

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Atención Médica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Coordinación de Educación e Investigación en Salud

Título: Evaluación bioquímica de las alteraciones del metabolismo óseo mineral al año del trasplante entre los receptores de trasplante donador vivo y donador cadavérico de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Tesis

Que para obtener el grado de:

Especialista en Nefrología

Presenta:

Dr. Marco Alejandro Roldan Alvarez

Tutores:

M. en C. Fabiola Pazos Pérez
Dr. Juan Carlos H Hernández Rivera

Ciudad de México 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



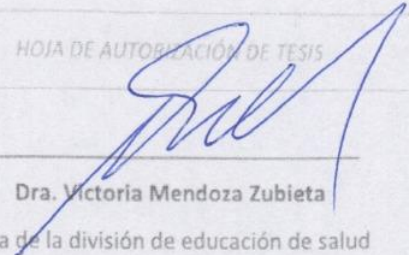
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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).

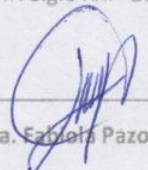
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS


Dra. Victoria Mendoza Zubieta

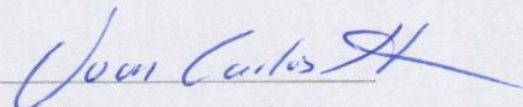
Jefa de la división de educación de salud

UMAE- Especialidades CMN Siglo XXI "Dr. Bernardo Sepúlveda" IMSS


Mtra. Fabiola Pazos Pérez

Tutora y profesora titular de la especialidad de Nefrología

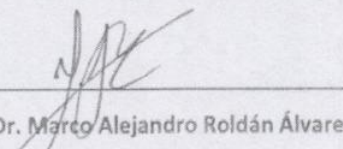
UMAE- Especialidades CMN Siglo XXI "Dr. Bernardo Sepúlveda" IMSS


Dr. Juan Carlos H Hernández Rivera

Nefrólogo Investigador Asociado B

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas

UMAE- Especialidades CMN Siglo XXI "Dr. Bernardo Sepúlveda" IMSS


Dr. Marco Alejandro Roldán Álvarez

Médico Residente del quinto año en la Especialidad de Nefrología

UMAE- Especialidades CMN Siglo XXI "Dr. Bernardo Sepúlveda" IMSS

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"



14 AGO 2023



DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION EN SALUD

Número de registro:



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



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, 08 de mayo de 2023**

Mtra. FABIOLA PAZOS PEREZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Evaluación bioquímica de las alteraciones del metabolismo óseo mineral al año del trasplante en los receptores de trasplante renal donador vivo y donador cadavérico de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI** 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-2023-3601-080

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 reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos porque sobre todo han sido el pilar más importante y mi apoyo incondicional.

A mis amigos y personas que durante estos años han persistido conmigo que me han motivado y me inspiran a dar lo mejor de mí.

A mis maestros que desde el primer día en la especialidad procuraron inculcarme los mejores valores y fortalecer con sus enseñanzas mis habilidades humanas y profesionales.

Al personal de enfermería quienes transmiten sus conocimientos y que a través de ellos pude conectar mejor con mis pacientes.

A mis compañeros residentes del hospital CMN SXXI porque sin ellos esto no hubiera sido increíble.

A todos los pacientes que siempre me dejaron las mejores enseñanzas.

A la Dra. Fabiola Pazos Pérez quien fue el pilar mas importante de mi formación y que para culminar este trayecto logro con cada una de sus propuestas y enseñanzas motivar mi gusto por la investigación en medicina y concluir este trabajo.

DEDICATORIA

A mis padres que siempre me han apoyado incondicionalmente ya que sin ellos esto un hubiese sido posible. A mis hermanos que cuando fue necesario estuvieron ahí para darme los mejores consejos.

A todos los amigos que me he dejado esta bonita trayectoria.

INDICE

1. Resumen.....	6
2. Marco teórico.....	8
3. Justificación.....	14
4. Planteamiento del problema.....	16
5. Objetivo general.....	17
6. Hipótesis.....	18
7. Material y métodos.....	19
8. Aspectos éticos.....	24
9. Recursos, financiamiento y factibilidad.....	25
10. Aspectos de bioseguridad.....	25
11. Cronograma de actividades.....	25
12. Resultados.....	26
13. Discusión	29
14. Conclusiones.....	31
15. Bibliografía.....	32
16. Anexos.....	33
I. Hoja de recolección de datos	33
II. Carta de excepción de consentimiento informado.....	34

Índice de tablas

Tabla 1. Características demográficas de la población.....	26
Tabla 2. Regresión logística para diferencias entre vivo y fallecido.....	27

1. Resumen

Título del protocolo: Evaluación bioquímica de las alteraciones del metabolismo óseo mineral al año del trasplante entre los receptores de trasplante renal donador vivo y donador cadavérico de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Antecedentes:

En aproximadamente 15-50% de los pacientes postrasplante con función renal normal, la normalización de los niveles de calcio, fósforo, calcitriol y hormona paratiroidea (PTH) ocurre después de un año del trasplante; el resto persiste con niveles elevados de PTH, hipercalcemia e hipofosfatemia, lo que afecta de manera directa la función del injerto renal. A pesar de los numerosos factores que impactan la homeostasis óseo mineral post trasplante como son la severidad de la enfermedad ósea preexistente, uso de medicamentos inmunosupresores, la edad, el sexo, diabetes y tiempo en diálisis, la evaluación de estos pacientes aún no está estandarizada; por lo que, tampoco existe un consenso en el tiempo de la evaluación y tipo de manejo recomendado en esta población. Uno de los estudios más grandes realizados en centros de trasplante de estados unidos encontró que existe una diferencia de casi el 11 % de encontrar dichas alteraciones en pacientes receptores de donador fallecido con respecto a los receptores de donador vivo.

Objetivos: El objetivo del estudio es evaluar los cambios en las alteraciones bioquímicas del metabolismo óseo mineral al año posterior al trasplante renal entre los receptores de trasplante renal donador vivo y donador cadavérico de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Material y métodos: Se llevará a cabo un estudio transversal, analítico, retrospectivo, en pacientes trasplantados de donador vivo y fallecido en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido de enero del 2017 a diciembre del 2022.

Diseño del estudio: Transversal.

Universo de trabajo: Pacientes trasplantados renales en los años 2017 a 2022 y con seguimiento de un año en el hospital CMN SXXI.

Características del lugar donde se realizará el estudio: Unidad Médica de Alta Especialidad que cuenta con pacientes de trasplante renal de donadores vivos y fallecidos.

Desenlace primario: Niveles séricos de PTH fósforo, calcio y vitamina D al año del trasplante renal.

Desenlaces secundarios: Evaluar la prevalencia de alteraciones en niveles de PTH, vitamina D, Calcio y fósforo séricos en pacientes receptores de trasplante renal en CMNSXXI .

Recursos e infraestructura: Se cuenta con recursos humanos y materiales para realizar la investigación. Se cuenta con los pacientes que formarán la población de estudio, así como con expedientes clínicos, datos de laboratorios y consultorio médico. Se cuenta con equipo de cómputo, laptop e impresora, así como los softwares indispensables para el análisis de los datos.

Experiencia del grupo: El grupo de médicos especialistas y los investigadores participantes conforman un equipo que posee experiencia en estudios básicos, clínicos, epidemiológicos y estadísticos, así como en la formación de recursos humanos de grado y postgrado.

Tiempo para desarrollarse: 1 semestre: (1 mes autorización del protocolo y 5 meses de captura de información y redacción de resultados).

DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO	Roldan
APELLIDO MATERNO	Alvarez
NOMBRE	Marco Alejandro
TELEFONO	(55)5510087848
UNIVERSIDAD	Universidad Nacional Autónoma de México
FACULDAT O ESCUELA	Facultad de Medicina
CARRERA/ESPECIALIDAD	Nefrología
NO.CUENTA	308274738
CORREO ELECTRONICO	marco.roldan.308274738@gmail.com
DATOS DE LOS TUTORES	
TUTOR PRINCIPAL	Dra. Fabiola Pazos Pérez Nefróloga, Adscrito al servicio de nefrología Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, CP 06720, Ciudad de México. Tel: (55) 5526991941 Correo electrónico: drapazos.nefro@gmail.com
TUTOR METODOLOGICO	Dr. Juan Carlos H Hernández Rivera Nefrólogo, Investigador Asociado B, matricula 99345101 Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, CP 06720, Ciudad de México. Tel: (55) 56276900 ext. 21371 Correo electrónico: juancarloshernandezrivera@hotmail.com
DATOS DE LA TESIS	
TITULO	Evaluación bioquímica de las alteraciones del metabolismo óseo mineral al año del trasplante entre los receptores de trasplante donador vivo y donador cadavérico de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI
NO.DE PÁGINAS	36
AÑO	2023
NUMERO DE REGISTRO	R-2023-3601-080

2. Marco teórico.

2.1 GENERALIDADES DE LOS TRASTORNOS ÓSEO-MINERALES EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

La enfermedad renal crónica (ERC) es definida como la presencia de alteraciones estructurales o funcionales (sedimento, imagen o histología) que persiste más de 3 meses y esta puede presentarse con o sin deterioro de la función renal o un filtrado glomerular (FG) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sin otros signos de enfermedad renal (1).

Dicha patología tiene repercusión clínica en diferentes órganos, incluyendo manifestaciones tanto cutáneas, cardiovasculares, endocrinológicas, neurológicas y no menos importantes óseas y electrolíticas. Es de suma importancia conocer y evaluar la repercusión de esta última sobre el resto de la economía sobre todo por sus repercusiones indirectas sobre la mortalidad a corto y largo plazo, así como en la repercusión sobre la calidad de vida en el paciente con padecimiento renal (2).

Actualmente se debe utilizar el término trastornos del metabolismo óseo-mineral para describir el síndrome clínico al que conlleva la enfermedad renal crónica (3) manifestado como anomalías en el metabolismo óseo y mineral y/o calcificación extra esquelética en el paciente urémico. Estas manifestaciones deben ser evaluadas con alteraciones en los niveles séricos de calcio, fosforo, metabolismo de la vitamina D, niveles séricos de hormona paratiroidea intacta (PTH_i, por sus siglas en inglés), alteraciones del recambio óseo; mineralización, crecimiento lineal, volumen o fuerza esquelética, calcificaciones vasculares u otros tejidos conocidos como tumores pardos.

Se conoce que los trastornos hormonales se presentan desde etapas tan tempranas de la enfermedad renal crónica como con tasas de filtrado glomerular KDIGO II (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, por sus siglas en inglés con tasa de filtrado estimada $60\text{-}89 \text{ ml/min/1.73 m}^3$) (4) en los cuales los niveles plasmáticos de 1,25-dihidroxi-vitamina D activa así como niveles de PTH_i y factor de crecimiento de fibroblastos-23 (FGF-23, por sus siglas en inglés) ya se encuentran alterados. Esta elevación forma parte de la fisiopatología y los cambios a nivel histológicos del tejido óseo encontrados en el paciente con enfermedad renal crónica. Debido a esta elevación de niveles de PTH se recomienda la medición de esta desde etapas tempranas de ERC KDIGO 3a (1).

Esta constante remodelación ósea se encuentra alterada en los pacientes con ERC y generalmente se manifiesta como un balance negativo.

El objetivo del tratamiento de la ERC se centra en mejorar la calidad de vida del paciente así como limitar las complicaciones agudas y crónicas de la misma. Está bien descrito que el trasplante renal es el tratamiento de elección en estos pacientes disminuyendo así la mortalidad de manera significativa (5) sin embargo los cambios óseos que ocurrieron durante la evolución de la ERC pueden impactar negativamente los desenlaces del trasplante no solo por la naturaleza crónica de la enfermedad si no también en parte por el tratamiento utilizado durante el periodo postrasplante como terapia de inmunosupresión de mantenimiento.

2.2 Patogénesis del hiperparatiroidismo secundario en enfermedad renal crónica.

Existe una intrincada relación entre la masa renal, el control electrolítico y los diferentes sistemas autocrinos y paracrinos. Este desbalance produce alteraciones en la homeostasis de calcio y de los niveles de 1,25 hidroxivitamina D con el fin de promover una mayor fosfaturia repercuten en el incremento de FGF 23 como mecanismo de compensación temprano que junto con su interacción con el receptor klotho actúan como un sistema de retroalimentación negativa en la cual también se encuentra presente la PTH para así regular estos niveles de calcio y fosfato. (6)

Los primeros mecanismos de compensación están encaminados a reducir los niveles de fosfatos sin embargo el efecto fosfaturico de FGF-23 se encuentra alterado debido a una disminución en la expresión de Klotho. Esta acción que se encuentra coordinada en fases iniciales es la que explica los niveles en rangos de normalidad en etapas tempranas de la ERC actuando a nivel del túbulo contorneado proximal al inhibir la reabsorción tubular de fosfatos. Sin embargo, también producen disminución de la síntesis de la 1,25 dihidroxivitamina D.(6)

Esta baja conversión de vitamina D inactiva a activa 1,25(OH)₂D₃ (generada por una disminución en de la actividad de la 25-hidroxivitamina D 1^a -hidroxilasa renal) altera la absorción intestinal de calcio con la consiguiente hipocalcemia generando así mismo el efecto más potente para la secreción de PTH. Así mismo existe una respuesta calcémica del hueso a la PTH disminuida lo cual perpetúa la mayor liberación de PTH con la consecuente acumulación de sus fragmentos, osteoprotegerina y expresión alterada de su receptor, así como proliferación de células paratiroides (7) .

Por último, la alteración en cuanto a los receptores celulares con la disminución de la expresión del receptor sensible a calcio lo cual genera y perpetúa la poca regulación y las alteraciones en cuanto a la detección de niveles de calcio conllevando a una mayor producción de PTHi en las células paratiroides. Así mismo se encuentra una reducción de la expresión de los receptores de vitamina D secundaria a la presencia de toxinas urémicas (8) .

Por otro lado la elevación de fosfato condiciona precipitación de calcio en tejidos blandos produciéndose tumores pardos generando eventos de hipocalcemia transitorios que en conjunto con los eventos de hipercalcemia transitorias conducen a un incremento de los niveles de PTHi . (9)

Estas alteraciones son parte del panorama tan amplio de alteraciones que se encuentran en los pacientes ya conocidos con enfermedad renal. Se conoce que el tratamiento debería iniciar desde etapas tempranas de la ERC con el fin de prevenir dichas alteraciones sin embargo la prevalencia de la enfermedad en nuestra población está poco descrita, así mismo los tratamientos enfocados en la corrección del mismo son limitados en nuestro medio y por ello al llegar a etapas pre-trasplante se identifican dichos niveles de PTH en rangos muy por encima de las metas normadas por KDIGO (9).

2.3 Alteraciones óseo-minerales en el trasplante renal.

De manera general, es fácil predecir que la gran mayoría de los pacientes trasplantados presentan diversos grados de trastornos óseos condicionados por la ERC. De estos el más encontrado en hallazgos de biopsias de hueso es la enfermedad ósea de bajo recambio la cual se caracteriza por cambios en cuanto a la reducción del volumen óseo y la mineralización paralelamente a una disminución en la formación de hueso. Así mismo se caracteriza por menor presencia de material osteoide acompañado de una disminución de osteoblastos. Las alteraciones bioquímicas son menos evidentes manifestándose con niveles normales o bajos de PTHi, fosfatasa alcalina baja, calcio elevado y niveles variables de $1,25(OH)_2D$ (9).

La enfermedad ósea de bajo recambio ocurre con más frecuencia después del trasplante de riñón, según los estudios de biopsia ósea el riesgo de fractura es alto en pacientes trasplantados tanto de donante vivo como fallecido aumentando desde 3.6 hasta 3.8 (6) veces el riesgo de presentarla y sobre todo durante el primer año del postrasplante igualándose este riesgo hasta casi después del año con los paciente no trasplantados .

