



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

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIERREZ”

**“EVALUACIÓN BIOQUÍMICA A UN AÑO DE LAS ALTERACIONES
DEL METABOLISMO ÓSEO MINERAL EN PACIENTES RECEPTORES
DE TRASPLANTE RENAL”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

NEFROLOGÍA

PRESENTA:
DR. FERNANDO ORTEGA SILVA

TUTOR DE TESIS:
DRA. FABIOLA PAZOS PÉREZ





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.

INDICE

| | |
|----------------------------------|----|
| 1.RESUMEN | 3 |
| II.- MARCO TEÓRICO | 4 |
| III.-JUSTIFICACION | 7 |
| IV .- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 8 |
| V.- HIPÓTESIS | 9 |
| VI .- OBJETIVO | 10 |
| | |
| VII.- MATERIAL Y MÉTODOS... | 11 |
| 1.- DISEÑO DEL ESTUDIO | 11 |
| 2.- UNIVERSO DE TRABAJO | 11 |
| 3.- DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES | 12 |
| 4.- CRITERIOS DE SELECCIÓN | 13 |
| 5.- CRITERIOS DE INCLUSION | 13 |
| 6.-CRITERIOS DE EXCLUSION | 13 |
| 7.- CRITERIOS DE ELIMINACION | 13 |
| 8.- PROCEDIMIENTOS | 14 |
| 9.- ANALISIS ESTADISTICO | 14 |
| | |
| VIII.- ASPECTOS ETICOS | 15 |
| | |
| IX.- RECURSOS FINACIEROS | 16 |
| | |
| X.-CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES... | 17 |
| | |
| XI.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 18 |

ALTERACIONES BIOQUIMICAS DEL METABOLISMO ÓSEO MINERAL A UN AÑO DE TRASPLANTE RENAL

1. RESUMEN

Introducción: A pesar de un trasplante renal exitoso, hay una persistencia considerable de trastornos del metabolismo óseo en pacientes post trasplantados renales, los cuales tiene un origen multifactorial como son la severidad de la enfermedad ósea preexistente, uso de medicamentos inmunosupresores, la edad, el sexo, diabetes y tiempo en diálisis. En aproximadamente 15-50% de los pacientes con postrasplante con función renal normal, la normalización de los niveles de calcio, fósforo, calcitriol y hormona paratiroidea (PTH) ocurren después de un año del trasplante; el resto persiste con niveles elevados de PTH, hipercalcemia e hipofosfatemia, que afectan de manera directa la función del injerto renal. A pesar de los numerosos factores que impactan la homeostasis óseo mineral, la evaluación de los pacientes aún no está estandarizada. Consecuentemente, tampoco existe un consenso en tiempo y tipo de manejo recomendado en esta población. Por lo que el objetivo del estudio es determinar la persistencia de las alteraciones bioquímicas del metabolismo óseo mineral a un año posterior al trasplante renal e identificar si estas alteraciones están asociadas con factores previos al trasplante o manejo inmunosupresor.

Material y métodos: Estudio de cohorte retrospectivo, analítico, que incluyó a la población de pacientes trasplantados de donador vivo en el periodo del 01 de Mayo de 2018 al 01 de Mayo de 2019, igual o mayor de 18 años y que no cursaron con algún evento infeccioso o neoplásico y que se mantuvieron con función renal estable 3 meses previos al estudio. Se tomaron del expediente clínico datos demográficos tales como edad, sexo, tipo y tiempo en diálisis, niveles séricos de creatinina, calcio, calcio iónico, fósforo, VD y PTH pretrasplante así como dosis de inmunosupresor instaurado. De la base de datos de laboratorio se tomaron los valores de los niveles séricos de calcio, fósforo, VD, calcio iónico, PTH, creatinina, así como niveles urinarios de calcio y fósforo a los 12 meses postrasplante. Los variables cuantitativas se presentaron como medias +/- DE, medianas y rango intercuartil según corresponda y como porcentajes en caso de variables cualitativas. Para el análisis de los valores de calcio, fósforo, calcio ionizado, VD, creatinina, calciuria, tasa de reabsorción máxima de fósforo y PTH trimestral se realizó ANOVA de medidas repetidas o su análoga no paramétrica Friedman. Las variables, edad, sexo, tiempo en diálisis y dosis de inmunosupresor se analizaron mediante regresión multivariante lineal y/o logístico para determinar el peso de cada una de ellas.

