Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0.05$.

7.-ASPECTOS ÉTICOS:

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio y a no incluir ninguna intervención no supone riesgo para los pacientes incluidos. Además, se apega a la Ley de Investigación Clínica incluida en la Ley General de Salud, así como a la Declaración de Helsinki y al código de Nuremberg.

Reglamento de la Ley General de Salud:

Artículo 13. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer, el criterio de respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 14. La investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse bajo las siguientes bases:

1. Se ajustará a principios científicos y éticos que la justifiquen.
2. Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.
3. Se deberá realizar solo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.
4. Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles.
5. Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este reglamento señale.
6. Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.
7. Contará con el dictamen favorable de las comisiones de investigación, ética y de bioseguridad en su caso.
8. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y en su caso, de la secretaría.

Declaración de Helsinki:

El principio básico es el respeto por el individuo, su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas (consentimiento informado), incluyendo la participación en la investigación, tanto al inicio como durante el curso de la investigación. El deber del investigador es solamente hacia el paciente o el voluntario y mientras exista necesidad de llevar a cabo una investigación, el bienestar del sujeto debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad, y las consideraciones éticas deben venir siempre del análisis precedente de las leyes y regulaciones.

El reconocimiento de la creciente vulnerabilidad de los individuos y los grupos necesita especial vigilancia. Se reconoce que cuando el participante en la investigación es incompetente, física o mentalmente incapaz de consentir, o es un menor entonces el permiso debe darlo un sustituto que vele por el mejor interés del individuo. En este caso su consentimiento es muy importante.

8.- RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre enero de 2012 y mayo de 2017 se encontraron los registros de 138 pacientes receptores de trasplante renal; de éstos, 37 se excluyeron por no contar con expediente clínico completo o estar extraviado. De los 101 expedientes clínicos que cumplieron los criterios de inclusión, se eliminaron a 19 del análisis final por tener diagnóstico de rechazo agudo (**figura 1**).

Los 82 pacientes incluidos en el análisis final fueron divididos en 2 grupos de acuerdo al promedio de mediciones de magnesio sérico en el primer año postrasplante:

- **Grupo 1 (Hipomagnesemia)** con magnesio sérico menor de 1.7 mg/dl en el que se incluyeron 31 pacientes (38%)
- **Grupo 2 (Magnesio normal)** con magnesio sérico mayor o igual a 1.7 mg/dl en el que se incluyeron 51 pacientes (62%).