Estas alteraciones en el calcio, fósforo, magnesio así como los biomarcadores del metabolismo óseo como la PTHi , fosfatasa alcalina, vitamina D y FGF-23 son las que más impacto han presentado en el postrasplante (9)

Rojas E y colaboradores encontraron en sus estudios que en 20 pacientes analizados que fueron trasplantados y que posteriormente se sometieron a biopsia de hueso evidenciaron que la superficie de reabsorción del osteoide y la superficie de osteoclastos estaban por encima del rango normal antes del trasplante y permanecieron así aproximadamente 35 días después del trasplante pero que la superficie de osteoide y osteoblastos disminuyeron significativamente dentro de los 35 días posteriores al trasplante . También hubo inhibición de la formación y mineralización ósea, así como de la apoptosis, lo cual correlacionó con la dosis de glucocorticoides administrados con lo cual sugieren que la osteoclastogénesis se encuentra alterada así como la apoptosis temprana de los osteoblastos lo cual incrementa el riesgo de osteoporosis posterior al trasplante. Desde los años 2000s se encuentran como potenciales mecanismos implicados la hipofosfatemia postrasplante, el uso de glucocorticoides y la enfermedad ósea preexistente. (8)

Existen diversos métodos para la medición del volumen óseo, la histomorfometría ósea se considera el estándar de oro sin embargo esta suele ser muy invasiva es por eso que la realización de absorciometría dual de rayos X que aunque está bien descrito que no correlaciona con los cambios histológicos probé en gran medida información sobre el estado de salud óseo en el postrasplanteado (10).

2.4 Espectro de alteraciones metabólicas en el postrasplante renal.

2.4.1. Calcio.

Parte del espectro de alteraciones comprende la persistencia de PTHi elevada lo cual correlaciona con niveles alterados de calcio con un patrón bifásico en el cual inicialmente cursan con hipocalcemia seguida de niveles anormalmente elevados de calcio presentes hasta en el 60% de los pacientes. Se define como elevación de más de 12 mg/dl lo cual puede condicionar incremento en la formación de microcalcificaciones intersticiales en el injerto y con ello impactar en la supervivencia del mismo así como incremento de la muerte prematura en los que la poseen (11).

Algunas herramientas disponibles para estimar el aumento de este catión es el cálculo de la reabsorción tubular de calcio misma que se ve influenciada por la acción de la PTH. Así mismo existe un aumento en los niveles séricos de calcitriol a causa de su mayor producción en el injerto con lo cual la reabsorción intestinal de calcio también se encuentra incrementada (11).

2.4.2. Fósforo.

La presencia de hipofosfatemia (menor de 2.5 mg/dl se encuentra más frecuentemente en el periodo postrasplante descrito hasta en el casi 90% de los pacientes. Esto se explica secundario a la disminución de la reabsorción de fósforo en el TCP lo cual es causa de los niveles que aún se encuentran persistentemente elevados de PTHi y sobre todo el FGF-23. Esta hipofosfatemia también se encuentra en relación con el uso de inhibidores de calcineurina y actualmente se conoce que es independiente de los niveles de PTHi. La hipofosfatemia se ha asociado a una disminución de la formación ósea así como a un retraso en la mineralización (11).

2.4.3 Magnesio.

La hipomagnesemia se encuentra dentro del espectro de alteraciones minerales en el postrasplante. Esto va en relación con el uso de inhibidores de calcineurina lo cual provoca disminución de la reabsorción de magnesio generando hipermagnesiuria. Existen diversos estudios que han descrito una posible asociación sobre la aparición de diabetes de reciente inicio postrasplante así mismo como tiene efecto sobre la disminución de la función del injerto (11).

2.4.4 PTH

La reducción de los niveles de PTH suele suceder durante los primeros 3-6 meses rápidamente (más del 50%) postrasplante secundario a una disminución de las glándulas paratiroides. Sin embargo, aproximadamente del 25-30 % de los receptores presentan niveles persistentemente altos incluso al año del trasplante (12) lo cual puede ser resultado de una hiperplasia glandular monoclonal (hiperparatiroidismo terciario). Este mismo exceso de PTH conduce a un aumento en la resorción ósea de calcio que a su vez provoca elevación de fosfatasa alcalina.

Si bien no existen criterios unificados para definir al hiperparatiroidismo secundario persistente posterior al trasplante se toma como criterio la elevación al doble de los valores normales de PTHi > 130 pg/mL .

Los factores de riesgo que contribuyen a la misma son la presencia de función renal residual pretrasplante disminuida, niveles bajos de 1,25 (OH)²-vitamina D y 25 (OH) vitamina D (12).

2.5. Efectos de la terapia de mantenimiento en el injerto.

Como se refirió anteriormente, la terapéutica utilizada como mantenimiento (definida como inmunosupresión a largo plazo después de la terapia de inducción inicial) que consta de varios fármacos incluidos los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus, ciclosporina) están relacionados con incremento en el riesgo de osteoporosis, los esteroides puede provocar tanto osteoporosis como diversos grados de osteonecrosis. Los inhibidores del blanco de la rapamicina como sirolimus y everolimus se ha descrito que influyen en la proliferación y diferenciación de osteoblastos o en la disminución de la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Es por ello que existen diversas intervenciones tanto diagnósticas como terapéuticas farmacológicas seleccionadas para el tratamiento de dichas patologías en pacientes trasplantados y la tendencia actual a terapias de mantenimiento con destete de esteroides de manera temprana (13).

2.5.1 Corticoesteroides

Existe durante los primeros meses una pérdida ósea localizada en el hueso esponjoso. Esto es secundario a los efectos directos sobre la absorción de calcio a nivel intestinal, disminución de la producción del factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1) , disminución de la sensibilidad a la PTH, aumento del receptor activador del ligando NF-kappa beta RANKL y aumento de la osteoclastogénesis. Los esteroides se relacionan directamente con una inhibición en la diferenciación osteoblástica así mismo favorecen la apoptosis tanto de osteocitos, así como de osteoblastos. Se asocian a una disminución en la absorción intestinal de calcio y conducen a hipogonadismo (14).

2.5.2 Anticalcineurínicos: Correlacionan con la presencia de osteoporosis y enfermedad ósea de alto recambio.

2.5.3 Otros inmunosupresores: El uso de micofenolato de mofetil así como la azatioprina se ha encontrado como factores que presentan efectos deletéreos sobre el volumen óseo, así mismo los inhibidores m tor se encuentran en relación a la interferencia en la proliferación y diferenciación a nivel osteoblástica.

2.6. Impacto en de las alteraciones minerales óseas en en el trasplante.

La excreción fraccional elevada de fosfato, el calcio persistentemente elevado y el hiperparatiroidismo severo son factores que predisponen a la nefrocalcinosis microscópica después del trasplante y ello alterar la sobrevida del injerto renal (15).

Las fracturas en el postrasplante son solo uno de los eventos más relacionados encontrándose prevalencias hasta en el 20% de los casos. El riesgo de fracturas se encuentra elevado hasta cuatro veces en los pacientes

trasplantados y sobre todo en los primeros 3-6 meses del trasplante. Los sitios donde más se producen dichas fracturas son cadera y extremidades inferiores seguido de fracturas vertebrales. Algunos factores que incrementan su presentación son la DM, sexo femenino, edad mayor a de 65 años, mayor tiempo en diálisis, presencia de fracturas previas al trasplante, consumo de esteroides previo al trasplante, hipofosfatemia y PTHi elevada.

2.7 Tratamiento

Existen diferentes líneas de tratamiento, desde la supresión de esteroides desde etapas tempranas del trasplante hasta uso de bisfosfonatos con el objetivo de prevenir mayor pérdida de masa ósea. El objetivo del uso de estas terapias está encaminado a mejorar la densidad mineral ósea y con ello prevenir el riesgo de fracturas.

