



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

TÍTULO: **CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DEL METABOLISMO MINERAL  
ÓSEO ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL**

TESIS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD DE:

ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A :

DR. DAVID RAFAEL CUREÑO ARROYO

TUTOR:  
DRA. LOURDES JOSEFINA BALCÁZAR HERNÁNDEZ

CO-TUTORES:  
DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA  
DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA  
DR. BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZALEZ VIRLA

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2020





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.



**DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**  
JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



**DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

**DRA. LOURDES JOSEFINA BALCÁZAR HERNÁNDEZ**  
TUTOR PRINCIPAL  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

<b>1. Datos del Alumno</b>	
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera/ Especialidad No de Cuenta Correo electrónico Matrícula	Cureño Arroyo David Rafael 8712173582 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Endocrinología 518218968 dcure_13@hotmail.com 98088283
<b>2. Datos de los Asesores</b>	
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s)	Balcázar Hernández Lourdes Josefina Matrícula 98385549 Médico adscrito, Endocrinología, Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS. Tel: 56276900 Ext 21551. Correo electrónico: <a href="mailto:ludab_2@hotmail.com">ludab_2@hotmail.com</a>
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s)	Mendoza Zubieta Victoria Matrícula Jefe de Servicio, Endocrinología, Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS. Tel: 56276900 Ext 21551. Correo electrónico: <a href="mailto:vmendozazu@yahoo.com">vmendozazu@yahoo.com</a>
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s)	Vargas Ortega Guadalupe Matrícula 99379784 Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, Tel: (55) 56276900 ext 21551, con dirección de correo electrónico: <a href="mailto:gvargas_ortega@hotmail.com">gvargas_ortega@hotmail.com</a>
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s)	González Virla Baldomero José Gregorio Matrícula 99375194 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: <a href="mailto:baldogonzal@hotmail.com">baldogonzal@hotmail.com</a>
<b>3. Datos de la Tesis</b>	
Título	<b><u>CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DEL METABOLISMO          MINERAL ÓSEO ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE          RENAL</u></b>
No de páginas	
Año	2020
Número de registro	R-2019-3601-060



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL  
SIGLO XXI)

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 22 de abril de 2019

Dra. BALCAZAR HERNANDEZ LOURDES JOSEFINA

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DEL METABOLISMO MINERAL ÓSEO ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional  
R-2019-3601-060

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reevaluación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

**ATENTAMENTE**

Dr. Carlos Freddy Cuevas Garcia  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

*Impresión*

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

## **AGRADECIMIENTOS**

Quisiera agradecer a mi tutora, profesora y amiga, Dra. Lourdes Josefina Balcázar por su ayuda para la realización de este proyecto de investigación, y por todas sus enseñanzas que comparte conmigo, también a la Dra. Victoria Mendoza Zubieta por su confianza y apoyo para realizar mi residencia.

De igual manera estoy sumamente agradecido con mi familia que a pesar de la distancia, cuento con ellos todos los días, y a mis amigos Héctor Chávez e Irene Irisson que siempre están cuando los necesito.

## ÍNDICE.

TÍTULO	Página
Resumen	6
Marco Teórico	8
Pregunta de Investigación	36
Planteamiento del problema	36
Justificación	37
Hipótesis de Investigación	37
Objetivos	38
Material y métodos	38
Criterios de inclusión/exclusión/eliminación	39
Descripción de variables	40
Metodología	42
Factibilidad	44
Aspectos éticos	44
Resultados	45
Análisis y discusión	52
Conclusiones	55
Referencias	56
Anexos	60

## **RESUMEN.**

**Antecedentes:** El trasplante renal es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con efecto positivo sobre la función cardiovascular, supervivencia, calidad de vida y disminución de la morbimortalidad. A pesar de ello, la enfermedad ósea metabólica es frecuente y persistente en los receptores de trasplante renal, esto debido a múltiples factores como la hipovitaminosis D, el uso de inmunosupresores y la persistencia de hiperparatiroidismo, entre otros, lo que condiciona un aumento en el riesgo de fracturas, complicaciones, morbimortalidad y empeoramiento

**Objetivo:** Evaluar las características bioquímicas del metabolismo mineral óseo antes y después del trasplante renal.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal, observacional, en un total de 50 receptores de trasplante renal atendidos en la Clínica de Metabolismo óseo y trasplante del Hospital de Especialidades, UMAE CMNSXXI, IMSS, durante un periodo del 01 de mayo del 2018 al 01 Mayo del 2019. Se obtuvieron datos clínicos y bioquímicos y se realizó una comparación antes y después del trasplante renal. Se utilizó estadística no paramétrica vs paramétrica de acuerdo al tipo de variables, considerando significativas  $p < 0.05$  con el programa estadístico STATA v.13 y SPSS 22.

**Resultados:** El 54% (n=11) fueron hombres; la edad fue de 34 (RIC: 27-46) años; el IMC fue de 23.1 (20.9-26.8) kg/m<sup>2</sup>; 30% tuvo antecedente de enfermedad renal crónica por hipoplasia renal, 40% por nefropatía idiopática, 6% glomerulonefritis, 12% nefropatía diabética, 8% nefropatía hipertensiva, y 4% etiología autoinmune, 38% recibieron un trasplante de donador vivo relacionado, 16% de vivo no relacionado y 46% de donador fallecido. Posterior al trasplante renal, 100% tuvo hipovitaminosis D [20% insuficiencia; 80% deficiencia; mediana de vitamina D: 13.2 (9.3-18.6) ng/mL]. Se evidenció una reducción del 87% de PTH ( $p=0.001$ ), 50% de fósforo ( $p=0.001$ ), 15% de fosfatasa



alcalina ( $p=0.02$ ) y 30% de Mg ( $p=0.001$ ), aunado aun aumento del 8% en calcio sérico ( $p=0.001$ ); 70% tuvo hiperparatiroidismo persistente, 30% PTH normal-baja, 74% normocalcemia, 2% hipocalcemia, 24% hipercalcemia, 4% hipercalciuria, 64% tuvo hipofosfatemia, 94% hiperfosfaturia, 20% hipomagnesemia y 26% hiperfosfatasemia. Se demostró una correlación negativa de PTH con vitamina D post-trasplante renal ( $r=-0.44$ ;  $p=0.001$ ) y calcio sérico con PTH post-trasplante ( $r=-0.38$ ,  $p=0.006$ ); así mismo, se demostró una correlación positiva entre PTH y fosfatasa alcalina post trasplante ( $r=0.45$ ;  $p=0.001$ ), fosfatasa alcalina pre y post-trasplante ( $r=0.42$ ;  $p=0.001$ ) y calcio sérico pre y post-trasplante renal ( $r=0.39$ ;  $p=0.005$ ).

**Conclusiones:** El trasplante renal exitoso tiene un efecto positivo sobre el metabolismo mineral óseo, demostrándose reducción en las concentraciones de PTH, fosfatasa alcalina y fósforo sérico. A pesar de ello, la enfermedad ósea metabólica, incluyendo hipovitaminosis D e hiperparatiroidismo persistente, es frecuente en el receptor de trasplante renal, resultando imperante su detección temprana, tratamiento y seguimiento a largo plazo, así como la detección de la misma antes del trasplante renal, con miras a mejorar el pronóstico a largo plazo en este grupo de pacientes.

## **MARCO TEÓRICO.**

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se define como la disminución de la función renal [por debajo de los umbrales de tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) a partir de la concentración de creatinina sérica], relacionada con la presencia de indicadores de daño renal (ej: proteinuria, cambios en las características imagenológicas normales). La ERC es una afección común, asociada con un riesgo significativamente mayor de ingreso hospitalario, morbilidad y muerte, sobre todo relacionada con enfermedad cardiovascular. La ERC a menudo es asintomática, con una evolución variable y dependiente de su etiología; por lo general, comienza de manera insidiosa y progresa lentamente en un periodo de varios años, pudiendo evolucionar a ERC en estadio terminal (estadio 5), con requerimiento de tratamiento sustitutivo de la función renal (TSFR), ya sea con diálisis peritoneal o hemodiálisis, e incluso, de manera ideal, trasplante renal. El TSFR de manera crónica se asocia con una tasa de mortalidad anual de aproximadamente 20% [1-2].

Los factores de riesgo relacionados con ERC se pueden dividir en dos grupos principales:

- 1) Factores iniciales que aumentan el riesgo de desarrollar ERC (edad avanzada, síndrome metabólico, dislipidemia, diabetes mellitus, historia familiar de ERC, enfermedad cardiovascular, uso de nefrotóxicos), y
- 2) Factores que perpetúan el riesgo de progresión de la ERC a estadio terminal (raza africana, americana, proteinuria, hipertensión, tabaquismo ).

La prevalencia e incidencia de la ERC aumenta conforme la edad, lo que implica que la pérdida de nefronas puede estar relacionada al envejecimiento. La diabetes mellitus es la causa más común de ERC tanto en los países más desarrollados como en desarrollo, siendo la nefropatía primaria la etiología de una pequeña proporción de pacientes con ERC [1-2].

El trasplante renal, reconocido como un importante avance de la medicina moderna, es considerado el tratamiento de elección en ERC, permitiendo una mejoría en la calidad de vida, aumento en la supervivencia y la reducción de la morbimortalidad [1-2].

El primer trasplante exitoso y ampliamente reconocido fue un trasplante renal entre gemelos idénticos, realizado por Boston el 23 de diciembre de 1954, lo cual marcó la nueva era del tratamiento de la ERC. Entre 1965 y 1980, la supervivencia del paciente con ERC mejoró progresivamente hasta lograr una tasa del 90% gracias al trasplante renal. El uso de inmunosupresores, como azatioprina y prednisolona, mejoró la supervivencia del injerto renal, de una tasa menor al 50% hasta una de más del 60% después del primer año. La introducción de la ciclosporina a mediados de la década de 1980, permitió una tasa de supervivencia del receptor mayor al 90% a 1 año, y del injerto, de más del 80%. [2-3]

En los últimos 20 años, los avances e investigaciones sobre el uso combinado de fármacos en el esquema de inmunosupresión, aunado a la quimioprofilaxis de las infecciones oportunistas, han contribuido a una mejoría progresiva de los resultados clínicos en el receptor de trasplante renal [2-3].

Dentro de los países con mayor número de trasplantes de riñón se encuentran Estados Unidos, China, Brasil e India. Los países con mayor acceso a un trasplante renal son Croacia, Portugal, España, Austria, Estados Unidos y Noruega, sin embargo, la mayoría de los países tienen listas de espera cada vez mayores, cubriendo la necesidad del trasplante renal únicamente en un 10% de los candidatos a nivel mundial [3-4]. Las minorías étnicas y las poblaciones desfavorecidas continúan sufriendo peores resultados, condicionando tasas de supervivencia menores al 50% en el receptor y 20% en el injerto a 10 años, en comparación con tasas del 75% y 47%, respectivamente, encontradas en países desarrollados.

Los receptores de trasplante renal afroamericanos tienen una supervivencia del injerto más corta en comparación con las poblaciones asiática, hispana y caucásica. En México, la supervivencia reportada a 1 año fue del 90% y 80% para receptores de trasplante renal de donador vivo y donador fallecido, respectivamente [2-3].

El trasplante renal antes del inicio del TSFR se asocia con mejores resultados post-trasplante en comparación con aquellos que recibieron diálisis antes del mismo; aunado a esto, pacientes con trasplante renal y antecedente de TSFR de duración menor a 6 meses tuvieron mejores resultados post-trasplante que aquellos con TSFR de larga duración [1-2]. Las ventajas del trasplante renal antes del TSFR incluyen menores tasas de disfunción o rechazo del injerto y menores costos generales en el tratamiento del paciente con ERC [1-2]. El trasplante renal mejora la supervivencia a largo plazo en comparación con el TSFR de mantenimiento; la tasa de mortalidad en receptores de trasplante renal es 68% menor a la evidenciada en pacientes con ERC y TSFR de mantenimiento después de 3 años. [4]

### **ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN MÉXICO.**

El envejecimiento de la población y la adopción de estilos de vida no saludables en los mexicanos conlleva a un incremento en la incidencia de enfermedades crónico-degenerativas. La ERC está relacionada directamente con hipertensión, diabetes y dislipidemias, enfermedades que han alcanzado proporciones epidémicas en nuestro país. En México, dentro de las principales causas de ERC se encuentran: diabetes mellitus en 53.4%, hipertensión arterial en 35.5% y glomerulopatías crónicas en 4.2%; los grupos de edad mayormente afectados son los mayores de 40 años. El problema de la ERC en estadio 5 posee dimensiones alarmantes y, con base en proyecciones, se estima que el número de casos continuará en aumento, alcanzando en el 2025 un total de 212 mil casos y más de 160 mil muertes relacionadas a dicha enfermedad, condicionando con

ello, un aumento en el número de candidatos de trasplante renal. La ERC en México se encuentra entre las primeras 10 causas de mortalidad general en el Instituto Mexicano del Seguro Social y representa una de las principales causas de atención en hospitalización y en los servicios de urgencias. Del total de pacientes con ERC en estadio terminal, 59% se encuentran en TSFR con diálisis peritoneal y 41% hemodiálisis (41%). México, es un país en el que históricamente ha predominado el uso de diálisis peritoneal, con un reciente impulso a la hemodiálisis. El trasplante renal es la mejor opción de tratamiento para la ERC; no obstante, en nuestro país ésta no es una solución viable debido a la falta de donaciones, los altos costos iniciales y el nivel de deterioro que presentan los pacientes por sus comorbilidades.[4]

#### **ESTADÍSTICAS DEL CENTRO NACIONAL DE TRASPLANTES (CENATRA): ESTADO ACTUAL DE RECEPTORES, DONACIÓN Y TRASPLANTES EN MÉXICO**

Según el Sistema Informático del Registro Nacional de Trasplantes, en lo referente al historial de trasplante renal en México, se realizaron un total de 3178 trasplantes en 2017, siendo 2240 de donador vivo y 988 de donador fallecido, 135 más que en 2016 donde se realizaron 3043. El número de receptores de trasplante renal en espera hasta 2018 fue de 14,683; por dependencia: 14448 IMSS, 2616 en práctica privada, 1836 SSE, 1160 ISSSTE, 1157 SSA , 336 SEDENA, 73 Pemex y 18 SEMAR [5]. El número de Trasplantes realizados hasta el tercer trimestre de 2018, fue de 681, siendo 478 de donador vivo y 203 de donador fallecido; las entidades federativas con más número de trasplantes fueron: Ciudad de México con 192, Jalisco y Guanajuato con 114 y 49 respectivamente, siendo el IMSS la Institución donde se han realizado más trasplantes (54% del total) [5].