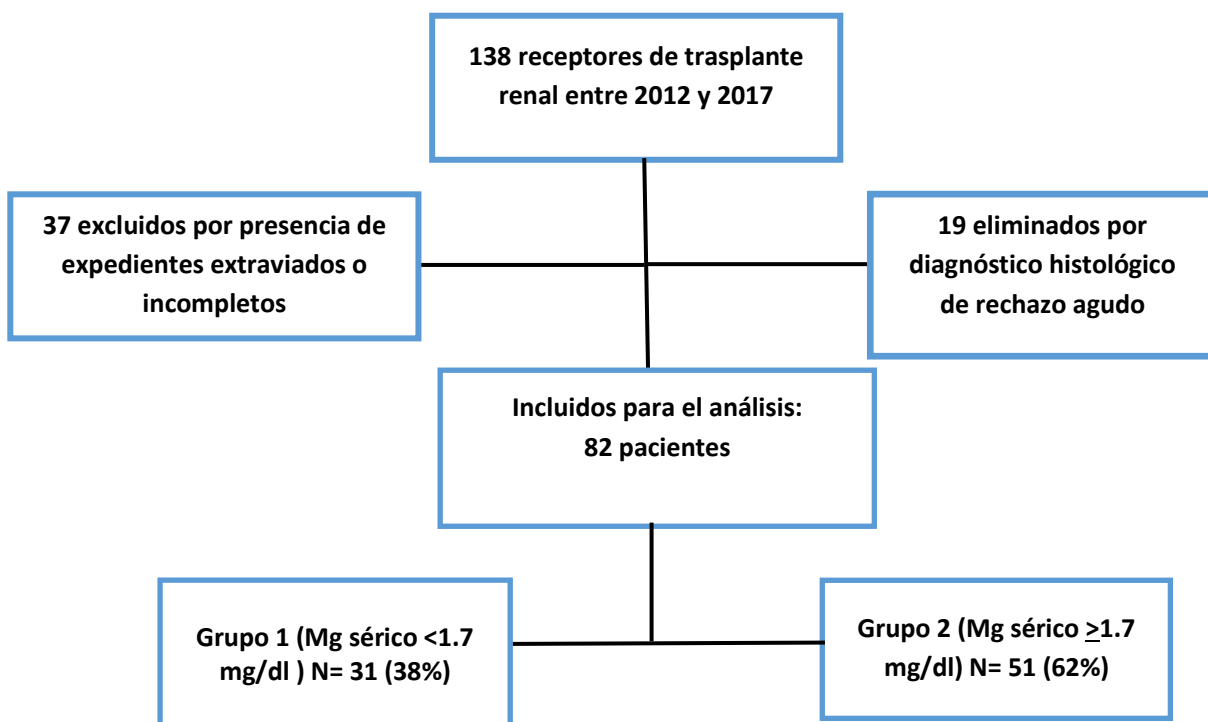


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes que participaron en el estudio

En la **tabla 1** se describen las características demográficas, clínicas y bioquímicas basales al momento del trasplante renal. En el grupo con hipomagnesemia se usó más frecuentemente tacrolimus en comparación con el grupo con magnesio normal (62% vs 28%, p=0.02); además, en el grupo de pacientes con hipomagnesemia la glucosa basal fue significativamente mayor que en el otro grupo (92.3± 21.7 mg/dl vs 88.6 ± 12 mg/dl, p=0.03). No se observaron diferencias en otras variables basales.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS BASALES AL MOMENTO DEL TRASPLANTE RENAL (N=82)			
	Mg < 1.7 mg/dl n= 31	Mg ≥1.7 mg/dl n= 51	P
Edad	29.8 ± 12.9	29.11 ± 11.1	NS
Género femenino n (%)	11 (35)	21 (42)	NS
Etiología n (%)			
DM	0	1 (2)	NS
HAS	0	0	
GMN	1 (3)	5 (10)	
END	29 (94)	42 (82)	
Otras	1 (3)	3 (6)	
TRR previa n (%)			
Hemodiálisis	17 (54)	36 (70)	NS
DPCA	14 (46)	15 (30)	
Riesgo inmunológico alto n (%)	2 (7)	5 (10)	NS
Tipo de donador n (%)			
Vivo	20 (65)	28 (54)	NS
Cadáver	11 (35)	23 (46)	
Tipo de IC inicial n (%)			0.02
Ciclosporina	12 (38)	37 (72)	
Tacrolimus	19 (62)	14 (28)	
Variables bioquímicas			
Glucosa (mg/dl)	92.3 ± 21.7	88.6 ± 12.07	0.03
Creatinina (mg/dl)	1.35 ± 0.66	1.18 ± 0.55	NS
TFGe CKD-EPI (ml/min)	79.3 ± 35.9	86.7 ± 34.5	NS
Magnesio (mg/dl)	2.07 ± 0.70	2.3 ± 0.78	NS
Hemoglobina (gr/dl)	10.63 ± 2.74	10.51 ± 2.13	NS

Mg: Magnesio sérico, **DM:** Diabetes mellitus, **HAS:** hipertensión arterial sistémica, **GMN:** glomerulonefritis, **END:** Etiología no determinada, **DPCA:** Diálisis peritoneal continua ambulatoria, **IC:** inhibidor de calcineurina, **TFGe CKD-EPI:** tasa de filtrado glomerular estimada por ecuación CKD-EPI

El promedio de niveles séricos de los inhibidores de calcineurina dentro del primer año post-trasplante fue similar en ambos grupos tanto para los que recibieron ciclosporina (175 ± 36 vs 190 ± 37 ng/mL, $p= 0.20$, grupo 1 y 2 respectivamente) como para los que recibieron tacrolimus (11.5 ± 15 vs 8.35 ± 2 ng/mL, $p= 0.38$, grupo 1 y 2 respectivamente) (**Tabla 2**).