El tratamiento con análogos de la vitamina D (calcitriol o alfa-calcidol) se han correlacionado con mejoría en la preservación de la estructura ósea mineral a nivel de la columna lumbar así mismo con aumento en cuanto a la densidad mineral en nivel de radio y cuello femoral según estudios realizados por Josephson (16). El uso de esta terapéutica podría instaurarse en los casos en los que no existen niveles elevados de calcio sérico.

Antirresortivos como los bifosfonatos han demostrado ser eficaces y seguros en el periodo postrasplante como medida para prevenir la pérdida ósea sin embargo se aconseja la realización de biopsia de hueso previo a iniciar su administración con el fin de descartar enfermedad de bajo recambio. Así mismo su uso aún se encuentra en discusión y no se recomienda una medida universal.

Denosumab también se encuentra descrito como parte del arsenal terapéutico con el fin de inhibir la actividad osteoclástica, salvo las consideraciones con respecto al riesgo de hipocalcemia y elevación transitoria de PTHi se ha encontrado que induce un efecto positivo sobre la densidad mineral ósea potente.

Como parte del tratamiento, en casos de refractariedad se considera la paratiroidectomía como alternativa lográndose así la corrección de la hipercalcemia y mejora en la densidad mineral ósea en el postrasplante. Dicho tratamiento es parte de la terapéutica empleada en los casos de hiperparatiroidismo severo. Parte de ello radica en la incapacidad de acceso a tratamiento de primera línea secundario al alto coste de este. Así mismo este tratamiento implica la administración de dosis altas de suplementos de calcio, así como vitamina D para lograr alcanzar los rangos de normocalcemia. Dentro de las opciones quirúrgicas se encuentran la resección total con autotrasplante, paratiroidectomía subtotal, paratiroidectomía total y paratiroidectomía selectiva(17). En nuestro medio la paratiroidectomía subtotal es la técnica más empleada y algunos autores la relacionan con la que menor tasa de complicaciones tiene.

Myles Wolf y colaboradores han encontrado en una cohorte de 246 pacientes que existe una diferencia en la prevalencia de niveles de PTHi en rangos superiores a 300 ng/ml entre los receptores de donador fallecido vs vivo encontrándose en 67.4% vs 32.1 % de la población incluida en el estudio.

3. Justificación.

Nuestra población se considera a nivel mundial una de las que más prevalencia de enfermedades metabólicas padece, estas condicionan alteraciones en el parénquima renal que conduce invariablemente a enfermedad renal crónica. Esto aunado a los patrones alimentarios y el bajo acceso a terapias sustitutivas renales con las dosis suficientes desencadenan una alta prevalencia de alteraciones del metabolismo óseo mineral.

Actualmente no existen estadísticas que orienten sobre la prevalencia del hiperparatiroidismo secundario y terciario, así como las diferencias entre los receptores de donador vivo o fallecido.

Existen cohortes que se han centrado en describir la prevalencia de las alteraciones previas y posteriores al trasplante de 246 pacientes obtenidos de 12 centros en Estados Unidos divididos entre grupos con niveles de PTHi pretrasplante definida como baja con niveles de 65 pg/ml a menos de 300 pg/ml y PTHi alta con mas de 300 pg/ml encontrándose que de los 246 pacientes incluidos en el estudio 155 correspondían a donante fallecido y 91 a donador vivo de los cuales aquellos con mayor prevalencia de niveles altos correspondían a donantes fallecidos. De esta división la presencia de niveles elevados de PTHi sucedió con mayor frecuencia en aquellos receptores de donador fallecido (67.9 vs 32.1%). Si bien no se encontró relación con incremento en el riesgo de persistencia de niveles elevados a los 12 meses si se ha visto una tendencia a niveles mayores en este tipo de receptores (16).

Los pacientes que suelen recibir trasplante de riñón tanto de vivo o cadavérico fueron incluidos previamente en un programa de análisis para descartar potenciales comorbilidades que puedan alterar la sobrevida del paciente y del injerto, es por ello que una vez realizado el trasplante no solo se debe prestar atención en la vigilancia de la función renal y el ajuste de la inmunosupresión sino que también se deben medir de cerca los niveles de electrolitos, PTHi y vitamina D con el fin de establecer terapéuticas oportunas que mejoren la calidad de vida y disminuyan los riesgos de fracturas en los receptores de trasplante renal.

Al momento existe evidencia de una mayor prevalencia en cuanto a los niveles elevados de PTH entre los receptores de donador vivo vs fallecido de casi el 11% con respecto a lo referido por el grupo de estudio del Dr. Myles Wolf, sin embargo, en nuestro medio faltan estudios que respalden dicha premisa y aporten más evidencia sobre la relación entre dichos grupos (16).

	Total (n = 246)	Low PTH >65 to 300 pg/mL (n = 112)	High PTH >300 pg/mL (n = 134)
Age: mean ± SD, y	52.8 ± 13.4	54.3 ± 14.0	51.6 ± 12.8
Male sex, n (%)	163 (66.3)	69 (61.6)	94 (70.1)
Race, n (%)			
Black or African American	99 (40.2)	35 (31.3)	64 (47.8)
White or Caucasian	96 (39.0)	51 (45.5)	45 (33.6)
Hispanic or Latino	38 (15.4)	21 (18.8)	17 (12.7)
Other	13 (5.2)	5 (4.5)	8 (5.8)
Duration of dialysis, mean ± SD	3.5 ± 2.9	3.1 ± 2.7	3.8 ± 3.1
Duration of dialysis: n (%), y			
<1	43 (17.5)	29 (25.9)	14 (10.4)
≥1 to < 2	45 (18.3)	15 (13.4)	30 (22.4)
≥2 to < 5	104 (42.3)	45 (40.2)	59 (44.0)
≥5 to < 10	41 (16.7)	18 (16.1)	23 (17.2)
≥10	13 (5.3)	5 (4.5)	8 (6.0)
No past kidney transplant, n (%)	220 (89.4)	98 (87.5)	122 (91.0)
Cause of end-stage renal disease, n (%)			
Diabetes	64 (26.0)	32 (28.6)	32 (23.9)
Hypertension	61 (24.8)	20 (17.9)	41 (30.6)
Glomerulonephritis	16 (6.5)	9 (8.0)	7 (5.2)
Cystic kidney disease	24 (9.8)	7 (6.3)	17 (12.7)
Other	81 (32.9)	44 (39.3)	37 (27.6)
Donor type, n (%)			
Deceased	155 (63.0)	64 (57.1)	91 (67.9)
Living	91 (37.0)	48 (42.9)	43 (32.1)
Pretransplant cinacalcet usage	89 (36.2)	31 (27.7)	58 (43.3)

Características demográficas entre los receptores de injerto renal con respecto a los niveles de PTH.

4. Planteamiento del problema.

En nuestro medio existe una alta prevalencia de alteraciones en niveles de PTHi y Vitamina D en pacientes con ERC sin embargo el tratamiento disponible para la corrección de este es limitado llevándose a cabo el trasplante de injerto renal con niveles elevados de marcadores bioquímicos del sistema óseo y mineral. Estas alteraciones ya se han descrito que mejoran en el periodo postrasplante sin embargo no existe evidencia entre la mejoría de estas alteraciones en los receptores de trasplante renal donador vivo vs cadavérico, ni protocolos bien establecidos para su análisis por lo que ante el gran impacto de la patología deben establecerse estadísticas en nuestro medio así como seguimiento seriado de dichos marcadores bioquímicos por lo que se realiza la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el comportamiento de los niveles de PTHi, vitamina D, calcio y fósforo al año del trasplante de donador vivo y fallecido en pacientes de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo 2017-2022?

5. Objetivo general

Evaluar el comportamiento de los niveles de PTHi, vitamina D, calcio y fósforo al año del trasplante de donador vivo y fallecido en pacientes de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo 2017-2022

Objetivos particulares

- Evaluar la prevalencia de los trastornos del sistema óseo-mineral en pacientes con protocolo de trasplante de donador vivo y fallecido al momento del trasplante renal UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo 2017 a 2022.

