



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CURSO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR
ZUBIRÁN”

T E S I S

**ASOCIACIÓN ENTRE EL HIPERPARATIROIDISMO TERCIARIO
PERSISTENTE Y ERITROCITOSIS POSTERIOR AL TRASPLANTE RENAL**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
NEFROLOGÍA

PRESENTA:
ALFONSO GINDL BRACHO

TUTORES:
DR. JUAN CARLOS RAMÍREZ SANDOVAL
DR. JOSÉ RICARDO CORREA-ROTTER

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO DE 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	3
ANTECEDENTES.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	5
OBJETIVOS.....	5
MATERIALES Y MÉTODOS.....	6
RESULTADOS.....	10
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	22
ANEXOS.....	26

RESUMEN

Introducción. La hipercalcemia ha surgido como un potencial factor asociado con la eritrocitosis presente en sujetos receptores de trasplante renal. En este estudio, hemos hipotetizado que, la hipercalcemia por hiperparatiroidismo posterior al trasplante renal está asociada con mayores concentraciones de hemoglobina en los sujetos receptores de trasplante renal.

Métodos. Realizamos un estudio de cohorte prospectivo que investigó la trayectoria de la hemoglobina en los receptores de trasplante renal con y sin hiperparatiroidismo terciario (hipercalcemia persistente por calcio libre >5.2 mg/dl en ≥ 80 % de las medidas). Realizamos análisis de modelos mixtos ajustando los posibles factores de confusión.

Resultados. Se incluyeron un total de 385 pacientes. La hipercalcemia persistente estuvo presente en el 66 % (56 % hombres, mediana de edad 36 [IQR 28-48] años, mediana de seguimiento 4.1 [IQR 1-8.2] años). Todos los receptores de trasplante renal con hipercalcemia debido a hiperparatiroidismo persistente tuvieron un aumento medio en los niveles de hemoglobina de 0.76 g/dL /año (95 % IC 0.45-1.08) en comparación con los receptores de trasplante renal sin hipercalcemia, 0.80 (95 % IC 0.32-1.27) g/dL/año para hombres y 0.36 (IC 95% 0.16-1.08) g/dL/año para mujeres. La hipercalcemia se asoció significativamente con la eritrocitosis postrasplante según la OMS (47% vs 24%, OR 2,8, 95% IC 1.8-4.4) y criterios ajustados por altitud (22% vs 10%, OR 2.5, 95% IC 1.2-4.5). La relevancia del efecto de la hipercalcemia en los niveles de hemoglobina fue persistente después de ajustar los posibles factores de confusión.

Conclusión. El hiperparatiroidismo terciario después del trasplante de riñón se asoció significativamente con niveles más altos de hemoglobina y una mayor probabilidad de desarrollar eritrocitosis después del trasplante.

ANTECEDENTES

La eritrocitosis postrasplante es un evento común que afecta al 10-22% de los receptores de trasplante renal [1-3]. La relación entre la eritrocitosis postrasplante y los resultados adversos del injerto sigue siendo incierta debido a evidencia contradictoria [4,5]. Esta polémica puede atribuirse a una comprensión limitada del mecanismo responsable del mismo. Los factores tradicionales, como el sexo, la función del injerto, el origen del riñón del donante, la etiología de la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) o el tabaquismo, que suelen asociarse al aumento de hemoglobina tras el trasplante, son insuficientes para explicar el fenómeno de la eritrocitosis postrasplante [6,7].

La hipercalcemia ha emergido como un potencial factor no tradicional asociado con el aumento de los niveles de hemoglobina después del trasplante y, en consecuencia, con el desarrollo de eritrocitosis postrasplante. La hipercalcemia posterior al trasplante a menudo surge debido al hiperparatiroidismo persistente con hipercalcemia, comúnmente denominado hiperparatiroidismo terciario, que es frecuente en los receptores de trasplante renal [8,9]. Sorprendentemente, a pesar de la comprensión tradicional del papel de la paratohormona (PTH) como causa de anemia y resistencia a los agentes estimulantes de la eritropoyesis entre los pacientes con enfermedad renal crónica terminal [10, 11], pocos estudios han identificado la hipercalcemia como un factor de riesgo para la eritrocitosis postrasplante. Sin embargo, estos estudios son principalmente exploratorios, emplean diseños transversales o analizan períodos de seguimiento limitados, con tamaños de muestra pequeños y ajuste inadecuado para posibles factores de confusión [12-16]. Además, ninguno de estos estudios describe la trayectoria general de los niveles de hemoglobina después del trasplante.

En esta tesis, hemos teorizado que el hiperparatiroidismo terciario tiene una asociación positiva con la trayectoria de los niveles de hemoglobina después del trasplante renal. Igualmente, esto aumentaría el riesgo de eritrocitosis postrasplante entre los receptores de trasplante renal con y sin hiperparatiroidismo terciario. Por lo tanto, realizamos un estudio

de cohorte observacional con el objetivo de comprender los efectos del hiperparatiroidismo terciario en los niveles de hemoglobina después del trasplante renal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar que conocemos el papel que juega la PTH y la hipercalcemia en la historia natural de la enfermedad renal crónica terminal y sus complicaciones, desconocemos si el hiperparatiroidismo terciario en receptores de trasplante renal aumenta el riesgo de eritrocitosis postrasplante reflejado en la trayectoria de la hemoglobina sérica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre la hipercalcemia debido a hiperparatiroidismo terciario en paciente receptores de trasplante renal y el desarrollo de eritrocitosis postrasplante?

JUSTIFICACIÓN

La eritrocitosis postrasplante es un evento común en pacientes receptores de trasplante renal. Actualmente desconocemos sus implicaciones en la sobrevida de los pacientes y del injerto. Existen factores independientes asociados al desarrollo del mismo, pero no explican por completo este fenómeno. La hipercalcemia debida a hiperparatiroidismo terciario en pacientes receptores de trasplante renal se ha identificado en algunos estudios como un potencial factor para el desarrollo de eritrocitosis postrasplante , sin embargo, su correlación y el impacto en los niveles de hemoglobina no ha sido estudiada.

OBJETIVOS

Principales

Determinar la asociación entre la hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo terciario y la trayectoria de la hemoglobina en pacientes receptores de trasplante renal.

Comparar la trayectoria de los niveles de hemoglobina después del trasplante entre receptores de trasplante renal con y sin hiperparatiroidismo terciario.

Secundarios

Comparar la prevalencia de eritrocitosis postrasplante en pacientes con y sin hiperparatiroidismo terciario.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y población

Realizamos un estudio prospectivo observacional de cohortes de receptores de trasplante renal en un centro de referencia en la Ciudad de México, el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. La clínica de trasplantes de nuestra institución monitorea regularmente los niveles de hemoglobina al menos una vez al mes durante el primer año después del trasplante. Además, los parámetros bioquímicos se miden cada 3-6 meses después del trasplante, y los niveles de hormona paratiroidea intacta (iPTH) se evalúan anualmente o cada dos años.

Debido a las limitaciones financieras y la falta de cobertura de seguro, los moduladores alostéricos del sensor de calcio, como cinacalcet, no están disponibles en nuestra institución para pacientes con hiperparatiroidismo no controlado. Por lo tanto, el protocolo institucional recomienda la paratiroidectomía subtotal antes del trasplante en pacientes con hiperparatiroidismo terciario [17-19]. Después del trasplante, la vitamina D, el calcio oral o los diuréticos tiazídicos se suspenden cuando hay hipercalcemia leve (calcio libre 5.2-6.0 mg/dL). Si la hipercalcemia leve persiste después de estas intervenciones, está indicado un intento de conducta expectante a menos que aparezcan síntomas o complicaciones. En tales casos, el médico tratante puede considerar una paratiroidectomía.