TABLA 2. NIVEL SERICO PROMEDIO DE IC DURANTE EL SEGUIMIENTO			
	Mg Sérico <1.7 mg/dL N= 31	Mg sérico \geq 1.7 mg/dL N= 51	p
Nivel sérico promedio de CsA ng/mL	175 \pm 36	190 \pm 37	NS
Nivel sérico promedio de Fk ng/mL	11.5 \pm 15	8.35 \pm 2	NS

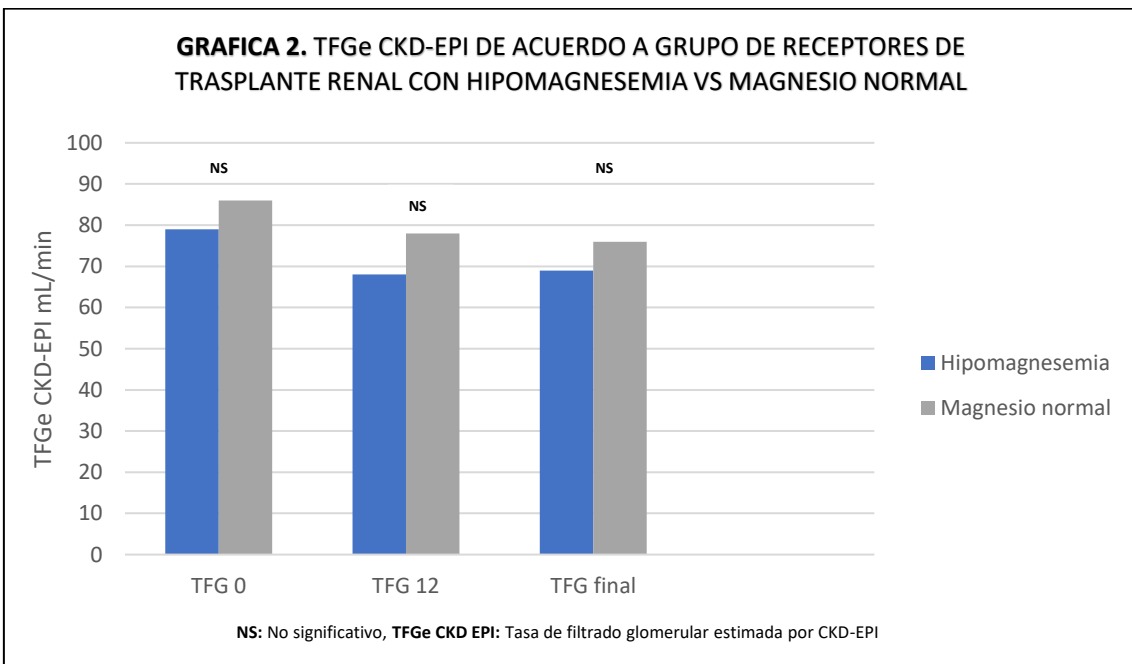
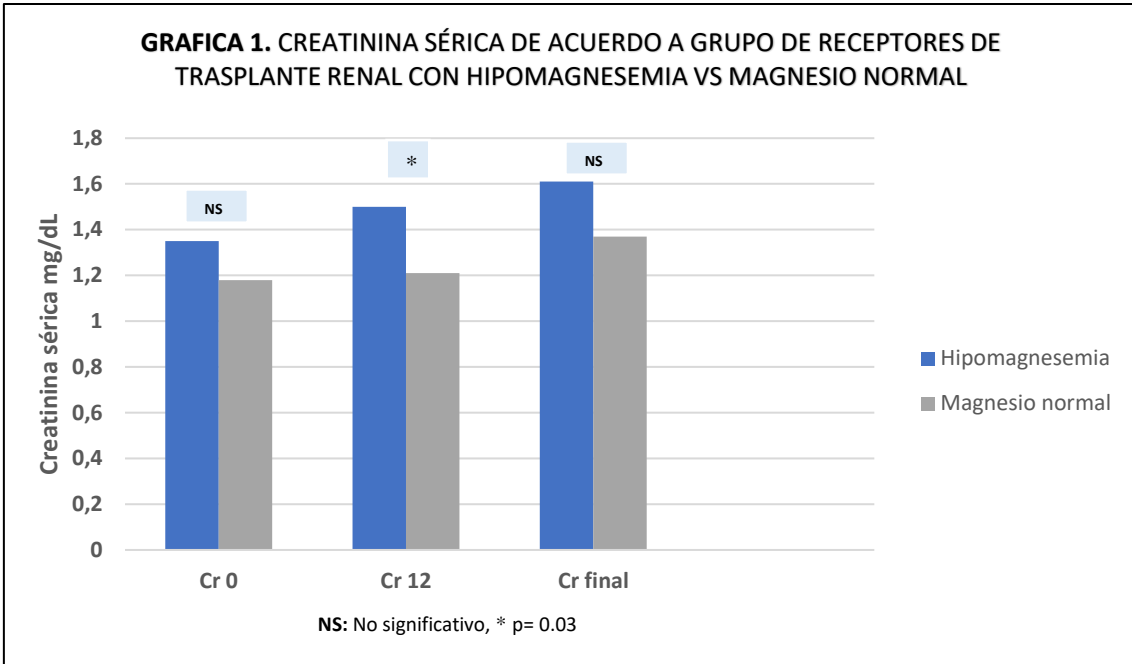
IC: inhibidor de calcineurina, Mg: magnesio sérico CsA: ciclosporina, Fk: tacrolimus