6. Hipótesis

Existe una diferencia en el metabolismo óseo mineral al momento del trasplante entre los receptores de trasplante renal donador vivo y cadavérico de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo de 5 años.

El 50% de los pacientes que reciben TRDV tiene algún trastorno óseo mineral y más del 25% de los receptores de donador cadavérico tiene trastorno óseo mineral al año del trasplante.

Existe una diferencia de más del 10 % en la prevalencia de niveles elevados de PTHi de los receptores de trasplante renal de los receptores de donante fallecido con respecto a los de donador vivo.

Hipótesis de trabajo:

Los niveles de PTHi, Vitamina D, Calcio y fósforo presentan una corrección a rangos de normalidad al año del trasplante. Los diversos fármacos utilizados durante el periodo postrasplante impactan de manera negativa en el estado de densidad ósea.

7. Material y métodos

Diseño del estudio:

- Por el tipo de investigación: clínica
- Por el objetivo general: analítico
- Por la naturaleza del estudio: transversal
- Por la direccionalidad del estudio: retrospectivo
- Por la captación de la información: retroprolectivo
- Por la medición del fenómeno en el tiempo: longitudinal
- Por el control de la maniobra hecha por los investigadores: observacional
- Por la sistematización de la investigación: cerrado
- Por la existencia de contrastes entre grupos o condiciones: comparativo
- Por el número de unidades médicas participantes: unicéntrico

Universo de trabajo: Al ser una cohorte se revisará el registro de los trasplantes renales realizados a partir del 01 de enero de 2017 de la unidad de trasplante H. Especialidades CMNSXXI hasta diciembre del 2022.

Características del lugar donde se realizará el estudio: Servicio de Nefrología y Unidad de Trasplante Renal del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Área de influencia: Delegación Sur de la Ciudad de México, Morelos, Guerrero, Chiapas, Querétaro.

Grupo de estudio: Todos los pacientes que recibieron trasplante renal donador vivo o cadavérico a partir del 01 de enero de 2017 a diciembre 2022.

Desenlaces primarios: Comparación de la corrección de los niveles de PTHi, fósforo, vitamina D, al año del trasplante renal

Desenlaces secundarios: incremento de riesgo con uso de inmunosupresión a base de corticosteroides, riesgo de fractura.

Criterios de selección:

- Criterios de inclusión:
 - Edad mayor de 18 años.
 - Receptores de donante vivo en el periodo establecido.
 - Receptores de donante fallecido en el periodo establecido.
 - Género indistinto.
 - Pacientes que cuenten con PTHi basal previo al trasplante renal.
- Criterios de exclusión:
 - Cursar con rechazo agudo o crónico del injerto renal.

- Pacientes que no cuenten con estudios de laboratorio al año de trasplante renal.
- Criterios de eliminación
 - Pacientes que hayan fallecido antes del periodo de recolección de datos

Variables de Estudio:

- Variables dependientes: Niveles de PTHi, calcio sérico, fósforo sérico, magnesio sérico, tratamiento de inmunosupresión y dosis.
- Variables independientes: donación vivo o donación cadavérica
- Variables de confusión: Tipo de terapia de reemplazo renal, tiempo en diálisis, previo al trasplante, Edad, sexo.

Cuadro de definición de variables:

Variables dependientes	Unidades de Medición	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Hormona paratiroidea	Pg/ml	Continua	Péptido hormonal secretado por las células principales de la glándula paratiroidea.		Cuantitativa
Variables independientes	Unidades de Medición	Escala de medición			
Edad	Años	años	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Tiempo en años de la persona trasplantada en adultos (mayores de 18 años)	Cuantitativa
Sexo		Masculino Femenino	Condición orgánica que distingue las características fenotípicas genéticas XX y XY.	Conjunto de manifestaciones fenotípicas.	Cualitativa nominal dicotómica.
Trasplante renal		Vivo relacionado Vivo no relacionado Fallecido	Injerto renal recibido por un paciente con enfermedad renal crónica. Vivo relacionado : Injerto donado por familiar o persona		Cualitativa

			relacionada genéticamente. Vivo no relacionado; injerto donado por persona no emparentada genéticamente. Donador fallecido: Injerto obtenido de donación de paciente con muerte encefálica.		
Temporalidad en terapia de sustitución renal	Meses	Meses	Tiempo transcurrido desde el inicio de la terapia de reemplazo renal	Tiempo transcurrido desde el inicio de la terapia de reemplazo renal	Cuantitativa
Potasio	mEq/L	Normal : 3.5-5-2mEq/L Hipokalemia: < 3.5 mEq/L Hiperkalemia > 5.2 meq/L	Electrolito predominio intracelular localizado en el ser humano	Cantidad de potasio en mg/dL a nivel sanguíneo	Cuantitativa
Fósforo	mEq/dL	0 a 20	Elemento químico que se localiza en el ser humano	Cantidad de fósforo en mEq/dL a nivel sanguíneo	Cuantitativa
Calcio	mEq/dL	0 a 15	Elemento químico que se localiza en el ser humano	Cantidad de calcio en mEq/dL a nivel sanguíneo	Cuantitativa
Calcio ionizado	mmol/L	0.9-1.2 mmol/L	Calcio libre, el cual no está unido a proteínas.	Esta forma es biológicamente activa y regula la liberación de PTH	Cuantitativa
PTH	Pg/ml	Niveles encima de 60 pg/mL se consideran elevados. 60-300 pg/ml discretamente elevados. Mas de 300 pg/mL muy elevados.	Hormona peptídica secretada por la glándula paratiroidea que interviene en la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo	Hormona paratiroidea reguladora del metabolismo calcio-fósforo, en ERC se espera un valor 1 - 9 veces arriba del límite superior normal	Cuantitativa
Vitamina D	ng/mL	30-50 ng/ml : Suficiencia 20.30 ng/ml :	Se obtiene mediante la modificación de la estructura química de esteroides los	Cantidad de calcidiol en ng/ml a nivel sanguíneo.	Cuantitativa

		Insuficiencia < 20 ng/ml Deficiencia	naturales, mediante introducción de dobles enlaces, grupos OH,CH3, Fl. Así se incrementa la potencia, disminuye la actividad mineralocorticoid e y mejora la glucocorticoide		
--	--	--	--	--	--

Descripción operativa del estudio:

Los pacientes serán seleccionados de la lista de trasplantados renales de donador tanto vivo como fallecido en el periodo comprendido de enero del 2017 a diciembre del 2022. Se tomarán de los expedientes médicos las variables demográficas de la población a estudiar cómo son edad, sexo, IMC, tratamiento inmunosupresor empleado y tiempo en diálisis. Del registro de laboratorios se tomarán los valores de las variables calcio, fósforo, PTH, vitamina D. Los datos serán recopilados en la hoja de registro y se vaciarán en hoja de Excel para su posterior análisis.

Análisis estadístico:

Se empleará estadística descriptiva para los datos generales de la población en estudio y las características clínicas y sociodemográficas recabadas. Para determinar la normalidad en las variables se realizará prueba de Kolmogorov-Smirnov en los grupos con más de 50 observaciones por variable y Shapiro-Wilk en aquellos con menos de 50. Las variables cuantitativas con distribución normal se reportarán en media y desviación estándar (\pm), mientras que las variables cuantitativas con libre distribución se reportarán en mediana y rango intercuartílico 25-75 (RIC 25-75). Las variables categóricas se describirán en frecuencias y porcentajes.

Del mismo modo se empleará estadística inferencial, con análisis univariados (comparación de grupos), donde un grupo serán aquellos pacientes de donante vivo en el contraste con aquellos pacientes de donante fallecido, se utilizará la prueba t de Student para analizar la diferencia de medias, para las medianas se utilizará la U de Mann Whitney, y la prueba exacta de Fisher o la prueba χ^2 de Pearson para las variables cualitativas según corresponda.