#### **ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL ÓSEO EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

La hormona paratiroidea (PTH) es producida por las células principales de la glándula paratiroides en respuesta a una disminución en la concentración de calcio ionizado extracelular. La PTH tiene un papel central en la homeostasis del calcio ( $\text{Ca}^{+}$ ); las pequeñas oscilaciones en el  $\text{Ca}^{+}$  extracelular inducen grandes variaciones en la producción de PTH.

Para modular la función paratiroidea, el  $\text{Ca}^{+}$  requiere la presencia del receptor sensible al calcio (CaSR) en la superficie de las células de la paratiroides [6-7]. La PTH aumenta el  $\text{Ca}^{+}$  sérico a través de los siguientes mecanismos directos e indirectos: a) estimulación de la resorción ósea, que promueve el flujo óseo de  $\text{Ca}^{+}$  y fósforo a la sangre, b) aumento de la reabsorción tubular de  $\text{Ca}^{+}$  en el riñón, c) indirectamente, aumentando la producción renal del metabolito de vitamina D biológicamente activo 1,25 (OH)  $2\text{D}_3$  o calcitriol (1,25 $\text{D}_3$ ), que posteriormente estimula la acción intestinal [6-7]. El efecto de PTH promueve la producción de FGF23, lo cual aumenta la fosfaturia y reduce la producción renal de vitamina D. Además del calcio, existen otros factores que regulan la paratiroides bajo condiciones fisiológicas; las altas concentraciones de fósforo estimulan la secreción de PTH tanto in vitro como in vitro. Adicionalmente, el fósforo aumenta la estabilidad del ARN mensajero de PTH, sin embargo, el mecanismo por el cual las células paratiroides detectan la concentración extracelular de fósforo permanece incierto.

El calcitriol es sintetizado principalmente por los riñones a través de hidroxilación del calcidiol o colecalciferol (25OHD), que está mediada por la enzima  $1\alpha$ -hidroxilasa [6-7]. La función paratiroidea está regulada negativamente por 1,25 $\text{D}_3$  a través de diferentes mecanismos. La 1,25 $\text{D}_3$  inhibe directamente la síntesis de PTH a través de su interacción con el receptor de vitamina D (VDR), así mismo, la elevación en la concentración de  $\text{Ca}^{+}$  en suero inducida por 1,25 $\text{D}_3$  también puede suprimir la secreción de PTH [13, 14].

El factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) es una hormona sintetizada por osteoblastos y osteocitos en respuesta a una mayor concentración de fósforo y el

aumento en las concentraciones de 1,25D3. FGF23 es por excelencia la fosfatonina del cuerpo [6-7]. FGF23, a través de su unión al receptor paratiroideo FGFR1-Klotho, inhibe la función paratiroidea, además, aumenta la expresión paratiroidea de CaSR y VDR y con ello, la sensibilidad de la glándula a las acciones inhibitorias de Ca<sup>+</sup> y 1,25D3. El aumento de la fosfaturia inducida por FGF23 previene la hiperfosfatemia, lo que representa otro mecanismo indirecto por el cual el FGF23 puede controlar la producción de PTH [6-7].

La ERC se relaciona con la pérdida de estos mecanismos de regulación, lo que conduce a alteraciones del metabolismo mineral óseo. El término Enfermedad Renal Crónica-Enfermedad Mineral Ósea (CKD-EMO) se acuñó para abarcar el espectro de alteraciones asociadas a la ERC e incluye tres aspectos importantes: 1) las alteraciones bioquímicas del eje caliotrópico, 2) las alteraciones óseas estructurales (osteodistrofia renal y alteraciones de la densidad mineral ósea) y 3) la presencia de calcificaciones extra-esqueléticas [7].

Dentro de las alteraciones específicas del metabolismo mineral óseo en ERC destacan la enfermedad mineral ósea de alto recambio (mediada por PTH o conocida como EMO hiperparatiroidea), la EMO de bajo recambio (adinámica) y los trastornos de mineralización como la osteomalacia.

## **HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO**

El hiperparatiroidismo secundario es un proceso adaptativo que responde al deterioro de la función renal y se caracteriza por un aumento en la síntesis y secreción de PTH aunado a la presencia de hiperplasia de la glándula paratiroides. Algunos factores como la hipovitaminosis D y la uremia perpetúan el estímulo para la producción de PTH, la cual es necesaria para mantener la concentración normal de Ca<sup>+</sup>; el estímulo continuo de las células paratiroides conduce al desarrollo de hiperplasia paratiroidea [6-7]. La hiperplasia paratiroidea generalmente es difusa, sin embargo, en algunos casos puede evaluarse

nodularidad. Una característica común de las glándulas paratiroides hiperplásicas es la baja densidad de los receptores CaSR, VDR y FGFR-Klotho, que los hace menos sensibles a la acción inhibitoria de Ca, 1,25D3 y FGF23, respectivamente, a medida que la función renal disminuye, condicionando otras alteraciones en el metabolismo mineral óseo [6].

### **Factores implicados en el desarrollo y progresión de hiperparatiroidismo secundario.**

La hiperfosfatemia en ERC promueve la proliferación de las células paratiroides, causa resistencia ósea a PTH y estimula la síntesis y secreción de FGF23, el cual inhibe la expresión de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa renal, contribuyendo aún más a la deficiencia de 1,25D3, la cual es un estímulo para el aumento de las concentraciones de PTH. Se ha demostrado que la restricción de fósforo en la dieta previene el crecimiento de células paratiroides. Dentro de los factores involucrados en la hiperplasia paratiroidea mediada por hiperfosfatemia se encuentra el aumento del factor de crecimiento transformante alfa (TGF $\alpha$ ) en el tejido paratiroideo [6-7].

Por otra parte, 1,25D3, el metabolito activo de la vitamina D, es un importante regulador negativo de la función paratiroidea, ya sea por un efecto directo sobre sus receptores (VDR), así como por su efecto anti proliferativo. La hipovitaminosis D y la uremia promueven la hiperplasia paratiroidea mediada por la vía del oncogén c-myc. La disminución en la expresión del VDR en las células paratiroides, principalmente en hiperplasia nodular, conduce a la resistencia a vitamina D y con ello, al aumento de la secreción de PTH [6-7]

La disminución de la 1,25D3, la hipocalcemia y los niveles altos de TGF $\alpha$  contribuyen también a la pérdida de VDR en las células paratiroides. Los polimorfismos del VDR influyen en la gravedad del hiperparatiroidismo secundario [6]



FGF23 aumenta progresivamente a medida que disminuye la función renal en un intento de aumentar la fosfaturia y disminuir la hiperfosfatemia ocasionada por la reducción de la tasa de filtración glomerular. La acción de FGF23 requiere la expresión óptima de su complejo receptor FGFR1-Klotho; en ERC la expresión de Klotho puede estar disminuida, lo que altera el efecto fosfatúrico de FGF23. La disfunción de este receptor ocasiona resistencia a FGF23, la cual, repercute en su acción inhibitoria sobre la síntesis de PTH, perpetuando el hiperparatiroidismo secundario y el crecimiento celular. En paciente con ERC, el aumento de FGF23 precede al de PTH [6, 7].

### **HIPOVITAMINOSIS D**

La relación inversa entre las concentraciones de 25OHD y PTH es bien reconocida, condicionando alteraciones en la absorción de calcio, riesgo de fracturas y reducción de la mineralización ósea, con el desarrollo de enfermedad ósea metabólica como osteomalacia. Se ha definido que las concentraciones de 25OHD por arriba de 20, incluso 30 ng/mL son óptimas para el tratamiento o prevención de dichas alteraciones esqueléticas. Si bien, el paciente con ERC no cuenta con la acción de la  $1\alpha$  hidroxilasa renal, la repleción de 25OHD es importante debido a su requerimiento como sustrato para la alfa hidroxilación en sitios no renales como las células del sistema inmunológico, donde hay expresión de  $1\alpha$  hidroxilasa no regulada por PTH [8]. La prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con hipovitaminosis D varía del 10 al 33% [8]. Las concentraciones de PTH per se no son indicadores útiles del estado de la vitamina D, sin embargo, su elevación es un mecanismo fisiológico de compensación que es particularmente evidente en pacientes con deficiencia severa y contribuye aún más al daño óseo estructural [8].

## **MANIFESTACIONES ESQUELÉTICAS Y EXTRAESQUELÉTICAS DE LA HIPOVITAMINOSIS D Y EL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO**

El raquitismo en niños y la osteomalacia en adultos son las manifestaciones más notables de la deficiencia de vitamina D de manera general. En pacientes con ERC, la presencia de osteomalacia es indicador de hipovitaminosis D, así como la presencia de osteitis fibrosa quística lo es para hiperparatiroidismo secundario. El efecto positivo de la vitamina D en la salud músculo-esquelética impacta directamente en la calidad de la densidad mineral ósea (BMD) y la fuerza muscular, e indirectamente con las tasas de fracturas y caídas [8]. Si bien, el hueso es el principal tejido objetivo de la acción de la vitamina D y PTH, la hipovitaminosis D y el hiperparatiroidismo secundario, pueden asociarse con varias enfermedades extra esqueléticas.

La acción de la vitamina D sobre el hueso es tanto indirecta (estimulación de la absorción de calcio e inhibición de la secreción de PTH), como directa (a través de los efectos sobre las células óseas y el recambio óseo). Los dos mecanismos son necesarios, pudiendo la deficiencia en uno compensar parcialmente al otro. La vitamina D, en asociación con el calcio, promueve la mineralización ósea, el crecimiento óseo en niños y adolescentes y reduce la tasa de pérdida ósea en adultos y ancianos, sin embargo, la hipovitaminosis D se asocia directamente con defectos en la mineralización ósea, aunado a un recambio óseo elevado por el hiperparatiroidismo secundario relacionado, lo que conduce a pérdida ósea, osteoporosis y fracturas.[8]

El hiperparatiroidismo secundario es, por lo tanto, uno de los principales mecanismos por los cuales la deficiencia de vitamina D podría contribuir a la patogénesis de las fracturas de cadera. El aumento de la PTH sérica provoca una pérdida ósea principalmente cortical, sin embargo, estudios recientes también han corroborado alteraciones en la calidad y microarquitectura del hueso trabecular, condicionando fragilidad ósea [8].

A nivel músculo-esquelético, la vitamina D promueve la función de las fibras musculares tipo II que tienen una importancia primordial en la prevención de caídas. De manera directa, los mecanismos moleculares implican la presencia del VDR y CYP27B1 en el músculo esquelético, promoviendo la inducción de efectos genómicos que actúan sobre la contractilidad, proliferación y diferenciación y sobre la regulación del transporte de calcio en el retículo sarcoplásmico. De manera indirecta, el hiperparatiroidismo secundario afecta negativamente la función muscular ya que PTH puede inducir la proteólisis muscular y disminuir los niveles de fosfato inorgánico, creatina fosfato y calcio-ATPasa en las células musculares. Lo anterior, se refleja clínicamente en debilidad, dolor muscular, rendimiento físico deficiente, dificultad para la deambulaci3n, aumento del riesgo de caídas y disminuci3n de la fuerza muscular, lo que generalmente representan la miopatía asociada hipovitaminosis D e hiperparatiroidismo [7-8].

Se ha evidenciado la expresi3n de VDR en una amplia variedad de tejidos extra-esqueléticos, lo que dio pie al estudio de los efectos no esquelético de la Vitamina D. La vitamina D y el CYP27B1 desempeñan funciones importantes tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa, por lo cual, estados de hipovitaminosis D podrían relacionarse con alteraciones del estado inmunológico, como la disminuci3n de la inmunotolerancia, la promoci3n del estado proinflamatorio, inmunosupresi3n o autoinmunidad. Así mismo, la vitamina D también podría tener un papel protector en las enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer, fibromialgia y trastornos del estado de ánimo. Es interesante observar que muchos de estos trastornos también se han asociado con altos niveles de PTH. Nuevamente, el hiperparatiroidismo representa el modelo de referencia para la evaluaci3n del efecto del eje calciotrópico en los 3rganos diana "no clásicos" [7-8]

El sistema cardiovascular, el gastrointestinal, el sistema nervioso central, el tejido adiposo y la regulaci3n del metabolismo de los carbohidratos y lípidos pueden verse afectados en

el contexto de PTH crónicamente alta. Los estudios clínicos informaron una mayor prevalencia de obesidad, dislipidemia, diabetes, trastornos del estado de ánimo, cáncer, hipertensión, calcificaciones vasculares y aumento del riesgo arrítmico en asociación con altos niveles de PTH, principalmente en el contexto de Hiperparatiroidismo primario, sin embargo, podría encontrarse también en secundario [8-9]. La hipovitaminosis D puede considerarse un "signo de mala salud", particularmente en lo que respecta a la salud ósea, e incluso más en asociación con hiperparatiroidismo secundario, sobre todo por la repercusión sistémica que representa [8].