En la **tabla 3** se describe la evolución en la función del injerto renal a lo largo del seguimiento en ambos grupos. El seguimiento promedio fue similar (806 ± 417 vs 835 ± 588 días, $p= NS$) en los pacientes con hipomagnesemia y magnesio normal.

Al comparar la función del injerto a 12 meses de seguimiento se observó que en el grupo con hipomagnesemia el promedio de creatinina sérica fue significativamente mayor que en el grupo con magnesio sérico normal (1.5 ± 0.76 vs 1.21 ± 0.38 mg/dL, $p= 0.03$); sin embargo, la creatinina al final del seguimiento fue similar entre ambos grupos (1.61 ± 1.28 vs 1.37 ± 1.15 mg/dL, $p= 0.40$) (**Grafica 1 y 2**).

TABLA 3. FUNCIÓN DEL INJERTO A LO LARGO DEL SEGUIMIENTO			
	Mg <1.7 mg/dl N=31	Mg \geq1.7 mg/dl N=51	P
Creatinina (mg/dL)			
Cr 0	1.35 \pm 0.66	1.18 \pm 0.55	NS
Cr 12 meses	1.50 \pm 0.76	1.21 \pm 0.38	0.03
Cr Final	1.61 \pm 1.28	1.37 \pm 1.15	NS
TFGe CKD-EPI (mL/min)			
TFG 0	79.3 \pm 35.9	86.7 \pm 34.5	NS
TFG 12 meses	68.35 \pm 26.53	78.38 \pm 25.14	NS
TFG Final	69.98 \pm 29.19	76.74 \pm 25.94	NS
Seguimiento promedio (días)	806 \pm 417	835 \pm 588	NS

Mg: Magnesio sérico, Cr 0: Creatinina sérica basa, Cr 12: creatinina sérica a los 12 meses, Cr final: creatinina sérica final, TFGe CKD-EPI: Tasa de filtrado glomerular estimada por CKD-EPI, TFG 0: Tasa de filtrado glomerular basal, TFG 12: Tasa de filtrado glomerular a los 12 meses, TFG final: Tasa de filtrado glomerular final.