Los criterios de inclusión para este estudio fueron: edad > 18 años y al menos dos determinaciones de calcio y hemoglobina antes y después del trasplante renal. Se excluyeron los receptores de trasplante renal que desarrollaron hipercalcemia no relacionada con hiperparatiroidismo terciario o explicada por otras causas (neoplasia maligna, tuberculosis, enfermedades granulomatosas, hiperparatiroidismo primario, entre otras) y aquellos con disfunción temprana del injerto, definida como TFGe < 30 ml/min/m² calculado mediante el Fórmula CKD-EPI 2021 [20] dentro de los tres meses posteriores a la cirugía. No se incluyeron sujetos con hipoxemia crónica ya que esta condición impide el trasplante renal en nuestra institución. Es importante destacar que excluimos los casos en los que el aumento de la hemoglobina podría atribuirse a otras causas, como trastornos mieloproliferativos, tumores productores de eritropoyetina o enfermedad pulmonar. La exposición activa al tabaco se incluyó como variable en el estudio y no fue un criterio de exclusión.

El hiperparatiroidismo terciario se definió como la presencia de hipercalcemia persistente debido al hiperparatiroidismo, con al menos el 80 % de las mediciones de calcio libre durante el seguimiento superiores a >5.2 mg/dl y una iPTH inapropiadamente elevada (>30 pg/ml) [21]. El eritrocitosis postrasplante se definió con base en los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) [22], que lo clasifica como niveles de hemoglobina >16.5 g/dL en hombres o >16 g/dL en mujeres, que persisten durante al menos seis meses. Teniendo en cuenta la ubicación del estudio a una altitud de 2240 m sobre el nivel del mar, donde se sabe que los niveles de hemoglobina están influenciados (con un cambio medio de 0.8-1.3 g/dl) [23], definimos el eritrocitosis postrasplante ajustado por la altitud como niveles de hemoglobina >18.1 g/dL en hombres o >16.6 g/dL en mujeres, que persiste durante al menos seis meses. Estos criterios se basaron en los valores de hemoglobina de referencia observados en individuos sanos en la Ciudad de México, según lo determinado por nuestro laboratorio. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación (NMM-4220-22-23-1), que cumple con la Declaración de Helsinki.

Ensayos

La hemoglobina se midió utilizando el sistema de análisis celular UniCel DxH 800 Coulter (rango de referencia masculino 13.1-18.1 g/dL, femenino 13-16.6 g/dL, Beckman-Coulter, Brea, CA, EE. UU.). Para las mediciones de calcio sin suero, utilizamos el método potenciométrico de instrumentos ABL90 (Radiometer Medical, Copenhagen, Dinamarca) con electrodos selectivos de iones a un pH de 7.40 (rango de referencia 4.3-5.2 mg/dL). En los casos en que no se midió el calcio libre (n= 4158/9242, 45%), lo estimamos con la siguiente fórmula [24]: calcio libre (mmol/L) = 0.541 + (calcio total [mmol/L] *0.441) – (albúmina sérica [g/L] *0.0067) – (fosfato sérico [mmol/L] *0.0425) – (CO₂ [mmol/L] *0.003). Para el calcio total, empleamos el método colorimétrico del reactivo Arsenazo III en un instrumento modular completamente automatizado (rango de referencia 8.6-10.3 mg/dL, Beckman Coulter, Brea, CA, EE. UU.). La iPTH plasmática se midió con un ensayo inmunoradiométrico (rango de referencia de 12 a 88 pg/mL, Beckman-Coulter, Brea, CA, EE. UU.).

Análisis estadístico

Se estimó que el tamaño de la muestra original era de 180 receptores de trasplante renal para proporcionar un poder del 80 % para detectar una diferencia en el cambio de los niveles de hemoglobina de 0.3 g/dL entre los grupos durante el primer año después del trasplante. Las variables continuas se expresaron como media ± desviación estándar (DE) y mediana con rango intercuartílico (RIC) para datos con distribución normal y no normal, respectivamente. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Se realizaron pruebas t de muestras independientes o pruebas U-Mann Whitney para comparar variables con distribuciones normales o no normales, respectivamente. Los datos de tabulación cruzada se analizaron con pruebas de chi-cuadrado o de Fisher. Realizamos una regresión lineal entre los niveles de hemoglobina y calcio libre a los 3, 6, 12, 24 y 36

meses. Se realizó un análisis logístico univariante para evaluar el riesgo de eritrocitosis postrasplante .

El resultado principal, el cambio en los niveles de hemoglobina después de trasplante renal, se modeló utilizando modelos lineales de efectos mixtos con una función lineal del tiempo que compara la pendiente del cambio en los niveles de hemoglobina durante el período de seguimiento entre los receptores de trasplante renal con y sin hiperparatiroidismo terciario. Los modelos mixtos permitieron diferentes intersecciones y pendientes aleatorias para cada receptor de trasplante renal, tomando en cuentas su trayectoria individual de hemoglobina y calcio. Una pendiente positiva refleja un aumento a lo largo del tiempo.

Los modelos lineales de efectos mixtos se estratificaron por sexo para examinar las diferencias en los niveles de hemoglobina entre hombres y mujeres. Todos los estudios longitudinales de mediciones bioquímicas se censuraron cuando se produjo disfunción del injerto (TFGe inferior a 30 ml/min/1.73 m² durante tres meses o más) o cuando un sujeto se sometió a paratiroidectomía. Se realizaron análisis secundarios para evaluar la consistencia de los resultados a través de varias variables, incluida la edad, antigüedad de la diálisis, niveles de hemoglobina antes del trasplante, dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis antes del trasplante (por debajo o por encima de la mediana), donante fallecido, TFGe durante el seguimiento (por debajo o por encima de la mediana). o superior a 45 ml/min/m²), saturación de transferrina posterior al trasplante (TSAT) (<20 %) y ferritina posterior al trasplante (<100 mcg/dl), exposición a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEi) o angiotensina II bloqueadores de receptores (BRA), consumo de tabaco y tipo de medicamento inmunosupresor (azatioprina versus micofenolato). Los análisis se realizaron con SPSS 24.0 (IBM, Armonk, Nueva York, EE. UU.) y GraphPad Prism 9.5.0 (GraphPad Software, San Diego, EE. UU.). Se estableció un umbral de significación bilateral en $p < 0.05$.

RESULTADOS

Un total de 409 sujetos se sometieron a trasplante renal entre el 23 de enero de 2014 y el 6 de febrero de 2023, con seguimiento hasta febrero de 2023. Excluimos 24 trasplante renal debido a disfunción del injerto dentro de los tres meses posteriores al trasplante (n = 18), hipercalcemia persistente causada por factores no relacionados con hiperparatiroidismo (n=5), y enfermedad pulmonar posterior a COVID-19 (n=1). En consecuencia, el análisis final incluyó 385 receptores de trasplante renal con una mediana de seguimiento de 4.1 (IQR 1-8.2, rango 1-9) años.