Resultados: Previo al trasplante renal los valores promedio de calcio fueron de 9.1 ± 1.01 mg/dl. La mediana de fósforo sérico fue de 5.3 (2.4 - 9.6) mg/dl, 28 pacientes (45%) en rango de hiperfosfatemia, el resto (55%) con fósforo sérico dentro de rangos normales. La mediana de vitamina D fue de 15.5 (4-31) ng/ml y de PTH fue de 192 (20-772) pg/ml, el veinticuatro por ciento (n=15) tuvieron valores por encima de 300 pg/ml, el treinta y dos por ciento (n=20) tenían niveles entre 150- 300 pg/ml; el resto se encontraba con supresión de los niveles de PTH (menor de 150 pg/ml). El tiempo medio en diálisis de la población trasplantada fue de 13 (0-84) meses. El 15% de la población no tuvo alguna terapia de reemplazo renal previo al trasplante renal, el 60% se encontraba en hemodiálisis crónica tres veces por semana y el resto en diálisis peritoneal. Todos los pacientes mantuvieron una TFGe mayor de 60 ml/min al año. Al año, la mediana de PTH fue de 42.9 (29.7-80.7) pg/ml. Nueve pacientes (26%) se mantuvieron con niveles de PTH mayores a 65 pg/ml durante todo el año con nivel máximo de 80.7 pg/m, solo uno de ellos asociado a hipercalcemia e insuficiencia de vitamina D. Ningún paciente presentó hipofosfatemia posterior al trasplante. La mediana de las fracción excretada de fósforo al año fue de 16.8 (6.68

- 38.3)%. Al año 89% de los pacientes (n=40) llegaron a tener niveles séricos de calcio normales; sin embargo, los niveles de calcio ionico fueron normales en todos los pacientes. A los 12 meses solo el 24% de las pacientes alcanzaron el nivel de suficiencia de vitamina D (> 30 ng/ml) y de igual forma 24% se mantuvieron con deficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml), ameritando tratamiento con análogos de vitamina D. En el análisis bivariado, los valores de vitamina D por debajo de 30 pg/ml previos al trasplante renal confiere un OR de 7.9 (IC 95% 1-59, P=0.0147) para mantener niveles de PTH por arriba de 65 pg/ml a un año de trasplante renal. El resto de las variables carecieron de significancia estadística.

Conclusiones: Nuestros hallazgos sugieren que los cambios en el metabolismo mineral podrían persisten después del trasplante renal, incluso cuando el procedimiento ha sido exitoso, Se requieren más estudios para aumentar el conocimiento y el manejo de las enfermedades óseas posteriores al trasplante renal.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. FISIOLÓGÍA DEL METABOLISMO ÓSEO MINERAL PRETRASPLANTE

El calcio, fosforo, vitamina D, hormona paratiroidea y el factor de crecimiento de fibroblastos derivados de hueso (FGF-23) interactúan a través de una serie de mecanismos de retroalimentación subyacentes. En pacientes con la función renal normal, el objetivo principal de esta interacción es para preservar la homeostasis séricas de calcio, fosforo, y hormonas calciotrópicas.

En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), cuando la tasa de filtración glomerular cae a menos de 60 ml / min, uno de los primeros cambios observados en el metabolismo óseo mineral es el aumento en la producción de FGF-23 por los osteocitos y osteoblastos. En este punto el fosforo sérico es normal o incluso ligeramente más bajo debido a altos niveles de FGF-23 y su efecto fosfatúrico por su acoplamiento a su correceptor α -klotho a nivel de túbulo contorneado proximal [1].