En la **tabla 4** se muestran los resultados de las biopsias realizadas a los pacientes incluidos en este estudio agrupados por nivel sérico promedio de magnesio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de toxicidad aguda por inhibidor de calcineurina (15 [49%] vs 26 [51%] pacientes, p=NS), toxicidad crónica por inhibidor de calcineurina (0 vs 4 [7%]), presencia fibrosis intersticial (4 [13%] vs 5 [10%],

p=NS) ni en la presencia de atrofia tubular (5 [16%] vs 6 [12%], p=0.NS) en el grupo 1 y grupo 2, respectivamente.

TABLA 4. CAMBIOS HISTOLÓGICOS			
	Mg <1.7 mg/dl N=31	Mg ≥1.7 mg/dl N=51	p
Toxicidad aguda por ICN n (%)	15 (49)	26 (51)	NS
Toxicidad crónica por ICN n (%)	0	4 (7)	
Fibrosis Intersticial n (%)	4 (13)	5 (10)	NS
Atrofia tubular n (%)	5 (16)	6 (12)	NS

ICN: Inhibidores de calcineurina, **Ms:** Magnesio sérico

En la **tabla 5** se describen las alteraciones en el metabolismo de glucosa y NODAT en el periodo de seguimiento en ambos grupos divididas de acuerdo al nivel promedio de magnesio sérico en el seguimiento. La presencia de glucosa alterada en ayuno fue significativamente mayor en el grupo con hipomagnesemia respecto al grupo con magnesio normal (17 [55%] vs 15 [30%], p=0.02 en el grupo 1 y 2 respectivamente); al igual que los casos de NODAT (4 [13%] vs 0%, p=0.002 en el grupo 1 y 2 respectivamente).

TABLA 5. ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE GLUCOSA Y NODAT			
	Mg<1.7 mg/dl N=31	Mg≥1.7 mg/dl N=51	p
Glucosa alterada en ayuno n (%)	17 (55)	15 (30)	0.02
NODAT n (%)	4 (13)	0	0.007

NODAT: Diabetes postrasplante (*New onset diabetes after transplant*). **Mg:** magnesio sérico

9.- DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados del presente estudio se determinó que el 38% de la población de receptores de trasplante del Hospital General “Dr. Miguel Silva” dentro del periodo de tiempo del estudio presentaron hipomagnesemia postrasplante renal; dicha frecuencia es menor a la reportada en otros estudios como el de Holzmacker et. Al²⁰, quienes encontraron una frecuencia de hipomagnesemia del 48% en su población evaluada, aunque tomando un punto de corte más alto (<1.8 mg/dl), otro estudio que reporta resultados similares es el de

Navaneethan et al.¹⁸ quienes comentan haber encontrado 43% de receptores de trasplante renal con hipomagnesemia (en este caso definida como fracción de excreción urinaria de magnesio reducida).

Destaca la alta frecuencia de presentación de esta alteración bioquímica en las diferentes poblaciones en las que se ha evaluado, incluyendo la de este estudio, además de la falta de acuerdos respecto a la definición de hipomagnesemia.

La edad promedio de los pacientes evaluados en este estudio fue de 29 ± 11 años, la cual es más baja si se compara con el grupo etario de estudios similares en otras poblaciones, las cuales tienen un promedio de 45 ± 2 años^{17, 18, 20}. Este pudo haber sido uno de los factores que influyó en la menor frecuencia de hipomagnesemia encontrada en nuestra población respecto a otros estudios similares ya que la ingesta de magnesio disminuida es un factor que se asocia a hipomagnesemia con frecuencia y su efecto se magnifica a medida que avanza la edad del paciente.