El hiperparatiroidismo terciario después de trasplante renal se presentó en 240 (62 %) sujetos, se presentó con mayor frecuencia en hombres que en mujeres (143/214 [67 %] frente a 97/171 [57 %], $p=0.045$), con una mediana de niveles de PTHi de 116 [IQR 56-234] pg/mL. Todos los sujetos con hiperparatiroidismo terciario tenían hipercalcemia leve y recibieron tratamiento conservador con un control cuidadoso. Ninguno de los receptores de trasplante renal fue tratado con cinacalcet, y solo en tres casos se realizó paratiroidectomía quirúrgica por litiasis u osteoporosis severa.

Como se muestra en la Tabla 1, tanto hombres como mujeres con hiperparatiroidismo terciario tenían niveles más altos de iPTH y calcio total antes del trasplante renal que aquellos que no desarrollaron esta condición. Solo los hombres con hiperparatiroidismo terciario presentaron niveles más altos de hemoglobina (11.6 ± 2.1 Vs. 10.7 ± 2 g/dL, $p=0.002$) y fósforo (5.6 [4.4-6.9] Vs. 4.9 [3.8-6.0] mg/dL, $P < 0.001$) antes de trasplante renal. A diferencia de los hombres, las mujeres que desarrollaron hiperparatiroidismo terciario eran más jóvenes pero no tenían diferencias en los niveles de hemoglobina previos al trasplante. Otras características iniciales, como la TSAT, los niveles de ferritina y la dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis, no difirieron significativamente.

Tabla 1. Características basales de la cohorte

	Hombres n=214 (100%)			Mujeres n=171 (100%)		
Características basales	Hiperparatiroidismo terciario n=143 (67%)	Sin hiperparatiroidismo terciario n=71 (33%)	P	Hiperparatiroidismo terciario n=97 (57%)	Sin hiperparatiroidismo terciario n=74 (43%)	P
Edad años (IQR)	38 (28-51)	41 (30-46)	0.16	38 (27-46)	31 (26-40)	0.03
Peso, kg (IQR)	74 (64.8-84.3)	69.5 (63.6-77)	0.02	57 (53-64)	60 (51.3-70)	0.83
Exposición tabaco n (%)	29 (20)	17 (24)	0.59	6 (7)	11 (15)	0.07
Paratiroidectomía previa a TR, n (%)	9 (6)	8 (11)	0.15	11 (11)	9 (12)	0.96
Dialisis años, (IQR)	2 (1-4)	2 (1-5)	0.32	2 (1-5)	2 (1-5)	0.45
Diabetes, n (%)	36 (25)	26 (37)	0.08	20 (21)	9 (12)	0.14
LEG, n(%)	3 (2)	5 (7)	0.12	21 (22)	19 (26)	0.53
Segundo trasplante renal, n(%)	14 (10)	9 (13)	0.52	8 (8)	8 (11)	0.56
Nefrectomía bilateral, n (%)	2 (1)	0 (0)	0.32	1 (1)	2 (3)	0.72
Laboratorios antes del trasplante						
Hb, g/dL ±SD	11.6±2.1	10.7±2	0.002	10.5±1.6	10.6±2.1	0.59
iPTH, pg/mL (IQR)	542 (238-973)	329 (140-649)	0.005	579 (283-824)	374 (171-735)	0.02
Calcio libre, mg/dL (IQR)	4.8 (4.5-5.1)	4.8 (4.6-5)	0.48	4.9 (4.7-5.1)	4.8 (4.5-5.1)	0.08
Calcio total, mg/dL (IQR)	9.5 (8.9-9.9)	9.1 (8.8-9.6)	0.01	9.5 (9-10.2)	9.2 (8.5-10)	0.04
ALP total, IU/L (IQR)	116 (81-166)	114 (79-161)	0.60	125 (77-187)	100 (77-158)	0.15
Fosfato, mg/dL (IQR)	5.6 (4.4-6.9)	4.9 (3.8-6.0)	0.001	5.0 (3.9-6.2)	4.9 (3.9-5.5)	0.21
CO ₂ , mg/dL ±SD	22.8±3.7	23.5±4	0.22	22.8±4.6	23.1±3.7	0.16
Albumina, g/dL (IQR)	4.3 (3.9-4.7)	4.2 (3.7-4.5)	0.08	4.2 (3.8-4.5)	4.1 (3.6-4.4)	0.25
TSAT, % (IQR)	29 (22-37)	26 (20-36)	0.27	26 (18-36)	28 (20-42)	0.51
Ferritina, ng/mL (IQR)	179.3 (68.9-443)	240 (76.2-804.1)	0.45	213.4 (48.3-501.6)	270 (62-447)	0.15

Tratamiento previo a trasplante						
Dialisis peritoneal, n (%)	49 (34)	20 (28)	0.28	35 (36)	24 (32)	0.58
ACEi or ARB, n (%)	63 (44)	39 (55)	0.13	37 (38)	38 (51)	0.08
EPO, n (%)	76 (53)	40 (56)	0.58	46 (47)	33 (45)	0.71
EPO dosis, IU (IQR)	4000 (4000-8000)	4000 (4000-8000)	0.69	4000 (4000-6000)	8000 (4000-10000)	0.19
Exposición hierro oral, n (%)	22 (15)	10 (14)	0.83	17 (18)	9 (12)	0.33
IV hierro recetado mes antes trasplante renal, n (%)	12 (8)	6 (8)	0.96	7 (7)	6 (8)	0.82
Origen del riñon donado						
Donante vivo	75 (52)	36 (51)	0.81	45 (56)	31 (42)	0.55

IQR rango intercuartil; **DE** desviación estándar; **LEG** lupus eritematoso generalizado; **iPTH** hormona paratiroidea intacta; **FA** fosfatasa alcalina; **TSAT** saturación de transferrina; **IECAs** inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; **ARB** bloqueador del receptor de angiotensina; **EPO** eritropoyetina; **IV** intravenoso; **TR** trasplante renal.

Todos los receptores de trasplante renal mostraron una mejora significativa en los niveles de hemoglobina después de trasplante renal, observándose un mayor aumento en sujetos con hiperparatiroidismo terciario. En los hombres que desarrollaron hiperparatiroidismo terciario, la hemoglobina media \pm DE aumentó de 10.4 ± 1.6 g/dl al inicio a 15.1 ± 2.0 g/dl a los seis meses y 15.8 ± 1.8 g/dl a los 12 meses. Por el contrario, los receptores de trasplante renal sin hiperparatiroidismo terciario tenían concentraciones de hemoglobina más bajas de 10.4 ± 2.0 g/dl al inicio, 14.2 ± 2.3 g/dl a los seis meses y 15.0 ± 2.2 g/dl a los 12 meses (Figura 1a). Se observaron resultados similares en mujeres con hiperparatiroidismo terciario. Las concentraciones de hemoglobina media \pm DE de las mujeres con hiperparatiroidismo terciario aumentaron de 10.3 ± 1.6 g/dl al inicio a 13.5 ± 2.0 g/dl a los seis meses y 13.9 ± 2.1 a los 12 meses. Por el contrario, las mujeres sin hiperparatiroidismo terciario experimentaron un aumento de 10.5 ± 2.0 g/dL al inicio a 12.9 ± 1.5 g/dL y 13.2 ± 1.6 g/dL a los 6 y 12 meses, respectivamente (Figura 1b).