### **TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.**

Un objetivo terapéutico en la ERC en estadio 3 a 5 es mantener el fósforo sérico dentro del rango normal, siendo la reducción en la ingesta de fosforo una de las estrategias para el tratamiento de la hiperfosfatemia. En este sentido, las directrices de KDIGO 2009 sugirieron limitar la ingesta de proteínas en las estadios 3 a 5 de la ERC, junto con el uso de cualquier otro tratamiento concomitante [9-12]. La actualización de las Pautas KDIGO en 2016 enfatizan en las recomendaciones dietéticas para el control del fósforo sérico. Algunos inconvenientes derivados de una ingesta reducida de fósforo son la baja adherencia a la dieta y el riesgo de desnutrición, por lo que lograr reducciones en la concentración de fosforo en suero solo por la restricción de fósforo en la dieta es difícil, siendo útil la combinación con otras medidas terapéuticas [13]. Los alimentos ricos en proteínas como los productos lácteos, carne o huevo contienen una alta cantidad de fósforo; los suplementos alimenticios también contienen grandes cantidades de fósforo, con una biodisponibilidad superior al 90% [9-10]. La biodisponibilidad de fósforo en las fuentes de proteínas es variables. Moe et al., compararon el impacto de las proteínas vegetarianas vs proteínas de la carne en el metabolismo de fósforo en pacientes en pre-

diálisis. Después de una semana de consumo, los pacientes con dieta vegetariana tuvieron concentraciones de fósforo significativamente más bajas ( $3.2 \pm 0.5$  vs  $3.7 \pm 0.6$  mg/dl,  $p=0.02$ ), a pesar de que el contenido de fósforo fue muy similar en ambas dietas ( $795 \pm 51$  vs  $810 \pm 27$  mg/día, respectivamente). Las variaciones en el proceso de cocción de la carne, el tamaño la porción, el medio fluido o el método de ebullición pueden influir en el contenido de fósforo [10-11]

De acuerdo a las guías KDIGO 2017, la hiperfosfatemia se relaciona con un riesgo creciente de mortalidad por todas las causas, así como a una mayor disminución de la tasa de filtración glomerular y aumento en la tasa de eventos cardiovasculares [13]. Actualmente, las guías KDIGO vigentes recomiendan la medición de las concentraciones séricas de fósforo, calcio y PTH de forma rutinaria en pacientes con ERC, lo que normará las decisiones clínicas. Se recomienda mantener el fósforo sérico en el rango normal durante la pre-diálisis y tendiente al rango normal en pacientes en diálisis. El estudio COSMOS de pacientes con hemodiálisis evidenció una mejor supervivencia en pacientes con fósforo sérico cerca de 4.4 mg/dl [13].

El tratamiento con quelantes de fósforo generalmente se inicia cuando el fósforo aumenta por encima del rango normal. El mecanismo de acción de estas moléculas se basa en su capacidad para unirse a fosfato en el tracto gastrointestinal, evitando su absorción [10-13]. Hace algunas décadas, las sales de aluminio se utilizaron en gran medida como quelantes de fosforo, sin embargo, fueron sustituidos por su alta toxicidad. Los quelantes con contenido de  $Ca^{+}$ , como acetato de  $Ca^{+}$  y carbonato de  $Ca^{+}$ , fueron igualmente efectivos para el control de la hiperfosfatemia; el principal inconveniente asociado con este grupo de quelantes es el riesgo de balance positivo de calcio [13]. Diversos estudios han evidenciado una relación directa entre la enfermedad ósea adinámica y la progresión de la calcificación vascular con la cantidad de calcio ingerido. El acetato de calcio en combinación con carbonato de magnesio ha demostrado una buena eficacia, con un menor

aporte de calcio. El magnesio es un catión divalente, como el Ca<sup>+</sup>, y por lo tanto puede actuar como un calcimimético, modulando con ello la función paratiroidea, no solo en términos de la secreción de PTH, sino que también en la regulación de la expresión de los receptores de PTH, lo que haría que la glándula sea más sensible a la acción inhibitoria de Ca<sup>+</sup>, vitamina D y/o FGF23 [11-13]. Los quelantes a base de magnesio también puede tener efectos positivos sobre la supervivencia a través de su acción a nivel cardiovascular. El clorhidrato de sevelamer es un polímero sintético no absorbible, eficaz para reducir la hiperfosfatemia, asociado con una reducción en la mortalidad por todas las causas después a 36 meses de su uso en ERC [11-13].

En cuanto al tratamiento con vitamina D, cabe destacar que las concentraciones de calcitriol se reducen en pacientes con ERC, tanto por la pérdida de 1 $\alpha$  hidroxilasa renal como por el efecto del aumento de FGF23; en vista de ello, el aporte de calcitriol es importante en este grupo de pacientes [9-11]. Por otra parte, la presencia de hipovitaminosis D también es frecuente en ERC, contribuyendo a la disfunción de los efectos extra-esqueléticos de la vitamina D, por ello se recomienda la repleción de las concentraciones de vitamina D (25OHD >30 ng/mL) con colecalciferol [10-11]. Los expertos enfatizan que las decisiones terapéuticas deben basarse en las modificaciones de calcio, fósforo y PTH de manera conjunta. juntas. El uso terapéutico de calcitriol se introdujo en la práctica clínica en la década de los 80's, siendo su eficacia demostrada en múltiples estudios clínicos, sin embargo, en etapas avanzadas de hiperparatiroidismo, la hiperplasia nodular puede causar resistencia a la terapia con vitamina D debido a la regulación negativa de la expresión de VDR, lo que puede dificultar el tratamiento [13]. El uso de 1,25D3 se ha asociado con un mayor riesgo de hipercalcemia, por ello, se desarrollaron nuevos análogos de 1,25D3 con menos efecto hipercalcémico e hiperfosfatémico. Paricalcitol, o 19-nor1,25OHD3, es efectivo para controlar la secreción de PTH en pacientes en pre-diálisis y diálisis. Por otra parte se han utilizado profármacos

de vitamina D que requieren una hidroxilación para ser completamente activos, tal es el caso del alfacalcidol, o  $1\alpha$  (OH) D<sub>3</sub>, que necesita ser metabolizado en el hígado por la enzima 25-hidroxilasa. Aunque se ha demostrado que el alfacalcidol suprime la PTH en pacientes con hemodiálisis, su conversión en la molécula activa puede verse afectada por la uremia. Otros profármacos son alfacalcidol, doxercalciferol (el equivalente de vitamina D<sub>2</sub> de alfacalcidol) y 22-oxacalcitriol [10]. Se sugiere que el uso de 1,25D<sub>3</sub> o análogos de vitamina D sea supervisado para evitar la hipercalcemia y la supresión excesiva de la PTH [10-11].

El tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo secundario consiste en la exploración quirúrgica de las glándulas paratiroides y su resección subtotal, estando indicada particularmente en casos de hiperplasia nodular. Las directrices de KDIGO sugieren realizar paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo grave que no responde a la farmacoterapia. Algunos centros realizan recomiendan la paratiroidectomía total con autotrasplante de tejido paratiroideo. Dentro de las complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico destacan el hiperparatiroidismo persistente, la paresia del nervio laríngeo recurrente y el síndrome de hueso hambriento [12].

### **HIPERPARATIROIDISMO TERCIARIO**

El hiperparatiroidismo terciario se define como la presencia de hipercalcemia, por secreción autónoma de PTH, en el contexto de un paciente con hiperparatiroidismo secundario. Esto es debido a que, un hiperparatiroidismo secundario de larga evolución, ocasiona el desarrollo de mutaciones que promueven la presencia de uno o más adenomas paratiroides. El hiperparatiroidismo terciario ocurre más comúnmente en el contexto de un trasplante renal, en el cual se evidencia la presencia de hipercalcemia en un receptor con hiperparatiroidismo secundario persistente. El hiperparatiroidismo terciario puede desarrollarse después de cualquier período prolongado de hipocalcemia, como los

que se observan en pacientes con diálisis crónica o malabsorción gastrointestinal. En estos pacientes, la hipocalcemia prolongada promueve la hiperplasia de las células principales paratiroides y con ello, un aumento en la secreción de PTH. Después de la corrección del trastorno primario (por ejemplo, ERC con el trasplante renal), se espera la involución del tejido paratiroideo hiperplásico, sin embargo, la persistencia del mismo, aunado a factores que promueven mutaciones, permiten el desarrollo de tejido autónomo secretor de PTH, y en consecuencia, los niveles séricos de calcio son normales o elevados. El hiperparatiroidismo terciario se relaciona con hiperplasia de las cuatro glándulas paratiroides, con una incidencia informada del 30% a los 2 años posteriores al trasplante y aproximadamente al 17% a los 4 años [9]. Los factores que predicen el desarrollo de hiperparatiroidismo terciario después del trasplante incluyen: niveles elevados de calcio sérico, niveles de PTH marcadamente elevados (>1000 pg/mL), duración prolongada de la diálisis, paratiroidectomía fallida previa al trasplante y uso de calcimiméticos, La hipercalcemia persistente a más de 1 año después del trasplante es muy poco probable que se resuelva espontáneamente [9-11].

El tratamiento de elección en hiperparatiroidismo terciario es quirúrgico. Las tasas de éxito después de la cirugía van del 90 al 94% posterior a una paratiroidectomía subtotal [9]. La terapia farmacológica para la hipercalcemia, especialmente en forma de calcimiméticos como cinacalcet, se está utilizando cada vez más, sin embargo la respuesta bioquímica es variable y sus efectos sobre la función renal han requerido más estudios para normar su utilidad y beneficio. La vigilancia intensiva de la hipercalcemia es obligatoria después del trasplante de riñón, especialmente durante el primer año, y se debe considerar la paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo terciario para mantenerse normal la homeostasis del calcio y fosfato. La tasa de recurrencia después de la cirugía varía del 0% a 8%, según la serie consultada, y es mayor en pacientes con hiperplasia nodular [9-11].



## **METABOLISMO OSEO EN EL PACIENTE POST- TRASPLANTE RENAL**

El trasplante renal exitoso conlleva una serie de cambios en el metabolismo mineral óseo con el fin de restablecer la homeostasis del fósforo y calcio después del primer año. Después del trasplante, se recupera la capacidad de la  $1\alpha$  hidroxilasa para la conversión de 25OHD a  $1.25\text{OHD}$ , y con ello, la respuesta a las señales homeostáticas de calcio y fósforo, promoviendo la disminución PTH, sin embargo, las modificaciones del metabolismo mineral óseo en ERC no dan lugar regularmente a la normalización de la PTH, pudiendo persistir la EMO. La presencia de PTH elevada después de los tres meses post-trasplante puede sugerir hiperparatiroidismo persistente, que puede o no mejorar con el tiempo, incluso con una función satisfactoria del aloinjerto [14].

En receptores con una TFGe de más de 30-45 ml/min/SC, se puede encontrar un nivel elevado de PTH, con una frecuencia del 30% al 60% a un año después del trasplante y del 20% a 5 años, con un riesgo elevado de desarrollar hiperparatiroidismo terciario.

La KDIGO sugiere un monitoreo temprano y de rutina de las concentraciones de PTH. Se recomienda la medición de PTH de manera mensual durante los primeros 3 meses, después cada 3 meses hasta el primer año, y posteriormente anual [14-15].

Los receptores de trasplante renal se pueden clasificar en tres grupos: 1) receptores sin hiperparatiroidismo postrasplante persistente (PTH disminuyó dentro de los tres meses posteriores al trasplante 2) receptores con hiperparatiroidismo secundario persistente debido a glándulas paratiroides hiperplásicas 3) receptores con hiperparatiroidismo terciario debido al desarrollo de lesiones autónomas por mutaciones monoclonales de las células paratiroides antes del trasplante renal. El hiperparatiroidismo persistente después del trasplante renal causa o empeoran la osteopenia u osteoporosis preexistente, el daño óseo progresivo y el riesgo de fracturas y calcificaciones vasculares, con una

mayor tasa de eventos cardiovasculares, litiasis o calcinosis renal, disfunción y pérdida del injerto y mayor mortalidad por todas las causas [16].

## **ENFERMEDAD MINERAL ÓSEA DEL TRASPLANTE RENAL**

La EMO del trasplante renal es el término que se emplea en la actualidad para englobar las alteraciones del metabolismo mineral, óseas y extra óseas, que aparecen en el trasplante renal. La EMO en el receptor de trasplante renal es un trastorno complejo que puede llevar no solo a reducir la calidad ósea o la pérdida ósea, sino también a otros cambios en el metabolismo mineral, fracturas y enfermedad cardiovascular. Las manifestaciones clínicas asociadas a la EMO en trasplante renal comprenden desde alteraciones analíticas aisladas hasta fracturas óseas, dependiendo del grado y severidad de la EOM previa y de la intervención de otros factores implicados en este tipo de pacientes, como el tratamiento inmunosupresor o la presencia de comorbilidades. Los receptores de trasplante de riñón, son una población única con factores de riesgo sustanciales para enfermedades óseas y complicaciones asociadas. Los pacientes trasplantados pueden experimentar alteraciones persistentes en los parámetros de la enfermedad mineral ósea, debido a factores como la modificación de la actividad de los osteoblastos/osteoclastos mediada por el tratamiento inmunosupresor o el uso de inhibidores de bomba de protones, las anomalías de novo de la DMO y la pérdida ósea relacionada con la edad o comorbilidades como diabetes o hipogonadismo [17-19].