Se encontró que dentro del grupo de pacientes con hipomagnesemia postrasplante existió un mayor porcentaje de receptores de trasplante renal que recibieron tacrolimus como inhibidor de calcineurina dentro de su esquema inmunosupresor de mantenimiento. Existen pocos estudios que hayan evaluado la frecuencia de hipomagnesemia de acuerdo al tipo de inhibidor de calcineurina, existen estudios como el de Navaneethan et al¹⁸ que demostró mayor frecuencia de hipomagnesemia postrasplante renal en receptores con uso de tacrolimus y en contraparte el estudio de Rodrigues et al²⁷ no encontró diferencia respecto a la presencia de hipomagnesemia postrasplante de acuerdo al tipo de inhibidor de calcineurina utilizado. Hasta el momento no existe información clara respecto a la causa de este fenómeno.

Al evaluar la función renal por valores séricos de creatinina y tasa de filtrado glomerular estimada, solo se encontró diferencia significativa en la cifra de creatinina sérica en el mes 12 postrasplante, con valores más elevados en el grupo con hipomagnesemia. No se encontraron diferencias significativas al comparar la TFGe por CKD-EPI, únicamente se observa que existe un incremento gradual en las cifras de creatinina y TFGe en mayor proporción en el grupo con hipomagnesemia aunque sin diferencia estadísticamente significativa. Existen pocos estudios que hayan evaluado este desenlace; pero al menos, los de Rodrigues et²⁷ al y Holzmacher et al²⁰ mostraron peor función del injerto renal en los pacientes con hipomagnesemia en comparación a controles normales.

En el presente estudio se observó además que los pacientes con hipomagnesemia postrasplante presentaron mayor frecuencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa (glucosa alterada en ayuno y NODAT); esta asociación se ha observado en otros estudios de corte retrospectivo como el de Van Laecke et al²¹, que demostró en un grupo de receptores de trasplante renal (n=75) que el 29% desarrollaron NODAT en el seguimiento, asociándose éste desenlace independientemente con hipomagnesemia (Mg <1.9 mg/dl) y uso de inhibidores de calcineurina, especialmente tacrolimus.

Por su parte, Augusto et al²², demostró de forma retrospectiva en un grupo de receptores de trasplante renal una incidencia de NODAT del 18% en el primer año postrasplante y una asociación significativa con hipomagnesemia pretrasplante como factor de riesgo independiente. Otro estudio que demuestra también de forma retrospectiva una asociación significativa entre hipomagnesemia postrasplante y NODAT es el de Neetika et al²³.

En el presente estudio no se encontraron diferencias en parámetros histológicos de biopsias renales en el seguimiento de acuerdo a los grupos que se evaluaron; la evidencia previa en este terreno se limita a estudios experimentales en donde se demuestra, en modelos murinos sometidos a ciclosporina, activación de proteína AP-1 y factor nuclear κB (factores de transcripción de fibrosis) y esta se suprime al administrar magnesio¹⁵. Ningún otro estudio hasta el momento ha evaluado desenlaces histológicos en pacientes con hipomagnesemia postrasplante renal.

A pesar de tener un alto porcentaje de biopsias renales con toxicidad aguda por inhibidores de calcineurina, no observamos que esta fuera más frecuente en el grupo de pacientes con hipomagnesemia como algunos estudios lo sugieren.

Nuestro estudio tiene algunas limitantes como su naturaleza retrospectiva que puede conllevar sesgos, además el número de pacientes evaluados es bajo, por lo que algunas diferencias tal vez no pudieron ser observadas por esto.