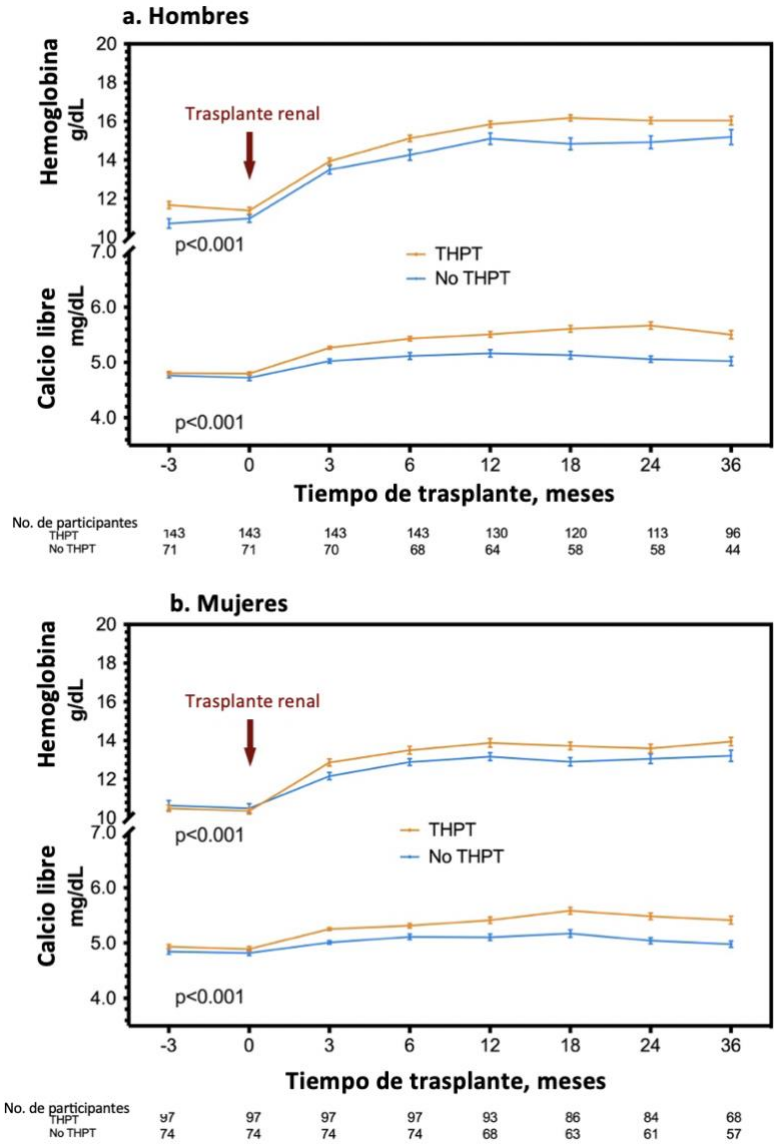


Figura 1. Comparación de la trayectoria de los niveles de hemoglobina y calcio libre después del trasplante de riñón entre (a) hombres y (b) mujeres con y sin hiperparatiroidismo terciario (THPT). Los valores medios y los errores estándar de la media se presentan para cada grupo.

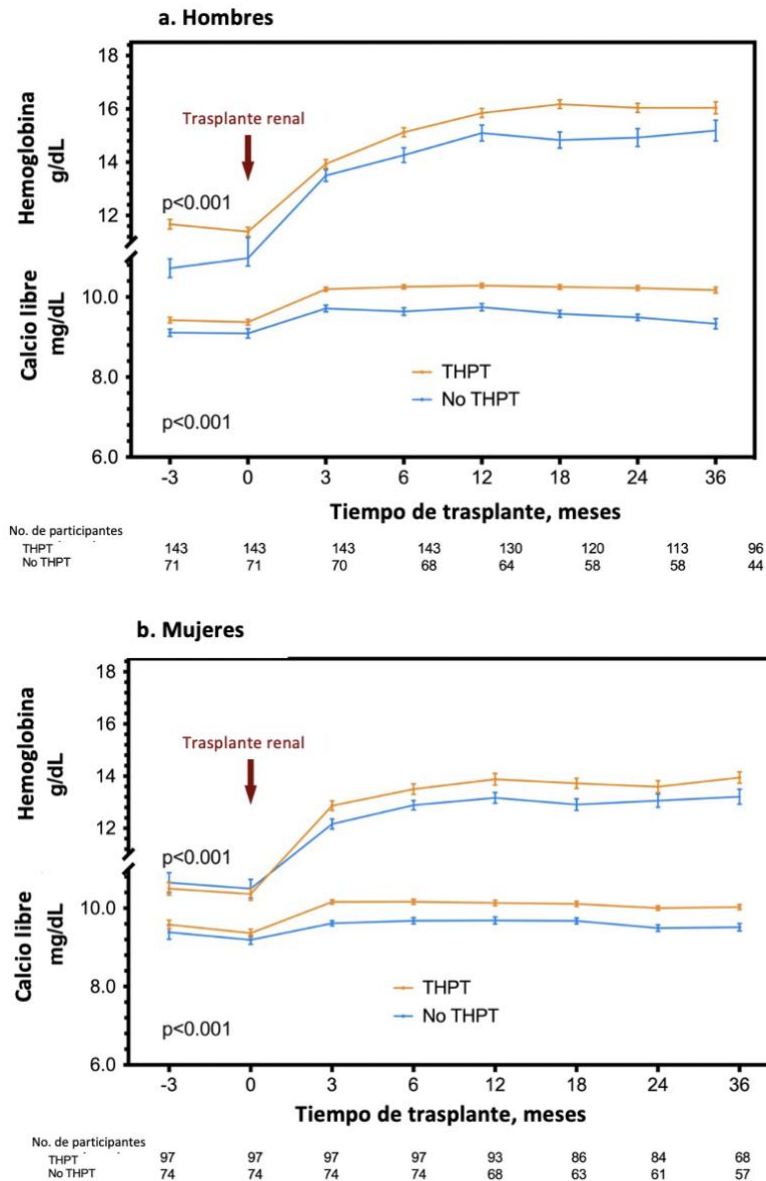


Figura 2. Comparación de la trayectoria de los niveles de hemoglobina y calcio total después del trasplante de riñón entre (a) hombres y (b) mujeres con y sin hiperparatiroidismo terciario (THPT). Los valores medios y los errores estándar de la media se presentan para cada grupo.

Como se muestra en las Figuras 1 y 2, hubo una diferencia significativa en el cambio de los niveles de hemoglobina, calcio libre y calcio total entre los grupos después del trasplante renal, según lo determinado por los efectos del modelo mixto. En el primer año después del trasplante renal, los hombres con hiperparatiroidismo terciario mostraron una pendiente de cambio de hemoglobina de +0,97 (IC 95% 0.48 a 1.46, $p < 0.001$) g/dL/año, mientras que

las mujeres mostraron una pendiente de +0.60 (IC 95% 0.18-1.04, $p < 0.001$) g/dL/año. Durante todo el período de seguimiento, los receptores de trasplante renal con hiperparatiroidismo terciario exhibieron una mayor pendiente de aumento del nivel de hemoglobina, con una diferencia de +0.76 (IC del 95 %: 0.45-1.08) g/dL/año. Específicamente, la pendiente de cambio fue de +0.80 (95 % IC 0.32-1.27) g/dL/año para hombres y +0.36 (95 % IC 0.16-1.08) g/dL/año para mujeres. Estas diferencias se mantuvieron estadísticamente significativas durante todo el período de seguimiento con un valor de $p < 0.001$. Además, las concentraciones de calcio libre en suero se asociaron positivamente con los niveles de hemoglobina a los 3, 6, 12, 24 y 36 meses después del trasplante renal (Figura 3).