Comprender los patrones y la fisiopatología de la EMO antes y después del trasplante es importante para interpretar con precisión los cambios clínicos, bioquímicos e imagenológicos presentes en el receptor de trasplante renal y guiar la terapia para reducir, prevenir o tratar las complicaciones, mejorando con ello el pronóstico.

En los primeros 12 meses después del trasplante de riñón, la pérdida ósea, es más pronunciada. Dependiendo de la función renal, tanto la densidad mineral ósea como los

marcadores de recambio óseo pueden volver a los niveles previos al trasplante e incluso a los normales. A pesar de esta normalización, el riesgo de fracturas de cadera durante los primeros 3 años después del trasplante renal es mayor que el evidenciado en pacientes con diálisis; posteriormente, el riesgo mejora y es idéntico al observado en pacientes antes del trasplante. Este riesgo fluctuante está probablemente relacionado con la pérdida ósea de los medicamentos de trasplante y la lenta recuperación de la EMO. El proceso fisiopatológico de la enfermedad ósea se puede dividir en cuatro fases: osteodistrofia previa al trasplante, pérdida ósea postrasplante exacerbada por medicación inmunosupresora, estabilización tardía con un aloinjerto funcional y retorno a la EMO de la ERC cuando el aloinjerto renal falla [17-19]

### **OSTEODISTROFIA PREVIA AL TRASPLANTE**

En el paciente con trasplante renal se pueden encontrar las mismas características de la EMO encontrada en ERC, como la osteítis fibrosa quística, la enfermedad ósea adinámica, la osteomalacia o la osteoporosis [16]. El hiperparatiroidismo secundario o terciario persistente, reportado en hasta el 30%-50% de los pacientes con trasplante renal, puede causar osteítis fibrosa quística, una forma de enfermedad ósea de alto recambio óseo, asociándose con pérdida de la densidad mineral ósea y con ello, osteopenia, osteoporosis y fracturas. Por otra parte, también es posible encontrar enfermedad ósea de bajo recambio óseo u osteomalacia, sobre todo relacionada con la presencia de hipovitaminosis D. La realización de biopsia ósea e histomorfometría son útiles para establecer el diagnóstico histopatológico [16-19]

### **EVOLUCIÓN CLINICA OSTEODISTROFIA UREMICA**

El receptor de trasplante renal paciente puede tener una combinación de diferentes tipos de enfermedades óseas, comúnmente denominadas enfermedades óseas mixtas. Debido

a la naturaleza dinámica, no es infrecuente para un tipo de la enfermedad ósea pueda evolucionar hacia otro tipo, según el entorno clínico y el manejo. La naturaleza y evolución de la osteodistrofia renal preexistente después del trasplante de riñón aún no se ha establecido completamente, en gran parte debido a la falta de estudios histológicos seriados por biopsia ósea en esta población. Después del trasplante renal, se espera una recuperación de la EOM, sin embargo, se ha evidenciado que una baja proporción de los mismos mejora, esto probablemente relacionada por los factores de riesgo de daño óseo que posee el receptor [16-19]. Diversos estudios sugieren que la osteodistrofia renal previa al trasplante puede no resolverse por completo, pero a menudo persiste o evoluciona hacia un tipo diferente de enfermedad, dependiendo de la condición médica del paciente, la función del injerto y el tratamiento [16].

#### **FACTORES DE RIESGO PARA HIPERPARATIROIDISMO PERSISTENTE DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL.**

El hiperparatiroidismo persistente después del trasplante se atribuye principalmente a la hiperplasia de la glándula paratiroidea causada por la ERC pre trasplante, así como la reducción de la TFG después del injerto. Después del trasplante renal, se espera la recuperación de la expresión del CaSR y VDR después del trasplante, con la consiguiente reducción del tamaño de la glándula, sin embargo, se ha demostrado que esto ocurre en pacientes con glándulas hiperplásicas no nodulares, siendo los pacientes con hiperplasia nodular resistentes a estos cambios, condicionando una predisposición a la transformación monoclonal [17]

Las concentraciones de PTH elevadas antes del trasplante también puede predecir la gravedad del hiperparatiroidismo persistente post trasplante y el requerimiento de paratiroidectomía. Debido a la vida útil prolongada de las células paratiroides (casi 20 años), y a su tasa de regeneración celular menor del 5% por año, la reducción en el nivel

de PTH después de los primeros tres meses ocurre a una tasa muy lenta, en consecuencia, los receptores con un nivel de PTH muy alto antes del trasplante son propensos a desarrollar hiperparatiroidismo persistente. La presencia de hipercalcemia y elevación de fosfatasa alcalina post trasplante, una larga duración de la diálisis o aumento del volumen de la glándula paratiroides antes del trasplante, y la edad avanzada también son factores de riesgo para hiperparatiroidismo persistente después del trasplante renal.[17-19]

### **OSTEONECROSIS POST-TRASPLANTE RENAL**

La osteonecrosis o necrosis avascular puede presentarse en un 15% de los receptores de riñón y comúnmente afecta la cabeza femoral, la rodilla, el hombro o el codo, y generalmente aparece de 6 a 24 meses después del trasplante de riñón se caracteriza por la muerte isquémica de las células de la médula ósea y los osteocitos y la pérdida de trabéculas. La presentación clínica es principalmente dolor articular [19-20].

En un estudio de cohorte de más de 42 000 receptores de riñón, la incidencia acumulada de hospitalización por osteonecrosis fue de 7.1 episodios por 1000 pacientes por año. El uso de esteroides, especialmente en una dosis acumulativa alta o en aplicación por pulsos, está implicada como la principal etiología. Otros factores de riesgo incluyen enfermedades óseas preexistentes como diabetes o lupus eritematosos sistémico. La mejor prueba de diagnóstico para la necrosis avascular es la resonancia magnética, ya que las radiografías simples y el gammagrama óseo son menos sensibles. El tratamiento incluye reposo, descompresión del núcleo, injertos óseos vascularizados, o reemplazo de articulación, dependiendo de la severidad clínica [19-20].

### **FRACTURA ÓSEA POST-TRASPLANTE RENAL**

La fractura ósea es una complicación devastadora para los pacientes con trasplante renal, lo cual afecta su calidad de vida, aumenta el costo en materia de salud, predispone a

comorbilidades e incluso puede causar la muerte. Los sitios más comunes de fractura son extremidades, cuerpos vertebrales, cadera y costillas. El riesgo de fractura es mayor en los primeros 6 meses después del trasplante de riñón, pero continúa a largo plazo. La tasa acumulada de fractura ósea se ha reportado en un 17 a 20%, predominantemente en ancianos, mujeres, diabéticos y receptores de trasplante de páncreas-riñón simultáneos. Se piensa que la fractura ósea postrasplante es la consecuencia de la pérdida ósea continua que se superpone a la EOM renal preexistente [16-20].

### **PÉRDIDA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA POST-TRASPLANTE RENAL**

Durante los primeros 6 a 12 meses después del trasplante de riñón, hay una pérdida ósea rápida. Después de eso, el paciente puede continuar perdiendo masa ósea a un ritmo más lento, estabilizar o mejorar la DMO, dependiendo de numerosos factores, como el los fármacos y la función renal. El 66% de los pacientes con injerto renal funcional tienen osteopenia u osteoporosis, con un patrón bifásico al comprarse entre los 3 y 68 meses después del trasplante. Entre el 3º y 10º mes, se produce una disminución significativa en la DMO lumbar, sin embargo, se espera una estabilidad en la pérdida ósea después del primer año, manteniéndose una DMO relativamente estable pero a un nivel significativamente más bajo en comparación con los controles sanos. Las causas de la pérdida ósea después del trasplante de riñón son numerosas y, por lo general, existen múltiples factores en cada paciente. Dentro de los factores relaciones se incluyen: la EOM preexistente, medicamentos inmunosupresores e inhibidores de bomba de protones, el hiperparatiroidismo persistente, la hipofosfatemia, uso de diuréticos de asa, disfunción del injerto, acidosis metabólica, tabaquismo, abuso de alcohol, hipogonadismo, envejecimiento, inactividad física / inmovilización y desnutrición [16-19]

La pérdida ósea rápida en los primeros meses después del trasplante de riñón es causada principalmente por el uso de esteroides. El efecto predominante de los glucocorticoides en el esqueleto es la reducción de la formación ósea mediante la

inhibición de la proliferación de osteoblastos y el aumento de la apoptosis de los osteoblastos. Los glucocorticoides también aumentan la resorción ósea al aumentar la osteoclastogénesis, además, disminuyen la secreción de andrógenos y estrógenos; otro efecto es la promoción de la calciuria, así como la disminución en la absorción de calcio a nivel intestinal. Se ha evidenciado que ciclosporina aumenta el recambio óseo en estudios con modelos animales, sin embargo, su efecto sobre el metabolismo óseo en humanos es menos claro. El tacrolimus parece tener menos efectos adversos en los huesos que la ciclosporina. Los efectos del ácido micofenólico, sirolimus, everolimus y belatacept en la remodelación ósea siguen siendo menos conocidos. Se propone que el uso de terapias de inducción y mantenimiento sin esteroides pueda ejercer un efecto protector sobre el hueso [16-20].

## **ALTERACIONES BIOQUÍMICA DEL METABOLISMO MINERAL ÓSEO EN EL PACIENTE CON TRASPLANTE RENAL**

### **HIPERCALCEMIA**

La hipercalcemia es común después del trasplante de riñón, con una frecuencia del 11 a 31% dentro del primer año. Hasta un 66 % de los pacientes trasplantados renales tienen hipercalcemia dentro de los tres primeros meses postrasplante. Aunque esta hipercalcemia tiende a resolverse en la mayoría en los primeros 6-8 meses, se ha comprobado que persiste en un 42 % después del primer año, en un 12 % entre el primer y el quinto año, y en un 13 % de pacientes con más de cinco años postrasplante. El tiempo en hemodiálisis y los niveles de PTH pre trasplante son factores que se han relacionado con la hipercalcemia persistente [19-20]. La hipercalcemia postrasplante renal puede venir sustentada por tres vías diferentes: el aumento de la reabsorción tubular de calcio en un riñón funcionante, el aumento de la absorción intestinal y el aumento de la

resorción ósea; todas ellas estimuladas por la PTH. Aunque sí se ha comprobado que los pacientes trasplantados renales tienen aumentada la reabsorción tubular de calcio, no está tan claro el aumento esperado en la absorción intestinal de calcio [19-20]. La hipercalcemia grave puede causar lesión renal aguda en el aloinjerto debido a la contracción del volumen y al reducir la perfusión al aloinjerto por vasoconstricción directa. Los principales impulsores de la hipercalcemia son el hiperparatiroidismo persistente y los niveles elevados de vitamina D [19-20]. En raras ocasiones, se puede producir una hipercalcemia aguda en el período postrasplante inmediato, el cual requerirá el uso de agentes como cinacalcet o paratiroidectomía de urgencia. Si bien la hipercalcemia es multifactorial, la mayoría de los pacientes tienen niveles de PTH inadecuadamente altos para el grado de hipercalcemia. En tales pacientes, especialmente en los primeros meses después del trasplante, no se necesita ningún tratamiento adicional sin embargo, si la PTH persiste elevada, se debe descartar la presencia de autonomía, sobre todo en el contexto de hiperparatiroidismo terciario [20]. En la mayoría de los pacientes, la hipercalcemia es gradual, asintomática y puede tratarse médicamente. En pacientes con hipercalcemia leve, se promueve la ingesta adecuada de líquidos y el evitar el uso medicamentos que puedan aumentar el calcio de forma independiente como los diuréticos tiazídicos, los suplementos de calcio o dosis altas de colecalciferol. Si la hipercalcemia persiste a pesar de estas medidas, y si el nivel de PTH es persistentemente alto, el cinacalcet se puede iniciar temporalmente. Si no se puede continuar con cinacalcet por razones financieras o intolerancia al medicamento, se debe considerar la paratiroidectomía subtotal para tratar el hiperparatiroidismo terciario. Dado que la involución de las glándulas paratiroides hiperplásicas y la disminución de la concentración de PTH se producen dentro del primer año, algunos grupos optan por esperar al menos un año después del trasplante de riñón para proceder a la paratiroidectomía, siempre que



no haya una disfunción del injerto relacionada con la hipercalcemia, daño asociado a la misma o hipercalcemia grave [19-20].

## **HIPOCALCEMIA**

En el estado postrasplante (desde el primer día post intervención quirúrgica), el calcio desciende en aproximadamente un 40 % de los receptores, pudiendo guardar relación con la caída en las concentraciones de PTH y el cese de suplementos de vitamina D y quelantes de fósforo con contenido de Ca<sup>+</sup>. Por otro lado, un aumento brusco en la excreción urinaria de calcio, el empleo de dosis altas de esteroides y el déficit de absorción intestinal también contribuyen a esta alteración. La hipocalcemia se observa con poca frecuencia después del trasplante y generalmente es vista en la primera semana, con tendencia a su normalización en etapas posteriores, son una aun más baja frecuencia de persistencia después del primer año [19-20].