En los análisis de factores de riesgo, se analizará la diferencia en los niveles de las variables analizadas entre los pacientes trasplantados renales con el modelo de regresión logística, para la obtención de la razón de momios (RM). Se incluirán en el modelo de forma dicotómica: cumplimiento de metas bioquímicas (si o no), tiempo de terapia de remplazo renal previo. Anualmente: creatinina, fosforo, hormona paratiroidea, calcio, vitamina D.

Para todos los análisis estadísticos descritos se considerará con un nivel de significancia estadística a una “p” menor de 0.05.

Tamaño de muestra: Se realiza muestra a conveniencia decidiéndose captar a todos los pacientes trasplantados en el periodo de tiempo analizado.

8. Aspectos éticos:

Este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptados por la 18ª. Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia de junio de 1964 enmendada por la 29ª. Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón de octubre; 35ª. Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia de octubre de 1983; 41ª. Asamblea Médica Mundial de Hong Kong de septiembre de 1989; 48ª. Asamblea General Somerset West, Sudáfrica de octubre de 1996 y la 52ª. Asamblea General de Edimburgo, Escocia de octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004 y Helsinki 2008 y su última enmienda 64ª Asamblea General en Fortaleza Brasil en octubre de 2013. Y de acuerdo a lo normado en la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, en su artículo 17, clasificándose como una Investigación el presente trabajo se considera una investigación sin riesgo, al ser un estudio que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Esta investigación, en todas sus etapas, está basada en los principios éticos del Informe Belmont de 1979, ya que se basa en mantener el respeto a su autonomía, confidencialidad y beneficencia, donde se asegura que durante el proceso de la investigación se evitará el daño, y se buscará intencionadamente un máximo beneficio y se procurará justicia bajo igualdad y sus necesidades individuales. La base de datos que concentrará la información personal de los pacientes, así como su información de contacto en una única copia resguardada por los investigadores y manejada con estricta confidencialidad. Ningún producto de la investigación expondrá la identidad de los individuos partícipes y estos solo serán utilizados para fines académicos y de investigación, en concordancia con lo establecido por la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados.

Los potenciales participantes se seleccionarán aleatoriamente, con equidad y justicia, donde no existirá ningún tipo de discriminación, ya sea por condiciones físicas, sociales, políticas, religiosas, género, preferencias sexuales, etc. Asimismo, los investigadores declaran no poseer conflictos de intereses con los resultados del estudio.

Con respecto al ARTÍCULO 17.- Nuestra investigacion se considera investigación sin riesgo basado en la búsqueda retrospectiva asi como ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaran en el estudio

9. Recursos, financiamiento y factibilidad:

Humanos

- Dr. Marco Alejandro Roldan Alvarez
- Dra. Fabiola Pazos Perez
- Dr. Juan Carlos Hernández Rivera

Físicos: Se cuenta con computadora, programa estadístico y material de oficina en la unidad reguladora.

Financieros: La Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas cuenta con el equipo necesario para la captura electrónica de la información y el personal entrenado para hacerlo. Por otra parte, la infraestructura disponible tanto en recursos técnicos como de personal con experiencia hace factible el estudio. El proyecto está en espera de ajustes finales para presentar en la CNI y ya con su dictamen, la obtención de recursos financieros.

10. Aspectos de bioseguridad

Al ser estudio observacional en busca de factores de riesgo no amerita

11. Cronograma de actividades:

Actividad	1er mes.	2do mes.	3er mes	4to -5to mes
Meses	Febrero a marzo	Marzo a abril	Abril a mayo	Mayo a julio
Realización del protocolo				
Presentación a CLIS				
Recolección de datos				
Análisis de resultados				
Discusión de resultados				
Realización del informe final				
Escritura de tesis				
Envío a publicación				

12. Resultados.

Tabla 1. características demográficas de la población.	
Edad (Años)	32 (17-59)
Sexo (Mujer)	278 (40%)
Sexo (Hombre)	417 (60%)
Donante fallecido	315 (45%)
Donante vivo	380(55%)
Fosforo pretrasplante (mg/dL)	6.1 ± 2.3
Calcio pretrasplante (mg/dL)	9 ± 1.18
Vit. D pretrasplante (ng/mL)	15 (4.3-47.9)
PTH pretrasplante (pg/mL)	282 (2.5-5000)
Calcio postrasplante (mg/dL)	9.9 ± 0.99
Fosforo Postrasplante (mg/dL)	3.3 ± 0.75
Vit.D postrasplante (ng/mL)	28.3 ± 10.8
PTH postrasplante (pg/ml)	44.8 (4-1800)
Creatinina postrasplante (mg/dL)	1.27 (0.76-10.1)

De los 695 pacientes analizados 315 (45%) recibieron trasplante renal de donador fallecido y 380 (55%) recibieron trasplante renal de donador vivo. El 60 % (n=417) de los trasplantados eran hombres. La mediana de edad fue de 32 años con un mínimo de 17 y máximo de 59 años. El 60% de la población analizada fueron hombres (n=417) y el 40% mujeres (n=278).

Los niveles de fosforo y calcio séricos previos al trasplante renal fueron 6.1 ± 2.3 mg /dL y 9 ± 1.18 mg/dl respectivamente. Al año del trasplante los niveles fosforo tuvieron una reducción con una

mediana 3.3 meq/L y los niveles de fosforo continuaron con comportamiento similar con una mediana de 9.9 mg/dL.

La mediana de Vitamina D y PTH fueron de 15 (4.3-47.9) ng /ml y 282 (2.5- 5000) pg/ml respectivamente previos al trasplante y al año tuvieron una mediana de 28.3 y 44.8 pg/ml. La mediana de creatinina fue de 1.27 mg/dl al año del trasplante.

Tabla 2. Regresión logística para diferencias entre vivo y fallecido

	Donante fallecido (n=315)	Donante vivo (n=380)	P
Edad*	32 .5 (12-36)	31(19-57)	0.0001
Sexo (Mujer)	124 (17.8 %)	154 (22.2%)	0.816 [£]
Sexo (Hombre)	191 (27.5%)	226(32.5%)	
Fosforo	5.6 ± 2	6.8 ± 2.8	0.23¥
Calcio	9.1 ± 1.1	8.84 ± 1.2	0.0001
Vit. D	14.6 (10.9-32.7)	15 (9.2-27.6)	0.462
PTH	318.15 (656.8- 1970.4)	252 (314-942)	0.756
Calcio	10.1 ± 1	9.7 ± 8.83	0.0001
Fosforo	3.3 ± 0.76	3.4 ± 0.74	0.15
Vit.D	27.7 ± 11.3	29.3 ± 10	0.81
PTH	49.2 (40-120)	39.7 (24-72)	0.016
Creatinina	1.2 (0.49-1.4)	1.3 (0.34-1.02)	0.001

En el análisis entre los grupos de donante fallecido contra el donante vivo la edad promedio de receptores de donador vivo y fallecido fue de 32.5 y 31 años respectivamente. 191 pacientes (27.5 %) en el grupo de donante fallecido eran mujeres y 124 eran hombres (17.8 %). En el grupo de donante vivo 226 (32.5%) eran mujeres y 154 (22.2%) eran hombres. No se encontraron diferencias significativas entre los receptores con respecto al sexo con una p de 0.816.

No se encontraron variaciones estadísticamente significativas entre los niveles de fósforo pretrasplante de los receptores de donante vivo y donante fallecido con promedios de 5.9 mg/dL y 5.3 mg/dL. Hubo una reducción de niveles de fósforo en los dos grupos de pacientes al año del trasplante con niveles de 3.3 y 3.4 mEq/dL entre los receptores de donante fallecido y donante vivo respectivamente.