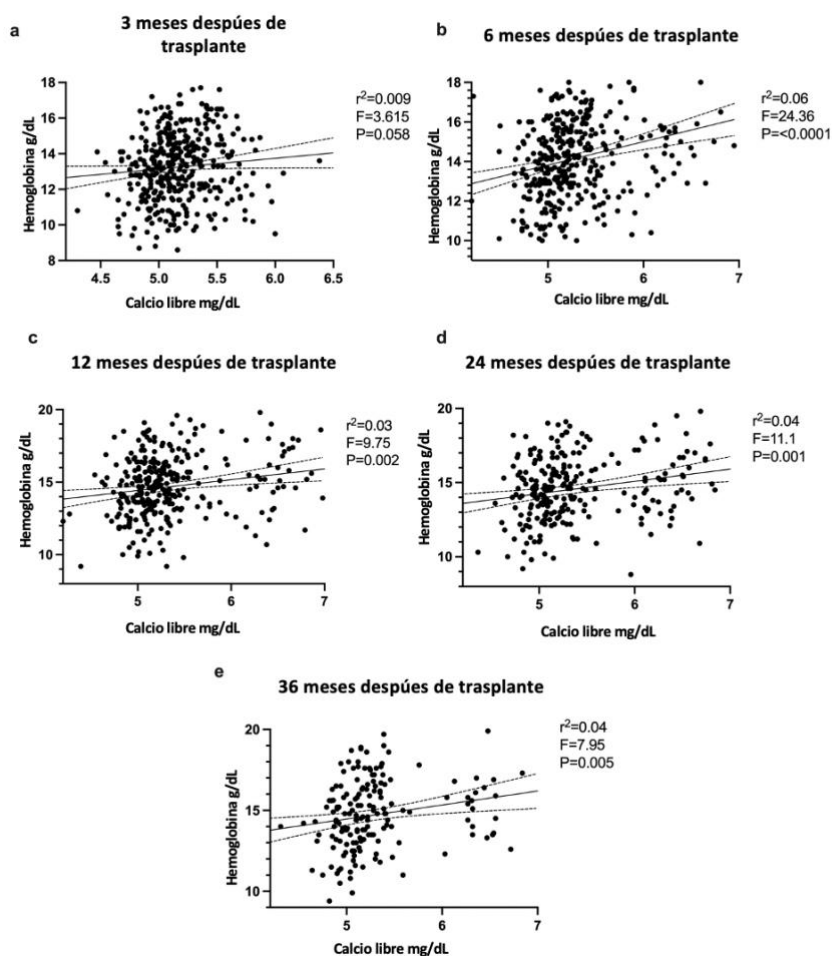


Figura 3. Gráficos de regresión lineal para calcio libre sérico y hemoglobina a (a) 3, (b) 6, (c) 12, (d) 24 y (e) 36 meses después del trasplante de riñón

En comparación con los receptores de trasplante renal sin hiperparatiroidismo terciario, la frecuencia de eritrocitosis posterior al trasplante fue mayor en el grupo de hiperparatiroidismo terciario, según los criterios de la OMS (n=113/240 [47 %] vs. 35/145 [24 %], p<0.001) y los criterios ajustados por altitud (n=53/240 [22%] vs. 15/145 [10%], p=0.003). Se observaron diferencias similares en los receptores de trasplante renal estratificados por sexo. Utilizando los criterios de la OMS, la frecuencia de eritrocitosis posterior al trasplante fue 95/143 (66%) vs. 31/71 (44%) para hombres (p=0.001) y 18/97 (19%) vs. n=4/74 (5%) para mujeres (p=0.011). Por el criterio ajustado por altitud, los resultados para los hombres fueron 38/143 (27%) vs. 12/71 (17%) (p=0.12) y para mujeres 15/97 (15%) vs. n=3/74 (4%) (p=0.02). El hiperparatiroidismo terciario se asoció significativamente con el riesgo de eritrocitosis postrasplante en toda la cohorte, como se observó tanto en los criterios estándar de la OMS (OR 2.8, IC 95 % 1.8-4.4, p<0.0001) y en los criterios ajustados por altitud (OR 2.5, IC 95 % 1.2-4.5, p=0.03). Los resultados secundarios adicionales se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Diferencias en los resultados en sujetos con y sin hiperparatiroidismo terciario después del trasplante renal.

	Global n=385 (100%)	Hiperparatiroidismo terciario, n=240, (62%)	Sin hiperparatiroidismo terciario, n=145 (38%)	P
Eritrocitosis post-trasplante*, n (%)	148 (38)	113 (47)	35 (24)	<0.001
Eritrocitosis postrasplante ajustada a la altitud	68 (18)	53 (22)	15 (10)	0.003

** , n (%)				
Trombosis, n (%)	23 (6)	16 (7)	7 (5)	0.45
Flebotomía, n (%)	5 (0)	4 (2)	1 (1)	0.65
Presión arterial sistólica, mmHg \pm SD	121.5 \pm 14.2	122.1 \pm 14.3	120 \pm 14.1	0.23
Presión arterial diastólica, mmHg \pm SD	76.6 \pm 10.1	76.9 \pm 10.3	76 \pm 9.6	0.54
Paratiroidectomía después del trasplante	3 (0)	3 (1)	0 (0)	0.87
Mortalidad	19 (5)	8 (3)	11 (8)	0.06

* Criterios de la OMS: Hemoglobina >16,5 g/dL en hombres o >16 g/dL en mujeres. ** Criterios ajustados por altitud: Hemoglobina >18,1 g/dL en hombres o >16,6 g/dL en mujeres. DE Desviación estándar.

Después del trasplante renal, se administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis a 18 receptores de trasplante renal (5%), con una duración del tratamiento inferior a los seis meses. El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis fue similar en los grupos de hiperparatiroidismo terciario y no terciario (n=9 [4%] vs. n=9 [6%], P=0.19). Los receptores de trasplante renal con hiperparatiroidismo terciario exhibieron una mayor prevalencia de niveles de TSAT por debajo del 20 % (n=64[36 %] vs. n=25[24 %], p=0.029). Otras variables que podrían modificar la trayectoria de la hemoglobina no difirieron entre grupos, incluido el consumo de tabaco (n=35 [15%] Vs. n=28 [19%]), el tratamiento con IECA o ARB (n=92 [38%] Vs. n=55[38 %]), o exposición al hierro (n=19[8 %] vs. n=12 [8 %]). La Tabla 3 presenta el análisis de sensibilidad para posibles factores de confusión. La deficiencia de hierro durante el seguimiento, la diabetes, el tipo de fármaco antiproliferativo, la iPTH baja antes del TR (iPTH<300 pg/mL) y la ausencia de exposición a tabaco, no afectaron el impacto del hiperparatiroidismo terciario sobre los cambios en la hemoglobina después del trasplante renal (Figura 4). Las pruebas de interacción no revelaron diferencias significativas en las comparaciones de subgrupos para resultados como la edad, la antigüedad de la diálisis, los niveles de hemoglobina previos al trasplante, la dosis de epoetina previa al trasplante, el

origen del injerto de donante fallecido, los eventos de rechazo inmunológico o el tipo de medicación inmunosupresora. La única excepción en este análisis fueron los receptor trasplante renal con una TFGe $<45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ durante el seguimiento. En estos casos, la tasa de cambio de hemoglobina no difirió entre los grupos (diferencia en el cambio de hemoglobina para hombres -0.2 , IC del 95 %: -1.79 a $+3.11$, $p=0.12$, y para mujeres $+0.36$, IC del 95 %: -0.96 a $+0.79$, $p=0.35$, Figura 4a y 4b). Además, la tasa de cambio de hemoglobina no fue significativamente diferente solamente en el grupo de mujeres que recibieron ACEi o ARB después de trasplante renal.