En conclusión, se encontró que el 38% de receptores de trasplante renal evaluados presentaron hipomagnesemia en el primer año postrasplante, se vio que el grupo de pacientes con hipomagnesemia estuvo expuesto con mayor frecuencia al uso de tacrolimus y tenían un promedio de glucosa basal más alto (sin estar en rango patológico) que el grupo con magnesio normal; el resto de características basales fueron similares. En el seguimiento el nivel sérico promedio de inhibidores de calcineurina fue similar entre los grupos. Al comparar la función del injerto se observó que el grupo con hipomagnesemia tuvo un promedio de creatinina sérica más alto a los 12 meses de seguimiento sin diferencias significativas desde el punto de vista estadístico en otros momentos de medición ni en estimaciones de TFG aunque con promedios más altos en el grupo con hipomagnesemia. Los parámetros histológicos evaluados fueron similares entre los grupos. El grupo con hipomagnesemia desarrolló de forma significativa más glucosa alterada en ayuno y NODAT.

10.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ryan JG, Weng FL, Kandula P. Acute and chronic allograft dysfunction in kidney transplant recipients. *Med Clin N Am.* 2016; 100(3): 487-503.
- 2.- Madariaga HM, Riella LV. Chronic allograft injury: an overview of pathogenesis and treatment strategies. *Contrib Nephrol.* 2017; 190: 168-180.
- 3.- Guasch-Ferré M, Bulló M, Estruch R, et al. Dietary magnesium is inversely associated with mortality in adults at high cardiovascular disease risk. *J Nutr.* 2014; 144: 55-60.
- 4.- Joosten MM, Gansevoort RT, Mukamal KJ, et al. Urinary and plasma magnesium and risk of ischemic heart disease. *Am J Clin Nutr.* 2013 Jun;97(6):1299-306.
- 5.- Peters KE, Chubb SA, Davis WA, Davis TM. The relationship between hypomagnesemia, metformin therapy and cardiovascular disease complicating type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *PLoS One.* 2013 Sep 3;8(9):e74355.
- 6.- Reffelmann T, Dörr M, Ittermann T, et al. Low serum magnesium concentrations predict increase in left ventricular mass over 5 years independently of common cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2010 Dec;213(2):563-9.
- 7.- Van Laecke S, Nagler EV, Verbeke F, et al. Hypomagnesemia and the risk of death and GFR decline in chronic kidney disease. *Am J Med.* 2013 Sep;126(9):825-31
- 8.- Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, et al. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int.* 2014 Jan;85(1):174-81.
- 9.- Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2012 Apr;66(4):411-8.
- 10.- Song Y, He K, Levitan EB, et al. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Diabet Med.* 2006 Oct;23(10):1050-6.
- 11.- Larsson SC, Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Intern Med.* 2007 Aug;262(2):208-14.
- 12.- Rosanoff A, Weaver CM, Rude RK. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? *Nutr Rev.* 2012 Mar;70(3):153-64.
- 13.- Nijenhuis T, Hoenderop JG, Bindels RJ. Downregulation of Ca (2+) and Mg (2+) transport proteins in the kidney explains tacrolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Mar;15(3):549-57.