## **TRASTORNOS DEL FOSFATO**

Por lo general, la hiperfosfatemia solo se observa en pacientes con retraso en la función del injerto o en pacientes con trasplante renal y ERC avanzada. Por otro lado, la hipofosfatemia es común en el receptor de trasplante renal, con una frecuencia de aproximadamente 50%, siendo más frecuente entre la 3<sup>a</sup> a 4<sup>a</sup> semanas después del trasplante, especialmente en pacientes con función de injerto inmediata y altos niveles de PTH antes del trasplante [19-20]. Como se mencionó previamente, en ERC existe hiperfosfatemia así como altas concentraciones de PTH y FGF-23. Cuando la TFG aumenta considerablemente con la función de injerto inmediata, aunado a la reducción de la resistencia a FG23 y PTH, estas dos hormonas fosfatúricas aumentan la excreción fraccional de fosfato en la orina y dan como resultado una pérdida urinaria significativa de fósforo [19]. Por lo general, la hipofosfatemia es autolimitada, tendiéndose a la

normalización en los primeros meses, correlacionándose con la disminución de los niveles de FGF-23. Sin embargo, en una pequeña fracción de pacientes, la pérdida de fosfato renal persiste durante unos pocos meses a pesar de los niveles normales de fosfato, y esto puede estar relacionado con un hiperparatiroidismo persistente. Entre los medicamentos, los glucocorticoides pueden reducir la expresión de los co-transportadores de Na-Pi y empeorar la pérdida urinaria de fósforo. Los esteroides también pueden reducir la absorción oral de fósforo a nivel intestinal [19-20]. En la mayoría de los pacientes, la hipofosfatemia es asintomática, sin embargo, algunos pacientes pueden presentar debilidad muscular, rabdomiolisis y hemólisis cuando la concentración sérica de fósforo está por debajo de 1mg/dL. La hipofosfatemia puede estar asociada con una mayor tasa de falla del injerto y mortalidad [18-20].

### **CONCENTRACIONES DE PTH DESPUES DEL TRASPLANTE RENAL**

El nivel elevado de PTH por lo general disminuye, inicialmente rápidamente, luego lentamente después del trasplante de riñón. Aproximadamente el 30% de los pacientes pueden tener niveles elevados de PTH más allá del primer año, a pesar de una función renal normal y la normalización de vitamina D; la probabilidad de hiperparatiroidismo persistente en estos pacientes es alta, con un alto riesgo de hiperparatiroidismo terciario debido a la presencia de mutaciones monoclonales a nivel paratiroideo. Inmediatamente después del trasplante renal, se produce un descenso en la PTH, con una pendiente más acusada en los tres meses postrasplante renal, esperándose una reducción de hasta un 50 % de sus valores basales. Un tercio de los pacientes trasplantados renales permanece con niveles inadecuadamente elevados de PTH después de seis meses postrasplante, más del 25 % al año y hasta un 20 % después de cinco años; este hiperparatiroidismo persistente puede deberse a hiperplasia monoclonal de la glándula paratiroides [18-20]. Los factores relacionados con la persistencia del hiperparatiroidismo postrasplante son la

severidad del hiperparatiroidismo pre y postrasplante, el tiempo en diálisis previo al trasplante, el grado de disfunción del injerto, niveles bajos de vitamina D y déficit de expresión de receptores de vitamina D, calcio y FGF-23 en la paratiroides [20].

### **NIVELES DE VITAMINA D**

A diferencia de los pacientes con ERC, los pacientes trasplantados tienen la capacidad de sintetizar calcitriol, sin embargo, en el período postrasplante inmediato, a pesar de 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 la población general y no se normaliza hasta los 12 meses postrasplante. Aunado a esto, se agrega la deficiencia de 25OHD, sustrato para la 1 $\alpha$ -hidroxilación, la persistencia de niveles elevados de FGF-23 reducen la expresión de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa, la falta de exposición de la luz solar como prevención de cáncer de piel y el efecto de los inmunosupresores en el metabolismo de vitamina D. La hipovitaminosis D se encuentra entre el 30 % y 90 % de los receptores de trasplante renal, dependiendo de la población [19-25]. El tratamiento de la misma es indispensable para contribuir a la homeostasis del metabolismo mineral óseo.

### **ALTERACIONES EN LA DENSITOMETRÍA ÓSEA EN EL PACIENTE CON TRASPLANTE RENAL.**

Las alteraciones óseas suponen una causa principal de morbilidad en los pacientes trasplantados renales a largo plazo. El 30-35 % de los pacientes trasplantados tiene osteoporosis. La DMO medida por densitometría desciende rápidamente en los primeros seis meses después del trasplante (de 5.5% a 19.5 %, con aproximadamente 1.6% por mes), con una pérdida del 4-9 % de DMO lumbar y 5-8 % femoral en este período. Posteriormente, el ritmo de pérdida decrece a solo un 2.6-8.2 % entre el sexto y el duodécimo mes, y a un 0.4-4.5 % a partir del 1er año. La recuperación a partir de los 12-18 meses postrasplante puede estar en relación con la reducción de la dosis de

esteroides [17-21]. La pérdida principal es a expensas de hueso trabecular, aunque el cortical se puede ver afectado también. En los pacientes con hiperparatiroidismo persistente después del trasplante se ha descrito enfermedad ósea de alto o bajo remodelado. Los factores predisponentes más importantes para el desarrollo de baja masa ósea son la edad y el uso de esteroides. Otros factores descritos son el sexo, el número de episodios de rechazo, hipogonadismo, bajo peso, diabetes, una ingesta baja de calcio, la hipofosfatemia, la inmovilización, alcoholismo, niveles elevados de PTH y factores genéticos [18-24]. Durante los primeros meses post trasplante renal, se produce un remodelado acelerado mediado por esteroides que lleva a una pérdida de masa ósea en hueso esponjoso. La pérdida de masa ósea inducida por esteroides se ha relacionado con: a) efecto tóxico directo sobre el osteoblasto y aumento de la actividad osteoclástica ; b) descenso de la absorción intestinal de calcio; c) reducción de las hormonas gonadales; d) disminución de la producción de IGF-1 (factor de crecimiento insulínico-1) I; e) descenso de sensibilidad a la PTH; f) aumento del RANKL (activador del ligando del receptor del factor nuclear kappa beta); y g) aumento de la osteoclastogénesis. De hecho, se ha descrito una reducción en el riesgo de fractura en los pacientes a los que se les retira de manera temprana los esteroides. Se ha descrito una tasa mayor de osteoporosis asociada a los inhibidores de calcineurina (ICN), sin embargo, no se ha demostrado en la clínica mayor número de fracturas. En estudios experimentales con roedores, no se han encontrado evidencias clínicas que demuestren algún efecto de micofenolato o azatioprina sobre el volumen óseo [18-30]. En cuanto a otros fármacos inmunosupresores, sirolimus podría interferir con la proliferación y la diferenciación de osteoblastos, aunque no se ha demostrado efecto deletéreo óseo en roedores; everolimus reduce la pérdida de masa ósea esponjosa en ratas ooforectomizadas disminuyendo la resorción mediada por osteoclastos, sin embargo no se ha evidenciado en humanos.

## **AFECTACIÓN VASCULAR**

Las calcificaciones vasculares son frecuentes en la población en diálisis y son un predictor independiente de mortalidad cardiovascular y por todas las causas en estos pacientes. La prevalencia de calcificaciones vasculares en el momento del trasplante es alta (25-50 %) y varía según la exploración empleada en su valoración. La presencia de calcificaciones vasculares detectadas por radiología simple se asocia con un incremento de la mortalidad global y cardiovascular en los pacientes no diabéticos. En pacientes trasplantados renales también se han observado calcificaciones coronarias hasta en un 65 %, estando relacionadas con la edad del receptor y el tiempo en diálisis previo al trasplante. Aunque después del trasplante renal se espera una reducción en la incidencia de calcificaciones coronarias a tasas similares a las de la población general, es frecuente que exista progresión de calcificaciones coronarias en receptores con hiperparatiroidismo persistente [16-24].

## **SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE Y DEL INJERTO**

La presencia de niveles elevados de PTH e hipercalcemia se han relacionado con calcificación del injerto, mediada por vasoconstricción o depósitos túbulo-intersticiales, y con ello un impacto negativo sobre la supervivencia del injerto y del receptor [16-20]. Las alteraciones del fósforo, tanto pre- como post trasplante, y la elevación de FGF23 condiciona también una reducción en la supervivencia del injerto y de los pacientes trasplantados, con un aumento en la tasa de morbimortalidad, sobre todo desde el punto de vista cardiovascular. La reducción de la DMO se relaciona con caídas y fracturas, y con ello, comorbilidades que predisponen a su vez a una mayor morbimortalidad [16-24], es por ello que el abordaje, diagnóstico y tratamiento de la EOM en el paciente con trasplante renal es fundamental para disminuir la morbimortalidad y mejorar el pronóstico a largo plazo, aunado a sus efectos sobre costos en materia de salud.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

### **Preguntas principales.**

- ¿Cuáles son las características bioquímicas del metabolismo mineral óseo antes y después del trasplante renal en pacientes receptores atendidos en la clínica de metabolismo óseo y trasplante en un hospital de tercer nivel?

### **Preguntas secundarias.**

- ¿Cuál es la frecuencia de hipovitaminosis D en pacientes receptores de trasplante renal atendidos en la clínica de metabolismo óseo y trasplante en un hospital de tercer nivel?
- ¿Cuál es la frecuencia de hiperparatiroidismo persistente en pacientes receptores de trasplante renal atendidos en la clínica de metabolismo óseo y trasplante en un hospital de tercer nivel?
- ¿Existe asociación entre las características del eje calcitropic antes y después del trasplante renal?

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Las alteraciones del metabolismo mineral óseo son frecuentes en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), condicionando un daño devastador, no sólo a nivel

óseo, sino a nivel sistémico, incluyendo la repercusión a nivel cardiovascular. El trasplante renal representa el tratamiento de elección en enfermedad renal crónica (ERC). El metabolismo mineral óseo post trasplante renal presenta una serie de cambios adaptativos dentro del primer año que llevarán a la homeostasis del eje, sin embargo, a pesar de los efectos benéficos del trasplante, existen diferentes factores (farmacoterapia, enfermedad metabólica ósea pretrasplante, hipovitaminosis D, etc) que condicionan la persistencia de las alteraciones del metabolismo mineral óseo en el paciente receptor de trasplante renal, lo cual repercute negativamente en la función ósea, cardiovascular, calidad de vida y viabilidad y sobrevida del injerto. La detección y el tratamiento oportuno de las alteraciones del metabolismo óseo es indispensable para el éxito a largo plazo en el manejo del paciente con trasplante renal. En México, no existen estudios sobre las alteraciones del metabolismo mineral óseo después del trasplante renal, así mismo, de los cambios evidenciados antes y después del mismo.

## **JUSTIFICACIÓN.**

En la clínica de metabolismo óseo y trasplante del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se atiende a más de 50 pacientes posoperados de trasplante renal. De acuerdo al reporte anual de trasplante y donación del CENATRA-2018, en el Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo SXXI, se realizó un total de 172 trasplantes renales.

La mayoría de pacientes atendidos en la clínica presentan alteraciones en el metabolismo mineral óseo tales como hiperparatiroidismo secundario, hipovitaminosis D y alteraciones del calcio y fósforo, relacionándose con daño óseo, cardiovascular, aumento en la morbimortalidad, reducción en calidad de vida y alteraciones en la tolerancia y sobrevida del injerto, lo que aumenta costos en salud y limita los beneficios esperados del trasplante renal. El conocer las alteraciones bioquímicas del metabolismo mineral óseo antes y

después del trasplante renal, permitirá su detección y tratamiento oportuno, y con ello, el empleo de los recursos de manera más adecuada, optimización de costos en materia de salud y un mejor pronóstico para este grupo prioritario de pacientes.

### **HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.**

Las características bioquímicas del metabolismo mineral óseo antes del trasplante renal son diferentes a las encontradas posterior al mismo en pacientes atendidos en la clínica de metabolismo óseo y trasplante en un hospital de tercer nivel.

### **OBJETIVO GENERAL.**

- Describir las características bioquímicas del metabolismo mineral óseo antes y después del trasplante renal en pacientes atendidos en la clínica de metabolismo óseo y trasplante en un hospital de tercer nivel

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

- Determinar la frecuencia de hipovitaminosis en pacientes post operados de trasplante renal atendidos en la clínica de metabolismo óseo y trasplante en un hospital de tercer nivel
- Determinar la frecuencia de hiperparatiroidismo persistente en pacientes post operados de trasplante renal atendidos en la clínica de metabolismo óseo y trasplante en un hospital de tercer nivel
- Describir la asociación entre las características del eje calcitrópico antes y después del trasplante renal.

### **MATERIAL Y MÉTODOS.**

#### **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

- Por finalidad del estudio: Analítico



- Por control del factor de estudio: Observacional
- De acuerdo a la medición de variables en la secuencia del tiempo: Transversal
- Por la naturaleza del estudio: Clínico
- Aleatorización: Ninguna.
- Muestreo: No probabilístico

**Universo de trabajo.** Pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Clínica de Metabolismo óseo y trasplante.

**Población blanco.** Pacientes mayores de 18 años y menores de 65 años, receptores de trasplante renal, atendidos en la Clínica de metabolismo óseo y trasplante del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI entre mayo del 2018 y mayo del 2019.

**Población de estudio.** Todos los pacientes tratados en el servicio de Endocrinología, HE CMN SXXI, post operados de trasplante renal, que inicien su seguimiento en nuestro servicio con este diagnóstico en el periodo de estudio.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

### **Criterios de inclusión:**

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos géneros
- Pacientes mayores de 18 años y menores de 60 años
- Pacientes post operados de trasplante renal (donador vivo o fallecido) por nefropatía crónica de cualquier etiología
- Evolución post trasplante renal mayor a 1 mes y menor a 1 año

- Pacientes con Tasa de Filtrado Glomerular post trasplante renal mayor a 60 ml/min/SC
- Pacientes que acepten participar y firmen el consentimiento informado.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes que no acepten participar en el estudio
- Paciente sin expediente clínico completos para obtención de datos

Criterios de eliminación:

- Pacientes que decidan abandonar el estudio.

### DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES PRINCIPALES.

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo en años a partir del nacimiento	Tiempo en años a partir del nacimiento	Años	Expediente clínico
Género	Cualitativa Nominal dicotómica	Característica biológica que permite clasificar a los seres humanos en hombres o mujeres	sexo: masculino o femenino	0=hombre 1= mujer	Expediente clínico
PTH	Cuantitativa Continua	Cifra de hormona paratiroidea sérica biológicamente activa (48 aminoácidos, con amino y carboxiterminal) más elevada antes y después de la suplementación con vitamina	Cifra de hormona paratiroidea sérica biológicamente activa de 48 aminoácidos, con amino y carboxiterminal, la cual refleja la función paratiroidea y el estado	pg/mL	Expediente

		D	del metabolismo óseo.		
25 OH VD3 (Vitamina D3)	Cuantitativa Continua	La vitamina D o calciferol es un heterolípido insaponificable del grupo de los esteroides. En el riñón, la 25-hidroxi vitamina D se transforma en una forma activa de la vitamina, la cual ayuda a controlar los niveles de fosfato y de calcio en el cuerpo.	Hormona esteroidea importante en el metabolismo óseo y acciones pleiotrópicas sistémicas que condicionan funciones no clásicas. Se determina status en: 0=suficiente (>30 ng/mL) 1=insuficiente (<30->20 ng/mL) 2=deficiente (<20 ng/dL)	ng/mL	Expediente clínico
Calcio	Cuantitativa Continua	Elemento químico, que se encuentra en el medio interno como ion calcio formando parte de otras moléculas ,y precipitado en forma de esqueleto interno	El calcio esquelético, participa en las actividades metabólicas, puede considerarse una reserva que se almacena principalmente en los extremos de los huesos largos, bajo la forma de hidroxapatita.	mg/dl	Expediente
Fósforo	Cuantitativa Continua	El fósforo está presente en el cuerpo humano en	Además de intervenir en la formación y estructura	mg/dl	Expediente

		<p>cantidades que llegan a los 800 g en un adulto. El 85% del fosforo en el cuerpo se encuentra en huesos y dientes, principalmente en forma de hidroxapatita, con una relación en peso de 1:2 con el calcio .</p>	<p>de los huesos, participa en el Metabolismo de la energía ,Activación de las reacciones en todas las áreas del metabolismo, Tampón intracelular y extracelular y en la Estructura y función de la membrana celular</p>		
Magnesio	<p>Cuantitativa Continua</p>	<p>El magnesio es el cuarto catión más abundante del organismo y el segundo en importancia dentro de la célula</p>	<p>Actúa como regulador de la estructura del ribosoma, en el transporte de la membrana, síntesis de proteínas y ácidos nucleicos; generación y transmisión del impulso nervioso, contracción muscular y cardiaca así como en la fosforilación oxidativa</p>	mg/dl	Expediente
Procedencia del trasplante	<p>Cualitativa Politómica</p>	<p>Procedencia del trasplante renal, ya sea de donador vivo, sea relacionado o no, y de donador cadavérico.</p>	<p>Procedencia del trasplante renal, ya sea de donador vivo relacionado, donador vivo no relacionado y de donador cadavérico.</p>	<p>0= donador vivo relacionado 1= donador vivo no relacionado 2=donador cadavérico</p>	Expediente clínico.

## **METODOLOGÍA.**

Se realizó la valoración clínica y bioquímica de los pacientes que acudieron a consulta en la Clínica de metabolismo óseo y trasplante. Se explicó el protocolo y se incluyó a aquellos pacientes que decidieron participar, previa firma de consentimiento Informado. Se evaluó el expediente clínico para obtención de parámetros pre-trasplante renal. Se recolectaron los datos disponibles al momento de la consulta. En caso de falta de estudios de laboratorio, se solicitaron para la siguiente consulta, de acuerdo al protocolo habitual de abordaje y manejo de los pacientes en esta clínica, evitando así la toma de muestras y laboratorios extraordinarios. Se registró la información para el llenado de la hoja de recolección de datos (Anexos). Con dichos datos, se realizó la base de datos y su análisis estadístico con programas STATA v.21 y SPSS v.13

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Las variables cuantitativas se describieron utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo a la distribución de los datos. Las variables cualitativas se describieron utilizando frecuencias y/o porcentajes. Para establecer la normalidad en la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro Wilk. Para las asociaciones entre las variables cualitativas se utilizó la prueba de chi cuadrada y para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de t o U de Mann-Whitney, según su distribución. Se utilizó una  $p < 0.05$  para establecer significancia estadística. Los datos serán analizados con el paquete estadístico SPSS versión 2 y STATA versión 11.0.

## **CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Diversos estudios han evidenciado la persistencia de alteraciones bioquímicas del metabolismo mineral óseo después del trasplante renal, siendo los más estudiados la

presencia de hiperparatiroidismo e hipovitaminosis D. De acuerdo a datos obtenidos por Myles Wolf et al., se determinó el siguiente cálculo del tamaño de la muestra para el presente estudio

$$x = Z_{(c/100)}^2 r(100-r)$$

$$n = N x / ((N-1)E^2 + x)$$

$$E = \text{Sqrt}[(N-n)x / n(N-1)]$$

Tamaño de muestra estimado:

Ho: p = 0.8900, donde p es la proporción de la población asumida.

alfa = 0.0500 (dos colas)

poder = 0.9000                      p alterna = 0.1500

Tamaño de muestra estimado:        n= 32

## **FACTIBILIDAD.**

El Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI cuenta con un registro hasta el momento de más de 70 pacientes en la clínica de Metabolismo óseo y trasplante renal cuyos expedientes pueden estudiarse.

Contamos con la infraestructura y los recursos humanos necesarios para captar y valorar a los pacientes en la consulta del servicio de Endocrinología por métodos bioquímicos y clínicos que permitan realizar la evaluación del metabolismo mineral óseo en pacientes receptores de trasplante renal. Aunque no existen guías especiales para el manejo y abordaje de las alteraciones del metabolismo mineral óseo, se realiza una evaluación seriada de estos pacientes a partir del primer mes del trasplante renal, estableciendo un equipo multidisciplinario con la estrecha colaboración y comunicación con la Unidad de Trasplante renal, por lo que no se realizaron intervenciones o protocolos adicionales a los establecidos. El grupo de investigadores trabajó en conjunto para la evaluación de todos los pacientes.

## ASPECTOS ÉTICOS.

El protocolo requirió la revisión del expediente lo que no implicó un riesgo para los pacientes. La toma de estudios de laboratorio y gabinete, así como la toma de decisiones sobre la necesidad y tiempo de cirugía se realizó en los tiempos indicados por la clínica para su evaluación, de manera que se evitaron costos adicionales en el transporte y riesgo adicional por la punción. Por tratarse de un estudio que requirió revisión de expedientes, se consideró con un riesgo mínimo, el cual fue ampliamente informado al paciente antes de su inclusión. Este protocolo se apegó en forma estricta a los principios vertidos en la Declaración de Helsinki, así mismo, fue sometido a revisión por el comité de ética de forma independiente y libre de conflicto de intereses.

## RESULTADOS

Se incluyó un total de 50 pacientes receptores de trasplante renal. El 54% (n=11) fueron hombres; la edad fue de 34 (RIC: 27-46) años. Las características generales de los pacientes incluidos en el estudio se resumen en la Tabla 1.

Género; %(n=)	Mujer: 46 (23) Hombres: 54 (27)
Edad (años); X±DS	34 (27-46)
Etnia; (n=)	Latinos (50)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ); M(RIC)	23.1 (20.9-26.8)
Diabetes; %(n=)	Antes del trasplante renal: 16 (8) Después del trasplante renal: 23 (13)
Hipertensión arterial; %(n=)	Antes del trasplante renal: 84 (42)

	Después del trasplante renal: 44 (22)
Dislipidemia; %(n=)	Antes del trasplante renal: 44 (22) Después del trasplante renal: 68 (34)
Tabaquismo; %(n=)	Antes del trasplante renal: 24 (12) Después del trasplante renal: 0
Consumo de alcohol; %(n=)	Antes del trasplante renal: 22 (11) Después del trasplante renal: 0
Cardiopatía; %(n=)	Antes del trasplante renal: 4 (2) Después del trasplante renal: 4 (2)
Etiología de Enfermedad Renal Crónica; %(n=)	Hipoplasia renal: 30 (15) Idiopática: 40 (20) Glomerulonefritis (Membranosa, proliferativa, focal y segmentaria): 6 (3) Nefropatía diabética: 12 (6) Nefropatía hipertensiva: 8 (4) Autoinmune: 4 (2)
Estadio según clasificación KDIGO; %(n=)	Estadio 4: 12 (6) Estadio 5: 88 (44)
Tratamiento sustitutivo de la función renal antes del trasplante; %(n=)	88 (44)
Tipo de tratamiento sustitutivo de la función renal antes del trasplante; %(n=)	Diálisis peritoneal: 40 (20) Hemodiálisis: 14 (7) Diálisis peritoneal antes previa a hemodiálisis: 34 (17)
Tiempo entre trasplante y evaluación del metabolismo mineral óseo (semanas); M(RIC)	60 (30-120)
Tipo de trasplante renal; %(n=)	Donador vivo relacionado: 38 (19) Donador vivo no relacionado: 16 (8)



	Donador fallecido: 46 (23)
Terapia de inducción; %(n=)	Basiliximab: 54 (27) Timoglobulina: 46 (23)

IMC= índice de masa corporal; X= media; M= mediana; DS= desviación estándar; RIC= rango intercuantílico

### **Características del eje calcitrópico posterior al trasplante renal**

Posterior al trasplante renal, todos los pacientes presentaron hipovitaminosis D; el 20% (n=10) de los receptores se encontró en rangos de insuficiencia y 80% (n=40) en deficiencia. Sólo el 10% (n=5) tuvo medición de las concentraciones de 25 OHD antes del trasplante renal, todos con presencia de hipovitaminosis D. La concentración de vitamina D después del trasplante fue de 13.2 (9.3-18.6) ng/mL.

En cuanto a las concentraciones de PTH, se evidenció una reducción del 87% (Figura 1); 70% de los pacientes tuvo hiperparatiroidismo persistente, con presencia de PTH normal-baja o “inapropiadamente normal” en 30% (n=15).

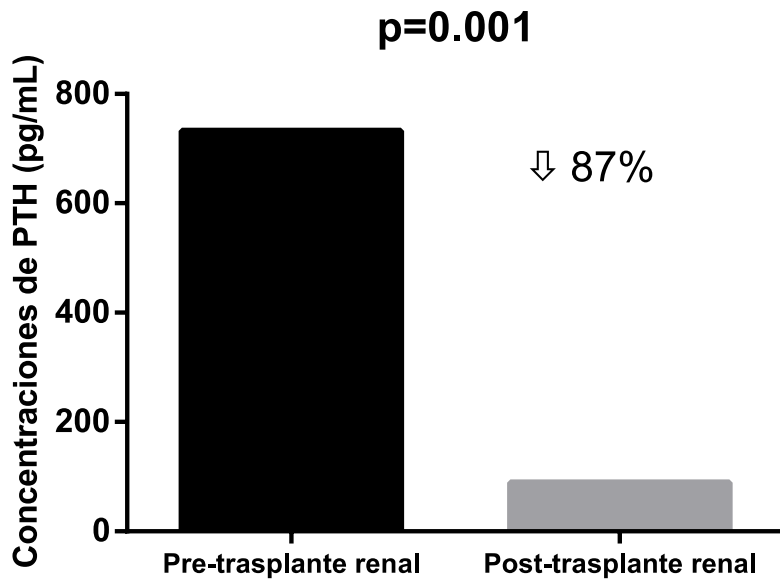


Figura 1. Concentraciones séricas de PTH antes y después del trasplante renal y porcentaje de reducción

En cuanto a las concentraciones de calcio, se evidenció un aumento del 8% en las mismas (Figura 2); 74% (n=37) de los receptores tuvo normocalcemia, 2% (n=1) hipocalcemia y 24% (n=12) hipercalcemia, siendo mayor a 12 mg/dL en un solo paciente. La presencia de hipercalcemia se evidenció en 2 pacientes (4%), sin evidencia de nefrourolitiasis o nefrocalcinosis. En cuanto a fósforo, se evidenció una reducción del 50% en sus concentraciones séricas (Figura 3); 64% tuvo hipofosfatemia y 94% (n=47) hiperfosfatemia. La mejoría de la función renal fue corroborada (Tabla 2).

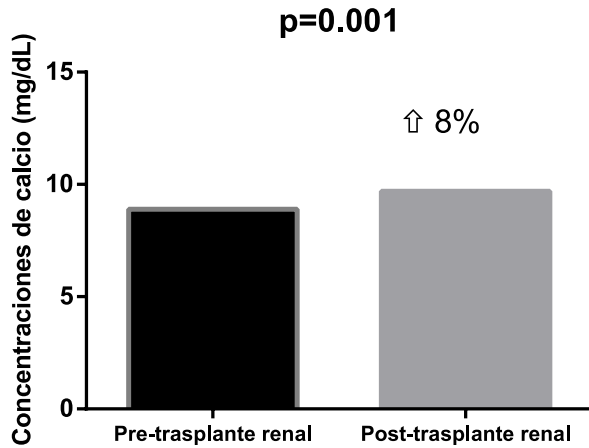


Figura 2. Concentraciones séricas de calcio antes y después del trasplante renal y porcentaje de incremento.