Los niveles de vitamina D tuvieron una mediana previamente al trasplante de 14.6 pg/ml (10.9- 32.7 pg/ml) para el grupo de donante fallecido y 15 pg/ml (9.2-27.6) para el grupo de donante vivo. Al año del trasplante se encontró una media en los niveles de los receptores de donante fallecido de 27.7 (DE \pm 11.3) y de 29.3 (DE \pm 10) en el de los receptores de donante vivo. Esta variable no presentó una asociación estadísticamente significativa con una p de 0.462 y 0.81 previo al trasplante y 1 año posttrasplante respectivamente.

Los niveles de calcio previo al trasplante fueron más altos en el grupo de receptores de donante fallecido en 9.1 mEq/L ((DE \pm 1.1) en comparación a 8.84 mEq/L (\pm 1.2) en el grupo de los receptores de donante vivo mostrando una diferencia estadísticamente significativa con una p=0.0001 . Al año del trasplante se encontraron que los niveles de calcio continuaron siendo superiores en los receptores de donante fallecido con una media de 10.1 mg/dL (DE \pm 1) en comparación de 9.7 mg/dL (\pm 8.83) .

Con respecto a los niveles de PTH previo al trasplante no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los receptores de donante fallecido en comparación a los de donante vivo con una mediana de 318.15 ng/ml y 252 ng/ml respectivamente sin embargo al realizar el análisis estadístico no encontramos diferencias significativas entre los grupos (p= 0.756).

Al año del trasplante encontramos que no existieron diferencias entre los grupos con respecto a los niveles de PTH con una mediana de 49.2 pg/ml (40-120 pg/ml) en el grupo de receptores de donante fallecido y 39.7pg/ml (24-72 pg/ml) en el grupo de donante vivo (p= 0.016). Así mismo de los 269 pacientes que tenían medición de niveles de PTH al año, 32 % (87 pacientes) mantenían niveles de PTH por arriba de 65 pg/ml.

Con respecto a la diferencia de los niveles de encontramos una diferencia del 7 % en la prevalencia de niveles elevados de PTHi de los receptores de trasplante renal de los receptores de donante fallecido con respecto a los de donador vivo.

Posterior al trasplante renal 7 pacientes (1%) que recibieron trasplante renal de donador fallecido y 15 pacientes (2.2%) que recibieron trasplante renal de donador vivo tuvieron que ser paratiroidectomizados por elevación persistente de calcio sérico al año del trasplante compatibles con hiperparatiroidismo terciario pese a encontrarse con mejoría de los niveles de PTH con respecto al ingreso.

Los niveles de creatinina al año del trasplante tuvimos una media en 1.2 mg/dl (0.49-1.4) y 1.3 mg/dL (0.34-1.02) en los receptores de donante fallecido en comparación a los de donante vivo concluyéndose sin diferencias entre ambos grupos.

13. Discusión:

Se han realizado estudios en pacientes trasplantados que han buscado describir el comportamiento de los niveles de PTHi en el postrasplante. En nuestro centro existen incluso antecedentes que demuestran la persistencia de niveles por encima de 65 ng/mL en un 26% sin embargo a la fecha no hay publicaciones que comparen esta prevalencia previa al trasplante y su persistencia al año diferenciando entre pacientes receptores de donante fallecido y vivo.

En una cohorte realizada a nivel multicéntrico en Noruega, describen que niveles de PTHi por encima de 40 ng/ml se encontraron en el 45% de su población al año (162 pacientes de una n=360) sin embargo no se especifica el por qué se usó como punto de corte para considerar este como persistencia de hiperparatiroidismo. Haciendo una comparativa con nuestros resultados, la mediana de PTHi se encontró en 44.8 ng/ml al año del trasplante sin encontrarse diferencias entre el grupo de donante fallecido en comparación al vivo con lo que 91 pacientes de los 269 que contaron con niveles de PTHi al año se encontraron por encima de 40 ng/ml.

En el grupo de estudio de Wolf et,al describen una prevalencia de niveles de PTHi a los 12 meses por encima de 65 pg/ml del 86.2 % de su población analizada sin embargo este porcentaje se redujo al implementar como punto de corte niveles de PTHi superiores a 130 pg/ml sin embargo tampoco definen el por qué en el cambio del punto de corte con respecto a los niveles de PTH.

En nuestro análisis encontramos que los niveles de PTHi de los 269 pacientes que contaban con determinación de PTH al año, 32 % (87 pacientes) mantenían niveles de PTH por arriba de 65 pg/ml. Decidimos utilizar este punto de corte niveles por encima de este según lo reportado en guía KDIGO establecido por el grupo suizo en el cual definen como niveles normales de 15-65 pg/mL.

Así mismo en el estudio de Wolf se encontró una prevalencia mayor en los niveles de PTHi por encima de 300 pg/mL entre los receptores de fallecido vs vivo (67 % vs 32.1%) con una diferencia de casi 11% con respecto a los niveles mas bajos de la misma variable. En nuestro estudio esta diferencia fue del 7% concluyéndose que no existe una diferencia importante en la prevalencia con respecto a la persistencia de hiperparatiroidismo en el grupo de donante fallecido vs vivo.

Con respecto a las concentraciones de fosforo previo al trasplante nuestra media fue de 6.1 mg/dL (± 2.3) lo cual ellos reportan niveles mas bajos en su población analizada con una media de 5 mg/dL. Así mismo los niveles de fosfato presentaron un franco descenso hasta un nivel de 3.3 \pm 0.1 mg/dL cuestión que en nuestra población ocurrió el mismo comportamiento con niveles de 3.3 mg/dL \pm 0.75. Dicho comportamiento puede encontrarse asociado a un incremento con respecto a la excreción de fosforo a nivel renal secundaria a una mejoría del filtrado glomerular así como la persistencia de niveles incrementados de FGF-23 condicionando una disminución de la reabsorción tubular de fosforo.

Por otro lado, encontramos un comportamiento muy similar de los niveles de 1,25-(OH) D en la cual los niveles en nuestra población en un estado previo al trasplante se encontraban en 15 pg/ml presentando al año una elevación hasta 28.3 pg/ml. Llama la atención también que no encontramos diferencias estadísticamente al realizar el análisis entre los receptores de donante fallecido y vivo. En la población general, los niveles séricos de 25(OH)D entre 20-29.9 ng/ml se consideran insuficientes por lo que pese a presentar mejoría en nuestra población, estos siguen estando por debajo de las metas descritas (18). Otra serie realizada en Alemania por Kerstin Et al describe que en 31 pacientes trasplantados los niveles séricos tuvieron una media de 10.9 ng/ml por lo que nuestros parámetros persisten por encima de ella posiblemente secundario a la latitud geográfica o bien debido a la suplementación activa indicada en nuestros pacientes.

Los niveles de calcio analizados en el grupo de Wolf también tienen un comportamiento hacia el alza incluso presentando hipercalcemia y este comportamiento fue mas frecuente en los pacientes con PTHi superior a 300 pg/ml. La media descrita al año fue de 10.1 mg/dl a diferencia de nuestra media en la que nuestra media fue de 9.9 (± 0.99). Así mismo encontramos que la concentración media de nuestros receptores de donante fallecida fue ligeramente mas alta y tuvo significancia estadística ($p=0.0001$) sin embargo la variación y el impacto clínico no es significativo al comparar dichos niveles de 10.1 mg/dL en el grupo de trasplante fallecido vs 9.7 mg/dl en el grupo de fallecidos. Wolf define como hipercalcemia niveles por encima de 10.2 pg/ml. Es posible que esta

tendencia a niveles elevados de calcio sérico se explique de manera clara por un incremento en la reabsorción renal de calcio inducida por una mejoría en los niveles séricos de vitamina D condicionando un aumento en la reabsorción de calcio a nivel tubular, así como la persistencia incrementada en el recambio óseo generada por niveles elevados de PTH.

Los diversos estudios que describen diferentes grados de persistencia en niveles de marcadores propios de enfermedad mineral ósea son consistentes con nuestros resultados. Lo más descrito es la presencia de hipofosfatemia, hipovitaminosis D y el hiperparatiroidismo terciario condicionando hipercalcemia. Se puede inferir que los receptores de donante vivo tendrían una evaluación más detenida del estado óseo mineral y sus alteraciones recibiendo de manera más precoz y más intensiva tratamiento lográndose mejores controles previos al trasplante de calcio, fosforo, vitamina D y PTH, sin embargo, al realizar el análisis de ambos grupos no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos analizados. Nuestro trabajo es digno de comentar debido a la falta de estudios que analicen estas diferencias.