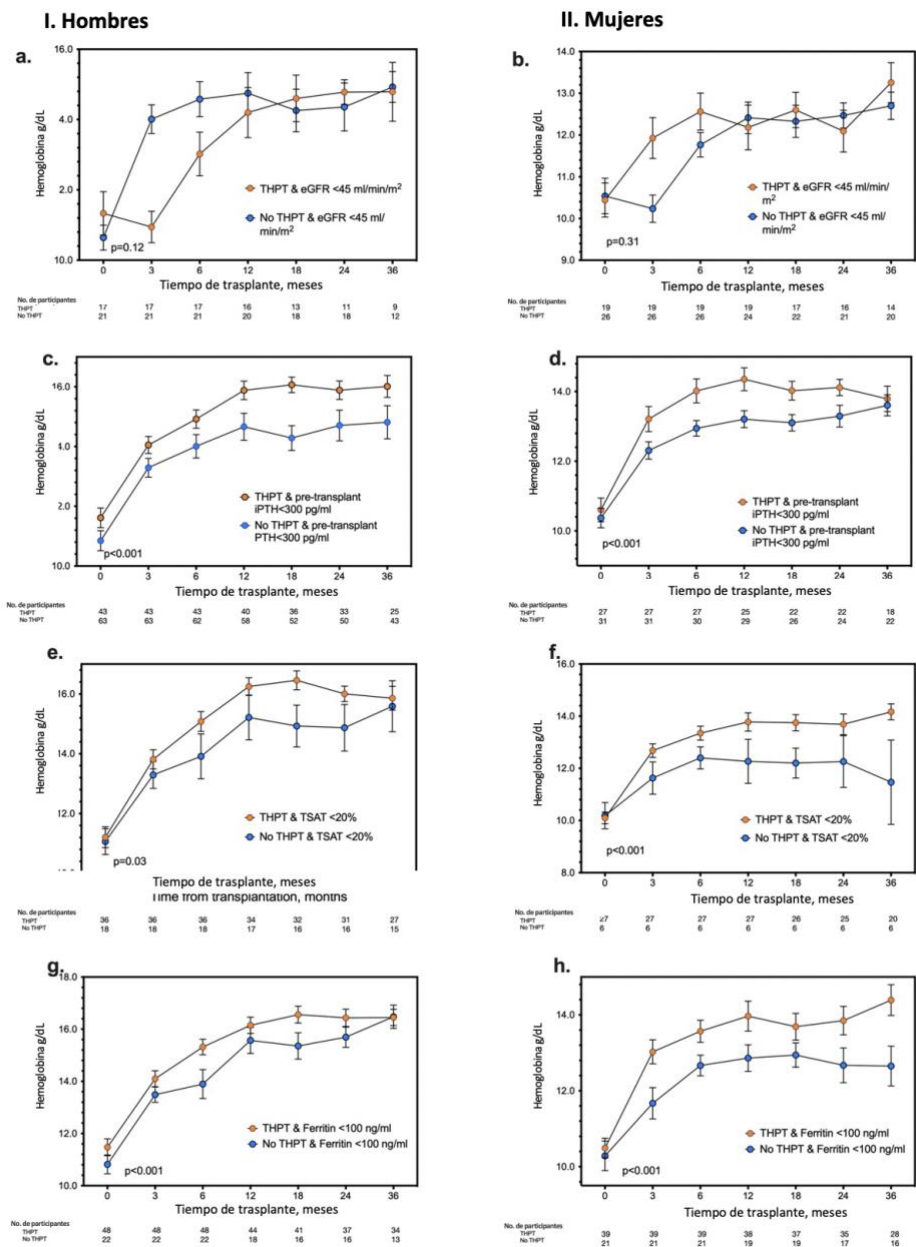


Fig 4. Trayectoria de la hemoglobina tras el trasplante renal entre grupos estratificados por sexo y otras características. El gráfico muestra las diferencias en los niveles de hemoglobina estratificados según criterios específicos y categorizados por sexo (I hombres y II mujeres): mantenimiento de una TFGe de 30-45 ml/min/m² durante el seguimiento (a y b), niveles de iPTH pretrasplante <300 pg/ml (c y d), TSAT postrasplante <20% (e y f) y ferritina postrasplante <100 ng/ml (g y h). Los valores medios y los errores estándar de la media se presentan para cada grupo. THPT: hiperparatiroidismo terciario.

DISCUSIÓN

La sorprendente asociación descrita recientemente entre el hiperparatiroidismo persistente después de trasplante renal y los niveles de hemoglobina sigue siendo esquivada y controvertida [4, 5, 13, 14, 16]. Dado que el hiperparatiroidismo no tratado es un importante contribuyente a la resistencia contra los agentes estimulantes de la eritropoyesis en personas con enfermedad renal crónica, la pregunta es si esta relación biológica es plausible. El hallazgo más importante de nuestro estudio fue una asociación independiente, significativa y consistente entre la hipercalcemia sostenida y un mayor aumento de las concentraciones de hemoglobina en los receptores de trasplante renal con hiperparatiroidismo terciario en comparación con aquellos sin esta complicación. Consistentemente, el hiperparatiroidismo terciario también aumentó el riesgo de eritrocitosis postrasplante, incluso cuando se emplearon criterios ajustados por altitud.

En nuestro estudio, censuramos las mediciones en receptores de trasplante renal que experimentaron un deterioro de la función del injerto por debajo de 30 ml/min/1.73 m², lo que puede explicar la discrepancia entre nuestros resultados y los de otros [16]. Como se demostró en el análisis, la pendiente de hemoglobina en los receptores de trasplante renal disminuyó significativamente en aquellos con una disminución de la TFGe por debajo de 45 ml/min/1.73 m². Por tanto, uno de los factores clave para entender la asociación entre hiperparatiroidismo terciario y eritrocitosis es la presencia de un injerto funcional.

Además, identificamos la hipercalcemia persistente como un factor significativo que contribuye a una mayor tasa de aumento de la hemoglobina, similar al estudio de Kurella et al., que informó un riesgo dos veces mayor de eritrocitosis posterior al trasplante con niveles de calcio total superiores a 10.2 mg/dL [14]. Yeter et al. encontró mayores niveles de calcio en receptores de trasplante renal con eritrocitosis posterior al trasplante; sin embargo, luego del análisis multivariante, la asociación entre los niveles de calcio y el riesgo de eritrocitosis posterior al trasplante no fue significativa, y los autores atribuyeron este hallazgo a los esfuerzos de los médicos por reducir la hipercalcemia [16]. En nuestro estudio, los receptores de trasplante renal con hipercalcemia leve fueron tratados

conservadoramente, evitando el uso de calcimiméticos en casos de hipercalcemia leve asintomática, lo que nos permitió observar la asociación entre los niveles de calcio y hemoglobina sin la confusión existente en otras series cuando los pacientes reciben tratamiento con cinacalcet. Este abordaje conservador del hiperparatiroidismo terciario no aumentó el riesgo de pérdida del injerto a mediano plazo, pero aún se desconocen los efectos a largo plazo sobre la salud ósea y vascular.