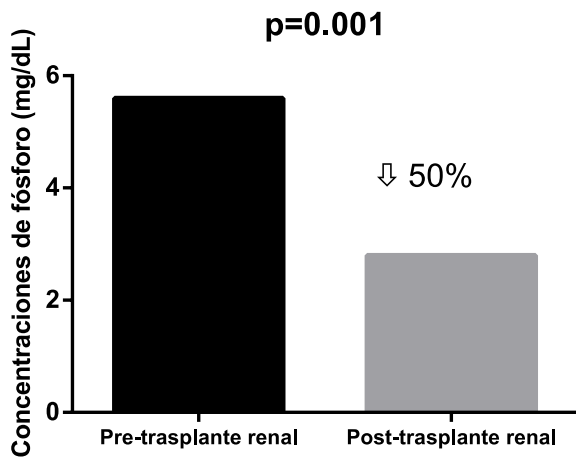


Figura 3. Concentraciones séricas de fósforo antes y después del trasplante renal y porcentaje de reducción.

Aunado a lo anterior, se evidenció una reducción del 30% en las concentraciones de Mg y del 15% en las concentraciones de fosfatasa alcalina (Figura 4); 20% (n=10) tuvo hipomagnesemia y 26% (n=13) hiperfosfatemia post-trasplante renal.

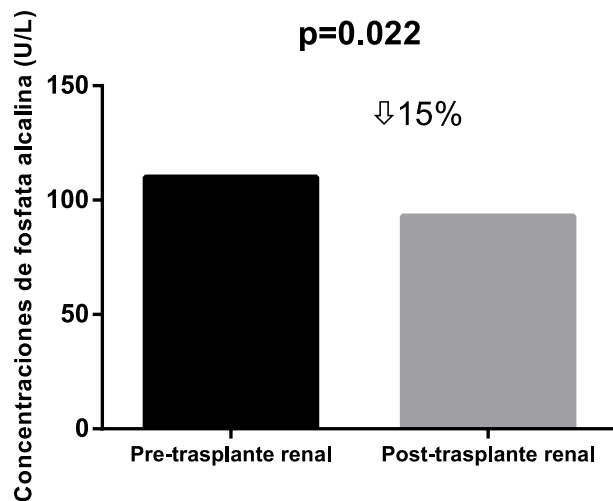


Figura 4. Concentraciones de fosfatasa alcalina antes y después del trasplante renal y porcentaje de reducción.

El esquema de inmunosupresión administrado incluyó tacrolimus 5 mg/día (5-6), prednisona 20 mg/día (10-20) y micofenolato 1500 mg/día(1000-2000). En la tabla 2 se resumen las características bioquímicas del eje calcitrópico, pruebas de función renal y tasa estimada de filtrado glomerular antes y después del trasplante renal.

Tabla 2. Características del eje calcitrópico antes y después del trasplante renal			
	Antes del trasplante renal (n=50)	Después del trasplante renal (n=50)	P
PTH (Referencia: 15-65 pg/mL) M(RIC)	732 (553-802)	89.7 (48.5-141.55)	0.001
Calcio (Referencia: 8.4-10.2 mg/dL)	8.9±1.01	9.7±0.7	0.001

M(RIC)			
Calcio corregido (Referencia: 8.4-10.2 mg/dL) M(RIC)	8.7 (8.2-9.7)	9.5 (9.1-10.2)	0.001
Fósforo (Referencia: 2.7-4.5 mg/dL) M(RIC)	5.6 (4.7-6.6)	2.8 (2-3.6)	0.001
Magnesio (Referencia: 1.6-2.6 mg/dL) X±DS	2.52±0.39	1.72±0.23	0.001
Albúmina (Referencia: 3.5-5.2 g/dL) X±DS	4.3 (3.8-4.5)	4.6 (4.4-4.8)	0.001
Fosfatasa alcalina (Referencia: 40-129 U/L) M(RIC)	110.5 (83-177)	93 (75.7-148.7)	0.022
Calcio urinario de 24 hrs (Referencia: <250mg/día en mujeres <300 mg/día en hombres) M(RIC)	-	100 (60-130)	-
Índice calcio/Kg peso (Referencia: < 4 mg/kg por día) M(RIC)	-	1.50±0.9	-
Fósforo urinario de 24	-	54 (39.6-64)	-

hrs (Referencia: 4-13g/24 hrs) M(RIC)			
Urea (Referencia: 10-50 mg/dL) M(RIC)	130 (106-163)	38.9 (31.9-48.7)	0.001
Creatinina (Referencia: 0.40-1.2 mg/dL) M(RIC)	11.4 (7.5-13.9)	1.17 (0.9-1.4)	0.001
Tasa Estimada de Filtrado Glomerular (ml/min): M(RIC)			
MDRD	4.9 (3.9-6.5)	69.3 (60-79.8)	0.001
CKD-EPI	4.7 (3.7-6.6)	74.6 (63.6-85.3)	0.001

X= media; M= mediana; DS= desviación estándar; RIC= rango intercuantílico

En el análisis bivariado, se evidenció una correlación negativa de PTH con vitamina D post-trasplante renal ( $r=-0.44$ ;  $p=0.001$ ) y calcio sérico con PTH post-trasplante ( $r=-0.38$ ,  $p=0.006$ ); así mismo, se demostró una correlación positiva entre PTH y fosfatasa alcalina post trasplante ( $r=0.45$ ;  $p=0.001$ ), fosfatasa alcalina pre y post-trasplante ( $r=0.42$ ;  $p=0.001$ ) y calcio sérico pre y post-trasplante renal ( $r=0.39$ ;  $p=0.005$ ).

## DISCUSIÓN

El trasplante renal es considerado el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad renal crónica terminal, estando relacionado con una disminución en la

morbimortalidad en este grupo de pacientes. El tratamiento multidisciplinario del paciente receptor de trasplante renal es un tema prioritario de salud. Aunado a los efectos sistémicos benéficos del trasplante renal, el metabolismo mineral óseo en el estado post-trasplante presenta diferentes cambios adaptativos con el fin de lograr su homeostasis dentro del primer año. Posterior al primer año pos-trasplante, se espera el restablecimiento de la función ósea y mejoría del pronóstico óseo, sin embargo, se ha reportado un aumento en la incidencia, persistencia o empeoramiento de la enfermedad ósea metabólica en el receptor de trasplante renal, esto debido a múltiples factores, tanto pre como post-trasplante renal, que condicionan limitaciones para lograr la optimización de la función ósea, predisponen a fracturas, oscurecen o empeoran el pronóstico y aumentan la morbimortalidad. Actualmente, la supervivencia del injerto en pacientes con trasplante renal ha mejorado gracias a los nuevos protocolos de inmunosupresión, con tasas reportadas a un año de más del 93% a un año, y más del 72% para la supervivencia del aloinjerto a cinco años [30]. Aunado a ello, la supervivencia del receptor también se ve beneficiada tras el trasplante renal, sin embargo, diversos factores pueden condicionar la limitación de este beneficio, siendo la persistencia de EOM uno de ellos. La EMO del trasplante renal es un término que se emplea para englobar las alteraciones del metabolismo mineral óseo en el paciente con trasplante renal, la cual incluye: fracturas óseas, osteodistrofia renal preexistente, osteoporosis, osteonecrosis, síndrome de dolor óseo, la enfermedad ósea hiperparatiroidea, enfermedad ósea adinámica, osteomalacia y osteodistrofia renal mixta [31-35].

El trasplante renal condiciona una serie de modificaciones en el metabolismo mineral óseo con el fin de lograr la homeostasis del calcio. Lo esperado en el estado postrasplante es la reducción progresiva de PTH hasta su normalización, así como la presencia de hipofosfatemia en la mayoría de los receptores, la presencia de

normocalcemia, una hipercalcemia leve e hiperfosfaturia, todas transitorias al ser respuestas a los mecanismos de adaptación.

En el presente estudio, evidenciamos la reducción significativa de las concentraciones de PTH, principal hormona relacionada con resorción ósea, así como de las concentraciones de fosfatasa alcalina (marcador de formación ósea relacionado con calcificación vascular), y la reducción de las concentraciones de fosforo sérico, relacionada a la hiperfosfaturia post-establecimiento de la función renal. En cuanto a las concentraciones de calcio, la presencia de hipercalcemia fue evidenciada en 24% de los receptores, siendo severa sólo en un paciente. En el paciente con trasplante renal, la hiper calciuria no es esperada; en nuestro estudio, se evidenció hiper calciuria en 2 pacientes (4%), sin repercusión en órgano blanco por nefrourolitiasis o nefrocalcinosis, sin embargo, coincidiendo con hipercalcemia progresiva e hiperparatiroidismo persistente, siendo pacientes con alta probabilidad de desarrollo de hiperparatiroidismo terciario. Esto da pie a la búsqueda de un seguimiento estrecho de este grupo de pacientes, de la determinación de factores de riesgo o relacionados con un desenlace de autonomía paratiroidea post-trasplante y del establecimiento de protocolos multidisciplinarios para diagnóstico y tratamiento de hiperparatiroidismo persistente, tanto autónomo como secundario. En vista de nuestros resultados, la presencia de EOM en los receptores de trasplante renal fue evidente. En nuestra población, destaca la presencia generalizada de hipovitaminosis D, la cual tiene un trasfondo multifactorial, condicionada tanto por el restablecimiento de la 1 alfa-hidroxiación en un riñón funcional, la disminución en el aporte pre y postrasplante renal de colecalciferol, la alta prevalencia de hipovitaminosis D en nuestra población, la disminución en la exposición solar como prevención de cáncer cutáneo así como el efecto de los fármacos inmunosupresores, inmunomoduladores y coadyuvantes en el tratamiento multidisciplinario, que condicionan un aumento en el metabolismo de dicha vitamina. Así mismo, fue evidente la persistencia de hiperparatiroidismo, incluso, la secreción anormal



de PTH. El hiperparatiroidismo persistente es común en el estado post-trasplante, con una frecuencia de hasta el 60%, estando asociado con resultados negativos como la presencia de osteopenia/osteoporosis, fracturas, calcificaciones vasculares, enfermedad cardiovascular, disfunción de aloinjerto y pérdida de injerto [30-32]. Dentro de los factores asociados con hiperparatiroidismo persistente se incluyen: una larga duración de diálisis, PTH alta antes del trasplante, hipercalcemia después del trasplante, fosfatasa alcalina alta postrasplante y función renal deteriorada después del trasplante [32]. En nuestro estudio, se evidenció la relación negativa entre PTH postrasplante y las concentraciones de vitamina D y calcio sérico, esperada al proceso fisiológico de aumento de secreción de PTH en respuesta a hipocalcemia e hipovitaminosis D. Aunado a lo anterior, se evidenció la relación directa entre el aumento PTH y el de fosfatasa alcalina, esto pudiendo estar en relación con el aumento de la resorción ósea mediado por PTH y con ello, el aumento del marcador de resorción ósea, fosfatasa alcalina. Por otra parte, las concentraciones de calcio pre y postrasplante demostraron una relación directa, lo cual conlleva a la búsqueda de concentraciones de calcio pre-trasplante renal normales con miras a conservar adecuadas cifras de calcio en el receptor de trasplante renal. La hipovitaminosis D es frecuente en el receptor de trasplante renal, con tasas reportadas del 51% al 97%, con evidencia de deficiencia severa en un 26% a 33% [23]. En nuestro estudio, se evidenció que el total de la población presentó hipovitaminosis D.

La hipovitaminosis D en el receptor de trasplante renal puede asociarse no solo a daño óseo y desarrollo de EOM, si no también a un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, mayor riesgo de diabetes postrasplante, enfermedad cardiovascular, desarrollo de infecciones o neoplasias, rápido descenso en la función renal, fibrosis intersticial significativa, atrofia tubular y rechazo del injerto [25-32]. En nuestra población es evidente el requerimiento de intervenciones en los factores de riesgo de EOM, principalmente, el tratamiento de hipovitaminosis D, la vigilancia del aporte de calcio y fósforo, el monitoreo

de rutina en un adecuado protocolo de supervisión del eje calcitrópico, la búsqueda de complicaciones relacionadas y el tratamiento y seguimiento a largo plazo de este grupo de pacientes por un equipo multidisciplinario.

En resumen, el presente estudio permite conocer que, a pesar del efecto benéfico esperado del trasplante renal sobre el metabolismo óseo, la enfermedad ósea metabólica es frecuente en este grupo de pacientes, contando con múltiples factores que podrían condicionar la misma, tales como la hipovitaminosis D, el uso de glucocorticoides y otros inmunosupresores, así como la enfermedad ósea pre-trasplante, entre otros. En vista de estos datos, el establecimiento de protocolos oportunos de abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad ósea metabólica antes y después del trasplante renal, el manejo multidisciplinario del paciente con trasplante renal y el desarrollo de nuevas investigaciones en este tema prioritario en salud, son de suma importancia, tanto para mejorar el tratamiento de este grupo de pacientes, disminuir la morbimortalidad y mejorar su pronóstico a largo plazo.