Cabe mencionar que nuestro estudio cuenta con diferentes limitaciones, la principal fue la pérdida de seguimiento y la falta de datos al año del trasplante contando con 269 determinaciones de los valores analizados al año perdiéndose casi 2/3 de nuestra población total al año. Así mismo, pese a conocer las implicaciones en los niveles de fosforo y vitamina D no contamos con niveles séricos de FGF-23 para evaluar su disminución o persistencia durante el seguimiento. Otra limitación fue no evaluar el tratamiento inmunosupresor que se ha descrito tiene un impacto importante en niveles de vitamina D y PTH.

14. Conclusiones:

Con este estudio concluimos que no existen diferencias entre los receptores de donante vivo en comparación con los de donante fallecido en los niveles de PTHi, calcio y fósforo al año de trasplante renal.

15. Referencias bibliográficas:

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease volume 3 | issue 1 | JANUARY 2013
2. P. Evenepoel, M. Rodriguez, M. Ketteler **Laboratory abnormalities in CKD-MBD: markers, predictors, or mediators of disease?** *Semin Nephrol*, 34 (2014), pp. 151-163
3. M. Ketteler, G.A. Block, P. Evenepoel **Executive summary of the 2017 KDIGO chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters** *Kidney Int*, 92 (2017), pp. 26-36
4. A. Levin, G.L. Bakris, M. Molitch **Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease** *Kidney Int*, 71 (2007), pp. 31-38
5. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant
N Engl J Med 1999; 341:1725-1730 DOI: 10.1056/NEJM199912023412303.
6. Jamal SA, Miller PD. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013 Jan-Mar;16(1):64-8. doi: 10.1016/j.jocd.2012.11.012. Epub 2012 Dec 23. PMID: 23267748.
7. Brown E.M.: Extracellular Ca²⁺ sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca²⁺ and other ions as extracellular (first) messenger. *Physiol Rev* 1991; 71: pp. 371-411.
8. Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, et al. Riesgo de fractura de cadera entre los receptores de diálisis y trasplante renal. *JAMA* 2002; 288:3014–3018.
9. Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S (2012) Management of mineral and bone disorder after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 21:389–403
10. Vautour LM, Melton LJ 3er. Riesgo de fractura a largo plazo después del trasplante renal: un estudio basado en la población. *Osteoporos Int* 2004; 15:160–167.
11. Delos Santos R, Rossi A, Coyne D, Maw TT. Management of Post-transplant Hyperparathyroidism and Bone Disease. *Drugs.* 2019 Apr;79(5):501-513. doi: 10.1007/s40265-019-01074-4. PMID: 30811012; PMCID: PMC6439149.
12. Monier-Faugere MC, Mawad H, Qi Q, et al. High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1093–1099.
13. Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY, et al. Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates posttransplant bone loss. *Transplantation* 2004; 78:1233–1236.
14. Evenepoel P, Lerut E, Naesens M et al (2009) Localization, etiology and impact of calcium phosphate deposits in renal allografts. *Am J Transplant* 9:2470–2478
15. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D et al (2004) Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 19:1281–1287
16. Wolf M, Weir MR, Kopyt N, Mannon RB, Von Visger J, Deng H, et al. A prospective cohort study of mineral metabolism after kidney transplantation. *Transplantation.* 2016;100(1):184–93
17. Alfieri C, Mattinzoli D, Messa P. Tertiary and Postrenal Transplantation Hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021 Dec;50(4):649-662. doi: 10.1016/j.ecl.2021.08.004. PMID: 34774239.
18. Cianciolo G, Galassi A, Capelli I, Angelini ML, La Manna G, Cozzolino M. Vitamin D in Kidney Transplant Recipients: Mechanisms and Therapy. *Am J Nephrol.* 2016;43(6):397-407. doi: 10.1159/000446863. Epub 2016 May 28. PMID: 27229347.

16. Anexos:

Protocolo de investigación:

Título: Evaluación bioquímica de las alteraciones del metabolismo óseo mineral al año del trasplante entre los receptores de trasplante renal donador vivo y donador cadavérico de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Fecha: _____

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____ Número: _____

NSS: _____

Variables demográficas:

Variable	Resultado	Fecha
Edad		
Sexo	F () M ()	
Temporalidad en HD	Meses:	
Tipo de trasplante	Donador vivo () Donador fallecido ()	
Modalidad dialitica	Hemodialisis () Diálisis peritoneal ()	

Laboratorio:

Variable	Valores pretrastplante renal	Fecha	Valores al año del trasplante renal	Fecha
PTH				
Potasio				
Fósforo				
Calcio				
Vitamina D				

17 de Marzo del 2023

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación: **“Evaluación bioquímica de las alteraciones del metabolismo óseo mineral al año del trasplante entre los receptores de trasplante renal donador vivo y donador cadavérico de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI”** es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Edad, sexo, temporalidad en HD, tipo de diálisis, tipo de donador (vivo o fallecido).
- b) PTH, Vitamina D, potasio, fósforo, calcio, calcio iónico.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **“Evaluación bioquímica de las alteraciones del metabolismo óseo mineral al año del trasplante entre los receptores de trasplante renal donador vivo y donador cadavérico de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI”** cuyo propósito es producto comprometido (tesis, artículo y/o cartel).

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Dra. Fabiola Pazos Pérez
Categoría contractual: Base
Investigador Responsable

	Total (n = 246)	Low PTH >65 to 300 pg/mL (n = 112)	High PTH >300 pg/mL (n = 134)
Age: mean ± SD, y	52.8 ± 13.4	54.3 ± 14.0	51.6 ± 12.8
Male sex, n (%)	163 (66.3)	69 (61.6)	94 (70.1)
Race, n (%)			
Black or African American	99 (40.2)	35 (31.3)	64 (47.8)
White or Caucasian	96 (39.0)	51 (45.5)	45 (33.6)
Hispanic or Latino	38 (15.4)	21 (18.8)	17 (12.7)
Other	13 (5.2)	5 (4.5)	8 (5.8)
Duration of dialysis, mean ± SD	3.5 ± 2.9	3.1 ± 2.7	3.8 ± 3.1
Duration of dialysis: n (%), y			
<1	43 (17.5)	29 (25.9)	14 (10.4)
≥1 to < 2	45 (18.3)	15 (13.4)	30 (22.4)
≥2 to < 5	104 (42.3)	45 (40.2)	59 (44.0)
≥5 to < 10	41 (16.7)	18 (16.1)	23 (17.2)
≥10	13 (5.3)	5 (4.5)	8 (6.0)
No past kidney transplant, n (%)	220 (89.4)	98 (87.5)	122 (91.0)
Cause of end-stage renal disease, n (%)			
Diabetes	64 (26.0)	32 (28.6)	32 (23.9)
Hypertension	61 (24.8)	20 (17.9)	41 (30.6)
Glomerulonephritis	16 (6.5)	9 (8.0)	7 (5.2)
Cystic kidney disease	24 (9.8)	7 (6.3)	17 (12.7)
Other	81 (32.9)	44 (39.3)	37 (27.6)
Donor type, n (%)			
Deceased	155 (63.0)	64 (57.1)	91 (67.9)
Living	91 (37.0)	48 (42.9)	43 (32.1)
Pretransplant cinacalcet usage	89 (36.2)	31 (27.7)	58 (43.3)

A Prospective Cohort Study of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation Wolf, Myles; Weir, Matthew R.; Kopyt, Nelson; Mannon, Roslyn B.; Von Visger, Jon; Deng, Hongjie; Yue, Susan; Vincenti, Flavio

Transplantation100(1):184-193, January 2016. doi: 10.1097/TP.0000000000000823