El calcio es una molécula que estimula la producción de eritropoyesis. Los aumentos en los niveles de calcio intracelular de las células progenitoras regulan positivamente la diferenciación eritroide [11]. En nuestros resultados, los valores de TSAT por debajo del 20% fueron mucho más frecuentes en receptores de trasplante renal con hiperparatiroidismo terciario, lo que sugiere una mayor producción eritropoyética. Aunque existen informes sobre la asociación entre eritrocitosis e hipercalcemia en hiperparatiroidismo primario o policitemia vera [12, 25, 26], existe escasa información sobre los mecanismos in vivo que regulan la interacción entre calcio, niveles de iPTH, eritropoyetina y transportadores de calcio en el membrana de eritrocitos [11].

La principal limitación de nuestro estudio fue su tamaño de muestra moderado, particularmente en lo que respecta al análisis de sensibilidad para diversos estratos. Sin embargo, los resultados lograron significancia estadística a pesar de esta potencial falta de “poder estadístico”. Otra limitación fue la falta de mediciones de laboratorio periódicas y estandarizadas para todos los sujetos. Aunque se cumplió el protocolo de trasplante en nuestra institución, las determinaciones de iPTH y calcio libre a menudo se omitieron después de 48 meses de trasplante renal. No obstante, incluimos más de 3500 determinaciones de hemoglobina, una media de 9 determinaciones por receptores de trasplante renal, lo que fue suficiente para observar una clara asociación entre grupos. Además, las exploraciones DEXA y las imágenes que evalúan la calcificación vascular no estaban disponibles en todos los receptores de trasplante renal. Se deben realizar más estudios para dilucidar los efectos del hiperparatiroidismo terciario en los niveles de

hemoglobina en los receptores de trasplante renal después de períodos más prolongados, así como para establecer un mecanismo fisiopatológico claro para esta asociación.

En conclusión, el hiperparatiroidismo terciario después del trasplante de riñón se asoció significativamente con niveles más altos de hemoglobina y una mayor probabilidad de desarrollar eritrocitosis postrasplante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kiberd BA. Post-transplant erythrocytosis: a disappearing phenomenon? *Clin Transplant*. 2009 Nov-Dec;23(6):800-6.
2. Vlahakos DV, Marathias KP, Agroyannis B, et al. Posttransplant erythrocytosis. *Kidney Int*. 2003;63(4):1187-94
3. Alasfar S, Hall IE, Mansour SG, Jia Y, Thiessen-Philbrook HR, Weng FL, Singh P, Schröppel B, Muthukumar T, Mohan S, Malik RF, Harhay MN, Doshi MD, Akalin E, Bromberg JS, Brennan DC, Reese PP, Parikh CR. Contemporary incidence and risk factors of post-transplant Erythrocytosis in deceased donor kidney transplantation. *BMC Nephrol*. 2021 Jan 12;22(1):26.
4. Wickre CG, Norman DJ, Bennison A, Barry JM, Bennett WM. Postrenal transplant erythrocytosis: a review of 53 patients. *Kidney Int* 1983; 23: 731-737.
5. Alzoubi B, Kharel A, Osman F, Aziz F, Garg N, Mohamed M, Djamali A, Mandelbrot DA, Parajuli S. Incidence, risk factors, and outcomes of post-transplant erythrocytosis after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2021; 35: e14166.
6. Mekraksakit P, Boonpheng B, Leelaviwat N, Duangkham S, Deb A, Kewcharoen J, Nugent K, Cheungpasitporn W. Risk factors and outcomes of post-transplant

- erythrocytosis among adult kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int.* 2021 Nov;34(11):2071-2086.
7. Sun CH, Ward HJ, Paul WL, Koyle MA, Yanagawa N, Lee DB. Serum erythropoietin levels after renal transplantation. *N Engl J Med.* 1989 Jul 20;321(3):151-7.
 8. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19:1281-7. 2.
 9. Wolf M, Weir MR, Kopyt N, et al. A Prospective Cohort Study of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2016; 100:184-93
 10. Schaefer A, Magócsi M, Marquardt H. Signalling mechanisms in erythropoiesis: the enigmatic role of calcium. *Cell Signal.* 1997 Nov;9(7):483-95.
 11. Zhang Y, Xu Y, Zhang S, Lu Z, Li Y, Zhao B. The regulation roles of Ca²⁺ in erythropoiesis: What have we learned? *Exp Hematol.* 2022 Feb;106:19-30.
 12. Boivin P, Bernard JF. Polycythaemia and hyperparathyroidism: a fortuitous association? *Eur J Haematol.* 1992 Sep;49(3):153-5.
 13. Akcay A, Kanbay M, Huddam B, Usluogullari CA, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M. Relationship of posttransplantation erythrocytosis to hypercalcemia in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2005 Sep;37(7):3103-5.
 14. Kurella M, Butterly DW, Smith SR. Post transplant erythrocytosis in hypercalcemic renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2003 Jul;3(7):873-7.
 15. Messa P, Cafforio C, Alfieri C. Clinical impact of hypercalcemia in kidney transplant. *Int J Nephrol.* 2011; 2011:906832.

16. Yeter HH, Fettahoglu F, Yesiloglu E, Akcay O, Korucu B, Bali M, Dericci U. Risk Factors for Posttransplant Erythrocytosis: Parathyroid Hormone Paradox? *Exp Clin Transplant*. 2020 Apr 29. doi: 10.6002/ect.2019.0287. Epub ahead of print.
17. Marino-Vazquez LA, Sánchez-Ugarte R, Morales-Buenrostro LE. Trasplante renal: primeros mil trasplantes en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en la Ciudad de México [Kidney transplantation: consecutive one thousand transplants at National Institute of Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubirán in Mexico City]. *Rev Invest Clin*. 2011; 63:6-13
18. Ramírez-Sandoval JC. Renal metabolic bone disease in the potential kidney transplant recipient. *Rev Mex Traspl* 2020; 9:68-74.
19. Fonseca-Correa JI, Nava-Santana C, Tamez-Pedroza L, Paz-Cortes A, Santillan-Ceron A, Rojas-Concha LJ, Pantoja-Millán JP, Sierra-Salazar M, Velazquez-Fernández D, Herrera MF, Correa-Rotter R, Ramirez-Sandoval JC. Clinical factors associated with early and persistent hypocalcaemia after parathyroidectomy in patients on dialysis with severe hyperparathyroidism. *Nephrology (Carlton)*. 2021 May;26(5):408-419.
20. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med*. 2021; 385:1737-1749
21. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician*. 2003; 67:1959-66.
22. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, Barosi G, Verstovsek S, Birgegard G, Mesa R, Reilly JT, Gisslinger H, Vannucchi AM, Cervantes F, Finazzi G, Hoffman R, Gilliland DG, Bloomfield CD, Vardiman JW. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic

criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007 Aug 15;110(4):1092-7.

23. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. World Health Organization. 2011 [cited 10 July 2023]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85839>
24. Ramirez-Sandoval JC, Diener-Cabieses P, Gutiérrez-Valle F, et al. Validation of an equation for free calcium estimation: accuracy improves after adjustment for phosphate and CO₂. *Int Urol Nephrol*. 2022; 54:2625-2635
25. Ziv Y, Rubin M, Lombrozo R, Rapoport D, Dintsman M. Primary hyperparathyroidism associated with pancytosis. *N Engl J Med*. 1985;313(3):187.
26. Kulaylat AN, Jung EE, Saunders BD. The role of parathyroidectomy in JAK2 mutation negative polycythemia vera. *Int J Hematol*. 2014;100(6):615-618.