- 14.-** Ledeganck KJ, De Winter BY, Van den Driessche A, et al. Magnesium loss in cyclosporinetreated patients is related to renal epidermal growth factor downregulation. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 May;29(5):1097-102.
- 15.-** Asai T, Nakatani T, Tamada S, et al. Activation of transcription factors AP-1 and NF-kappaB in chronic cyclosporineA nephrotoxicity: role in beneficial effects of magnesium supplementation. *Transplantation*. 2003 Apr 15;75(7):1040-4.
- 16.-** Van Laecke S, Van Biesen W. Hypomagnesaemia in kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2015 Jul;29(3):154-60.
- 17.-** Mazzola BL, Vannini SD, Truttmann AC, et al. Long-term calcineurin inhibition and magnesium balance after renal transplantation. *Transpl Int*. 2003 Feb;16(2):76-81.
- 18.-** Navaneethan SD, Sankarasubbaiyan S, Gross MD, et al. Tacrolimus-associated hypomagnesemia in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2006 Jun;38(5):1320-2.
- 19.-** Elgend HM, El Moghazy WM, Uemoto S, et al. Pre-transplant serum magnesium level predicts outcome after pediatric living donor liver transplantation. *Ann Transplant*. 2012 Apr-Jun;17(2):29-37.
- 20.-** Holzmacher R, Kendzierski C, Michael Hofman R, et al. Low serum magnesium is associated with decreased graft survival in patients with chronic cyclosporin nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jul;20(7):1456-62
- 21.-** Van Laecke S, Van Biesen W, Verbeke F, et al. Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *Am J Transplant*. 2009 Sep;9(9):2140-9.
- 22.-** Augusto JF, Subra JF, Duveau A, et al. Relation between pretransplant magnesemia and the risk of new onset diabetes after transplantation within the first year of kidney transplantation. *Transplantation*. 2014 Jun 15;97(11):1155-60.
- 23.-** Garg N, Weinberg J, Ghai S, et al. Lower magnesium level associated with new-onset diabetes and pre-diabetes after kidney transplantation. *J Nephrol*. 2014 Jun;27(3):339-44.
- 24.-** Van Laecke S, Nagler EV, Taes Y et al. The effect of magnesium supplements on early post-transplantation glucose metabolism: a randomized controlled trial. *Transpl Int*. 2014 Sep;27(9):895-902.
- 25.-** Osorio JM, Bravo J, Pérez A, et al. Magnesemia in renal transplant recipients: relation with immunosuppression and posttransplant diabetes. *Transplant Proc*. 2010 Oct;42(8):2910-3.
- 26.-** Van Laecke S, Maréchal C, Verbeke F, et al. The relation between hypomagnesaemia and vascular stiffness in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jul;26(7):2362-9.



Gobierno del Estado
de Michoacán de Ocampo

Dependencia SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN
Sub-dependencia HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
Oficina DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
No. de oficio 5009/479/18
Expediente

Asunto:
SE INFORMA SOBRE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

"2018. AÑO DEL CENTENARIO DE LA CONSTITUCIÓN POLÍTICA DEL ESTADO LIBRE Y SOBERANO DE MICHOACÁN DE OCAMPO"

Morelia, Michoacán, 5 de junio del 2018.

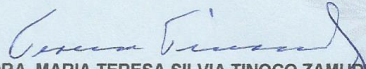
C. DR. ADOLFO LINARES VILLA
INVESTIGADOR PRINCIPAL
PRESENTE

Por este conducto informo a usted, que el Comité de Ética en Investigación con número de registro Conbioética-16-CEI-004-20161212 de fecha de expedición 12 de diciembre del 2016 y el Comité de Investigación con número de Registro 17-CI-16053153 con fecha de expedición 11 de noviembre del 2017 del Hospital General "Dr. Miguel Silva" **REVISÓ Y APROBO** el protocolo de investigación titulado: **"COMPARACIÓN DE LOS DESENLACES RENALES DENTRO DEL PRIMER AÑO POSTRASPLANTE EN PACIENTES CON HIPOMAGNESEMIA VERSUS PACIENTES SIN HIPOMAGNESEMIA EN EL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"**.


No omito mencionar que deberán presentar a estos comités el informe final de su proyecto de investigación para lo cual deberá solicitar los criterios específicos a la Unidad de investigación.

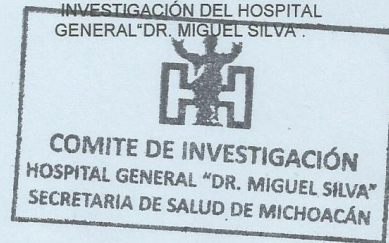
Sin más por el momento, le envié un cordial saludo.

ATENTAMENTE


DRA. MARIA TERESA SILVIA TINOCO ZAMUDIO
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"




DR. JOSÉ FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL
GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"



Michoacán #EstáenTi

Al contestar este oficio, citarse los datos contenidos en el cuadro del ángulo superior derecho