## **CONCLUSIONES**

El trasplante renal exitoso tiene un efecto positivo sobre el metabolismo mineral óseo, evidenciado por la reducción en las concentraciones de PTH, fosfatasa alcalina y fósforo sérico. A pesar de ello, la enfermedad ósea metabólica, incluyendo la hipovitaminosis D y la disfunción paratiroidea (hiperparatiroidismo persistente y secreción inapropiada de PTH) es frecuente en el receptor de trasplante renal, resultando imperante su detección temprana, tratamiento y seguimiento a largo plazo, tanto antes como después del trasplante renal, con miras a mejorar el pronóstico a largo plazo en este grupo de pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- Evans, P. D., Taal, M. W. Epidemiology and causes of chronic kidney disease. *Medicine* 2011;39(7):402-406.
- 2.- Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., et al. Global prevalence of chronic kidney disease a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2016;11(7), e0158765.
- 3.- Garcia, G. G., Harden, P., & Chapman, J. (2012). The global role of kidney transplantation. *Kidney and Blood Pressure Research*, 35(5), 299-304..
- 4.- Cortes S, Cueto M, De Santillana H, et al. Prevención Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Cronica Temprana. *Guías de Práctica Clínica, México Secretaria de Salud* 2009.
- 5.- Centro Nacional de Trasplantes Estadísticas sobre donación y trasplantes, informes anuales a partir de 2011 a 2018 , Enero 2019.  
<https://www.gob.mx/cenatra/documentos/estadisticas-50060>
- 6.- Silver, J., Naveh-Many, T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology* 2013; 9(11), 641.
- 7.- Portillo, M. R., & Rodríguez-Ortiz, M. E. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, diagnosis, preventive and therapeutic strategies. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2017;18(1):79-95.
- 8.- Cipriani, C., Pepe, J., Colangelo, L., Minisola, S. Vitamin D and secondary hyperparathyroid states. *Vitamin D in Clinical Medicine* 2018; 50: 138-148
- 9.- Shindo, M., Lee, J. A., Lubitz, C. C., McCoy, K. L., Orloff, L. A., et al. The changing landscape of primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism: highlights from the American College of Surgeons Panel, "What's New for the Surgeon Caring for Patients with Hyperparathyroidism". *Journal of the American College of Surgeons* 2016; 222(6):1240-1250.

- 10.- Salam, S. N., Khwaja, A., Wilkie, M. E. Pharmacological management of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Drugs* 2016;76(8):841-852.
- 11.- Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy. Clinical practice guideline for the management of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2008;12(6):514-525.
- 12.- Lau, W. L., Obi, Y., Kalantar-Zadeh, K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2018; 13(6): 952-961.
- 13.- Ketteler, M., Block, G. A., Evenepoel, P., Fukagawa, M., Herzog, C. A., et al. Diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease—mineral and bone disorder: Synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2017 clinical practice guideline update. *Annals of internal medicine* 2018; 168(6): 422-430.
- 14.- Pérez-Sáez, M. J., Prieto-Alhambra, D., Díez-Pérez, A., Pascual, J. Avances en la valoración de la salud ósea en el trasplantado renal. *Nefrología* 2018; 38(1):27-33.
- 15.- Molnar, M. Z., Naser, M. S., Rhee, C. M., Kalantar-Zadeh, K., Bunnapradist, S. Bone and mineral disorders after kidney transplantation: therapeutic strategies. *Transplantation Reviews* 2014; 28(2):56-62.
- 16.- Zhang, R., Chouhan, K. K. Metabolic bone diseases in kidney transplant recipients. *World journal of nephrology* 2012;1(5):127.
- 17.- Naylor, K. L., Zou, G., Leslie, W. D., Hodsman, A. B., Lam, N. N., et al. Risk factors for fracture in adult kidney transplant recipients. *World journal of transplantation*, 2016; 6(2):370.
- 18.- Alshayeb, H. M., Josephson, M. A., Sprague, S. M. CKD—mineral and bone disorder management in kidney transplant recipients. *American Journal of Kidney Diseases* 2013;61(2): 310-325.

- 19.- Pérez-Sáez, M. J., Herrera, S., Prieto-Alhambra, D., Vilaplana, L., Nogués, X., et al. Bone density, microarchitecture, and material strength in chronic kidney disease patients at the time of kidney transplantation. *Osteoporosis International* 2017;28(9):2723-2727.
- 20.- Vangala, C., Pan, J., Cotton, R. T., & Ramanathan, V. Mineral and bone disorders after kidney transplantation. *Frontiers in medicine* 2018;5.
- 21.- Malluche HH, Monier-Faugere MC, Herberth J. Bone disease after renal transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:32-40.
- 22.- Sanchez Fructuoso AI, Maestro ML, Perez-Flores I, et al. Serum level of fibroblast growth factor 23 in maintenance renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4227-35.
- 23.- Stein EM, Cohen A, Freeby M, Rogers H, Kokolus S, Scott V, Mancini D, Restaino S, Brown R, McMahon DJ, Shane E. Severe vitamin D deficiency among heart and liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 2009; 23:861–865
- 24.- Querings K, Girndt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath J. 25-Hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:526–529
- 25.- Bienaime F, Girard D, Anglicheau D, Canaud G, Souberbielle JC, Kreis H, et al. Vitamin D status and outcomes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. (2013) 24:831–41.
- 26.- [1] Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995;333:166-74 [Epub 1995/07/20]
- 27.- Malluche H, Lee J, Wang G, Herberth J, Faugere MC. Usefulness of the new TMv classification of renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:38<sup>a</sup>
- 28.- Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352-64

- 29.- Coyne DW, Delos Santos R. Evaluating the safety and rationale for cinacalcet posttransplant hyperparathyroidism and hypercalcemia. *Am J Transplant.* 2014;14(11):2446–2447.
- 30.- Wang JH, Skeans MA, Israni AK. Estado actual de los resultados del trasplante de riñón: morir para sobrevivir. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016; 23 (5): 281–286.
- 31.- Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Historia natural de la función paratiroidea y el metabolismo del calcio después del trasplante de riñón: un estudio de un solo centro. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19(5): 1281-1287.
- 32.- Rangbar-Omrani G, Dabbaghmanesh M-H, Soleimani M, Roozbeh J, Raiss-Jalali G-A, Behzadi S. Predictive factors for persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Arch Iran Med.* 2005;8:295-99

## ANEXOS.

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



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

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE  
INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:	CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DEL METABOLISMO MINERAL ÓSEO ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL
Patrocinador externo (si aplica):	---
Lugar y fecha:	México, D.F; Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	¿Por qué se realiza esta investigación? Los pacientes con trasplante renal pueden presentar alteraciones del estado del hueso y el calcio que pueden resultar contraproducentes durante su evolución. Nos interesa tener mas información médica al respecto de usted y su enfermedad para poder entenderlo mejor, por lo que estamos solicitando a los pacientes como usted participar en este estudio.
Procedimientos:	¿Qué procedimientos se realizarán en caso de que usted acepte participar? Su participación en este estudio consistiría en los siguiente: 1. Permitir obtener la información de su expediente relacionada a su diagnóstico, sus estudios realizados antes y después del trasplante y los aspectos relacionados al motivo por el cual está usted en vigilancia en este hospital para poder ingresarla a una lista de pacientes con características similares.
Posibles riesgos y molestias:	Usted no será sometido a ningún riesgo adicional por participar en este estudio. No se le solicitarán visitas ni estudios especiales y no tendrá ningún retraso o modificación en el proceso de manejo de su enfermedad. Usted continuará con su tratamiento y citas normalmente programadas.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Usted no recibe ningún beneficio directo al participar en este estudio. Sin embargo con la información obtenida se llegará a un mejor entendimiento de las enfermedades del hueso y el calcio después del trasplante renal como las que usted presenta y contribuirá al avance del conocimiento en esta área.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados de este estudio pueden generar cambios en el manejo de su enfermedad, sin implica riesgos adicionales para usted ni sus familiares o personas cercanas.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted

puede decidir en cualquier momento retirarse del estudio sin que esto afecte de ninguna manera la atención médica o quirúrgica dentro del Hospital de Especialidades.

Privacidad y confidencialidad:

Toda su información, incluyendo su identidad, será guardada de forma confidencial y se identificará únicamente por medio de claves en nuestra base de datos. Las únicas personas autorizadas para acceder a la información, son la Dra. Lourdes Balcázar Hernández, el Dr. David Cureño, la Dra. Victoria Mendoza Zubieta, la Dra. Guadalupe Vargas Ortega y el Dr. Jose Gregorio Baldomero González Virla. La información no será transferida a otras personas ni comercializada de ninguna manera.

En caso de colección de material biológico :

No autoriza que se revise mi expediente.

Si autorizo que se revise mi expediente solo para este estudio.

Si autorizo que se revise mi expediente para este estudio y estudios futuros.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dra. Lourdes Balcázar Hernández, (investigador principal) Tel 556276900 ext 21551

Colaboradores:

Dra. Victoria Mendoza Zubieta, Dr. David Cureño, Dra. Guadalupe Vargas Ortega, Dr. Baldomero González Virla, en los mismos teléfonos, en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades de la UMAE Siglo XXI, IMSS con dirección Av. Cuauhtémoc #330, Col. Doctores, Del Cuauhtémoc, México DF, CP 06720, dentro del horario de 8:00-14:00. También puede dirigir un correo a la Dra. Lourdes Balcázar [dra.lourdesbalcazar@gmail.com](mailto:dra.lourdesbalcazar@gmail.com)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

**Clave: 2810-009-013**





**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE SIGLO XXI HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA  
HOJA DE CAPTURA DE DATOS**



**CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DEL METABOLISMO MINERAL ÓSEO ANTES Y DESPUÉS DEL  
TRASPLANTE RENAL**

Folio: \_\_\_\_\_ Fecha de captura: \_\_\_\_\_

**Ficha de identificación del paciente**

Nombre: \_\_\_\_\_ Afiliación: \_\_\_\_\_

Sexo: M  F  Teléfono: ( \_\_\_\_\_ ) \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ Cintura: \_\_\_\_\_ Cadera: \_\_\_\_\_

**Antecedentes familiares**

Diabetes mellitus Sí  No  Hipertensión Sí  No  Dislipidemia Sí  No   
 Litiasis Sí  No  Osteoporosis Sí  No  Cardiopatía Sí  No   
 Enfermedad autoinmune Sí  No  Cáncer Sí  No  Tumor endocrino Sí  No   
 Hiperparatiroidismo Sí  No   
 Enfermedad tiroidea Sí  No  ¿cuál y en quiénes? \_\_\_\_\_  
 Otras Sí  No  \_\_\_\_\_  
 Comentarios \_\_\_\_\_

**Antecedentes personales**

Diabetes mellitus Sí  No  Hipertensión Sí  No  Dislipidemia Sí  No   
 Cardiopatía Sí  No  Peso bajo Sí  No  Obesidad Sí  No   
 Enfermedad autoinmune Sí  No  Cáncer Sí  No  Tumor endocrino Sí  No   
 Insuficiencia renal Sí  No  Radiación Sí  No   
 Medicamentos que alteren metabolismo óseo Sí  No   
 ¿Cuáles medicamentos, dosis y tiempo? \_\_\_\_\_  
 Tabaquismo Sí  No  tiempo \_\_\_\_\_ # cigarros/día \_\_\_\_\_  
 Cancerígenos Sí  No  ¿cuáles? \_\_\_\_\_ IVU repetición Sí  No   
 Litiasis Sí  No  ¿cuántas ocasiones? \_\_\_\_\_  
 Osteoporosis Sí  No  tiempo de diagnóstico \_\_\_\_\_ tratamiento Sí  No   
 Tipo de tratamiento \_\_\_\_\_  
 Fecha de última evaluación \_\_\_\_\_  
 Gastritis Sí  No  Pancreatitis Sí  No  Otras Sí  No

**ENFERMEDAD RENAL Y TRASPLANTE**

Fecha de diagnóstico de ERC (no KDOQI V): \_\_\_\_\_ Edad al Dx: \_\_\_\_\_

Fecha de diagnóstico de ERC KDOQI V: \_\_\_\_\_

Etiología de ERC: \_\_\_\_\_

Tratamiento sustitutivo de la función renal: Sí  No

Díalisis peritoneal: Sí  No  Modalidad: \_\_\_\_\_ Tiempo: \_\_\_\_\_

Hemodíalisis: Sí  No  Tiempo: \_\_\_\_\_

**DATOS SOBRE TRASPLANTE:**

Fecha de evaluación por clínica de trasplante: \_\_\_\_\_

Fecha de evaluación por clínica de metabolismo óseo endocrinología: \_\_\_\_\_

Fecha de trasplante renal: \_\_\_\_\_

Donador vivo relacionado  Donador vivo NO relacionado  Donador cadavérico  Otro

¿Cuál? \_\_\_\_\_

Medicamentos pre trasplante (nombre y dosis):

---

---

---

Medicamentos post trasplante (nombre y dosis): \_\_\_\_\_

---

---

---

Complicaciones durante la cirugía de trasplante: Sí  No  ¿Cuál?: \_\_\_\_\_

Complicaciones durante el post trasplante: Sí  No  ¿Cuál?: \_\_\_\_\_

Resultados de laboratorio más relevantes pre trasplante renal.

Urea		Potasio		LDL		Vitamina D	
Creatinina		Cloro		Ac. úrico		albúmina	
Glucosa		Triglicéridos		Hemoglobina		Calcio	
Albúmina		Colesterol total		Leucocitos		Calcio corregido	
Sodio		HDL		Plaquetas		Fósforo	
PTH		Fosfatasa alcalina		Calcio en orina de 24 hrs		Ca/kg peso	

Resultados de laboratorio más relevantes post trasplante renal.

Urea		Potasio		LDL		Vitamina D	
Creatinina		Cloro		Ac. úrico		albúmina	
Glucosa		Triglicéridos		Hemoglobina		Calcio	
Albúmina		Colesterol total		Leucocitos		Calcio corregido	
Sodio		HDL		Plaquetas		Fósforo	
PTH		Fosfatasa alcalina		Calcio en orina de 24 hrs		Ca/kg peso	