ANEXOS

Tabla 3. Cambio en los niveles de hemoglobina de receptores de trasplante renal con hiperparatiroidismo terciario y sin hiperparatiroidismo terciario.

Parametros	Hiperparatiroidismo terciario				Sin- Hiperparatiroidismo terciario					
	Mes 0	Mes 12	Mes 24	Pendiente del modelo (95% CI) *	Mes 0	Mes 12	Mes 24	Pendiente del modelo (95% CI)	Diferencia significativa (95% CI) *	Entre grupo valor P **
Hombres (n=214)										
Toda la cohorte masculina (n=143 Vs. 71)	10.4±1.6	15.8±1.8	16.17±1.7	2.3 (1.8 to 4.5)	10.4±2.0	15.0±2.2	14.8±2.2	1.5 (0.7 to 3.5)	0.80 (0.32 to 1.27)	<0.001
Ferritina Post-trasplante <100 ng/mL (n=48 Vs. 22)	11.5±2.3	16.1±2.0	16.4±1.9	2.5 (1.9 to 5.5)	10.8±1.7	15.3±2.0	15.4±1.3	1.9 (0.1 to 4.0)	1.00 (0.22 to 3.1)	<0.001
TSAT Post-trasplante <20% (n=36 Vs. 18)	11.2±2.1	16.3±1.7	15.9±1.3	1.2 (0.56 to 7.5)	11.1±1.8	15.2±2.9	14.9±2.8	0.9 (0.1 to 4.1)	0.62 (0.02 to 4.2)	0.03
Diabetes mellitus (n=36 Vs. 26)	11.6±2.0	15.9±1.8	16.1±1.9	1.9 (0.8 to 8.5)	10.7±1.6	14.5±2.2	14.7±2.4	1.3 (0.2 to 3.8)	0.51 (0.22 to 2.27)	<0.001

ACEi or ARB después trasplante renal (n=56 Vs. 26)	11.5±2.2	15.8±1.9	16.5±1.3	2.0 (0.8 to 8.5)	11.8±1.4	15.0±2.5	15.1±2.9	1.6 (0.2 to 8.5)	0.71 (0.22 to 3.27)	0.02
MMF después trasplante renal (n=125 Vs. 60)	11.4±2.0	15.8±1.8	16.3±1.5	2.0 (0.8 to 4.5)	10.9±1.6	15.3±2.2	15.4±2.2	1.8 (0.2 to 3.2)	0.26 (0.22 to 2.27)	<0.001
Sin exposición tabáquica (n=114 Vs. 54)	11.4±2.0	15.9±1.8	16.1±1.7	2.3 (1.9 to 5.1)	11.0±1.6	15.1±2.3	15.0±2.3	1.7 (0.6 to 3.5)	0.50 (0.22 to 1.90)	<0.001
eGFR <45 mL/min/1.73m² (n=17 Vs. 21)	11.0±1.7	14.6±2.4	14.7±2.0	1.3 (0.1 to 3.5)	10.6±1.6	14.7±2.3	14.4±2.5	0.9 (0.1 to 4.1)	-0.21 (-1.79 to +3.11)	0.12
iPTH pretrasplante <300 pg/mL (n=43 Vs. 63)	10.8±1.9	15.8±1.8	15.9±1.6	1.2 (0.3 to 6.5)	11.1±0.7	13.7±2.2	14.7±2.4	1.3 (0.2 to 3.6)	0.51 (0.22 to 2.27)	<0.001
Mujeres (n=171)										
Toda la cohorte femenina (n=97 Vs. 74)	10.4±1.6	13.9±2.1	13.0±1.9	1.2 (0.5-2.7)	10.5±2.0	13.2±1.6	13.6±1.8	0.7 (0.1-1.9)	0.36 (0.16-1.08)	<0.001
Ferritina Post-trasplante <100 ng/mL (n=39 Vs. 21)	10.5±1.6	14.0±2.3	13.9±1.9	2.0 (0.9 to 4.4)	10.3±1.8	12.9±1.5	12.6±1.9	0.9 (0.2 to 2.1)	1.12 (0.56 to 4.08)	<0.001
TSAT Post-trasplante <20% (n=27 Vs. 6)	10.2±1.5	13.6±2.8	14.0±2.9	2.1 (0.8 to 5.7)	10.2±1.3	12.3±2.1	12.3±2.2	1.2 (0.1 to 1.9)	1.51 (0.26 to 2.08)	<0.001
Diabetes mellitus (n=20 Vs. 9)	10.3±1.6	13.8±1.9	13.6±2.0	1.2 (0.1 to 3.8)	10.5±2.1	12.7±1.6	13.2±1.9	0.7 (0.3 to 3.9)	0.46 (0.06 to 3.08)	0.02

ACEi or ARB después trasplante renal (n=36 Vs. 29)	10.4±1.7	13.8±2.3	13.6±2.0	1.2 (0.1 to 4.9)	10.5±2.3	13.5±1.3	13.6±1.8	0.9 (0.4 to 3.9)	0.26 (-0.26 to 2.08)	0.06
MMF después trasplante renal (n=78 Vs. 56)	10.3±1.6	14.2±2.0	13.8±1.8	1.3 (0.2 to 2.2)	10.6±2.0	13.5±1.5	13.2±1.7	1.0 (0.1 to 2.1)	0.31 (0.01 to 2.22)	0.04
Sin exposición tabáquica (n=91 Vs. 63)	9.6±1.8	13.9±1.7	13.6±1.8	1.0 (0.5 to 5.7)	9.9±1.6	13.2±1.7	13.2±1.9	0.7 (0.1 to 1.9)	0.32 (0.26 to 0.98)	0.03
eGFR <45 mL/min/1.73m² (n=19 Vs. 26)	10.4±1.8	12.2±2.1	12.1±1.9	0.8 (0.3 to 5.7)	10.2±1.7	13.0±1.5	12.4±1.8	0.9 (0.2 to 4.2)	0.36 (-0.96 to +0.79)	0.35
iPTH pretrasplante <300 pg/mL (n=27 Vs. 31)	10.6±1.8	14.5±1.5	14.1±1.0	1.1 (0.2 to 6.0)	10.7±2.3	13.1±1.9	11.9±2.1	0.3 (0.1-4.9)	0.96 (0.06-4.08)	0.03

* Todos los "valores P dentro del grupo" (la hipótesis nula es que no hubo cambios con el tiempo) fueron <0,001 para cada grupo. La interpretación de la pendiente es el cambio en los niveles de hemoglobina (mg/dL) por año.

** La hipótesis nula para los "valores de P entre grupos" es que no hubo diferencia entre las pendientes de los grupos (hiperparatiroidismo terciario versus hiperparatiroidismo no terciario). Las pendientes y las diferencias de medias para cada grupo se estimaron a partir del modelo de análisis de datos longitudinales restringidos utilizando los valores de hemoglobina antes del trasplante, a los 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 30, 36, 42 y 48 meses.

Intervalo de confianza IC; trasplante de riñón trasplante renal; saturación de transferrina TSAT; inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina ACEi; bloqueador del receptor de angiotensina ARB; micofenolato MMF; eGFR tasa de filtración glomerular estimada; iPTH hormona paratiroidea intacta.