Conforme avanza el deterioro de la función renal y cae el filtrado glomerular se reduce la masa nefronal y por lo tanto la actividad de la 1 alfa hidroxilasa lo que resulta en niveles bajos de calcitriol. Esta baja actividad del calcitriol así como la hipocalcemia, estimula el incremento en los niveles de hormona paratiroidea. Finalmente, una vez que la capacidad de excreción renal es más reducida incrementa la retención de fósforo dando como resultado hiperfosfatemia. La hiperfosfatemia estimula aún más la secreción de PTH, perpetuando aún más las alteraciones en la homeostasis. En general, el resultado final de la Enfermedad Renal Crónica progresiva es el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario, niveles bajos de calcitriol, hipocalcemia e hiperfosfatemia [2] (Figura 1).

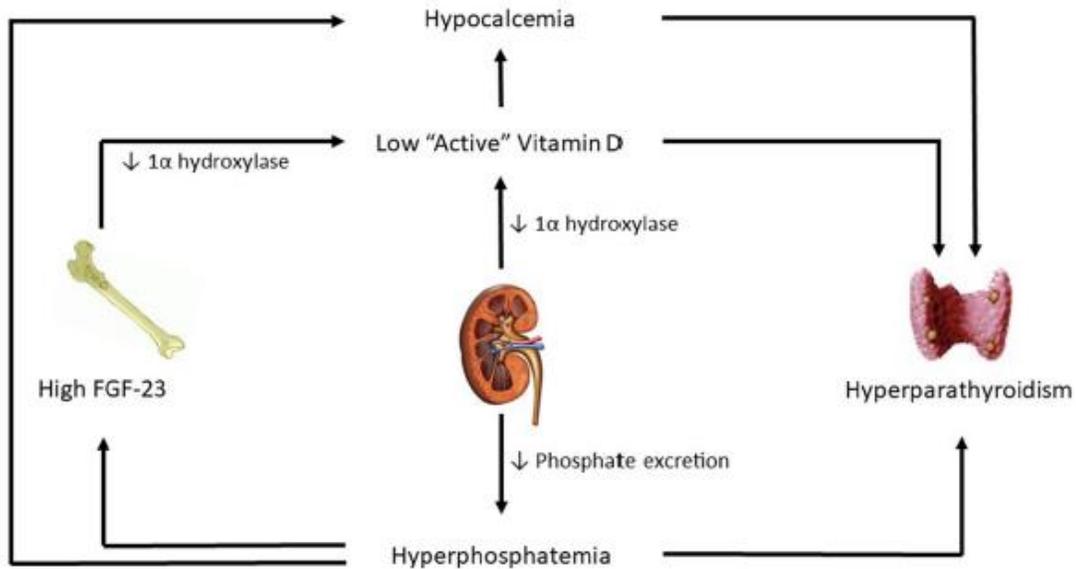


Figura 1. Alteraciones óseas minerales en la Enfermedad Renal Crónica. Tomado de Clin J Am Soc Nephrol. (2009) 4:665–72.

2.2. FISIOLÓGÍA DEL METABOLISMO ÓSEO MINERAL POST-TRASPLANTE

Inmediatamente después del trasplante gran parte de los pacientes persisten con niveles circulantes de FGF-23 y de hormona paratiroidea elevados. Con un trasplante renal exitoso la Tasa de Filtración Glomerular se normaliza con persistencia niveles altos de PTH y FGF-23 que incrementan la hiperfosfaturia con hipofosfatemia. Sin embargo, los niveles de FGF-23 caen dramáticamente los 3 meses después del trasplante en algunos pacientes y al año son similares a los observados a los pacientes con ERC con filtrado glomerular similar [3].

Desde la perspectiva del calcitriol, un riñón trasplantado funcional y la disminución de los niveles de FGF-23 conducen a un aumento gradual en la hidroxilación de 25(OH)D a 1,25(OH)D activo, lo que lleva a una mayor absorción intestinal de calcio y fósforo. Aún no está claro cómo los niveles de klotho cambian posterior al trasplante. Estudios con un tamaño de muestra no representativa han reportado aumentos sustanciales en orina de Klotho soluble en el segundo al quinto día de posoperatorio, mientras que no se han observados cambios sustanciales en los niveles séricos antes y después del trasplante [4] (Figura 2).

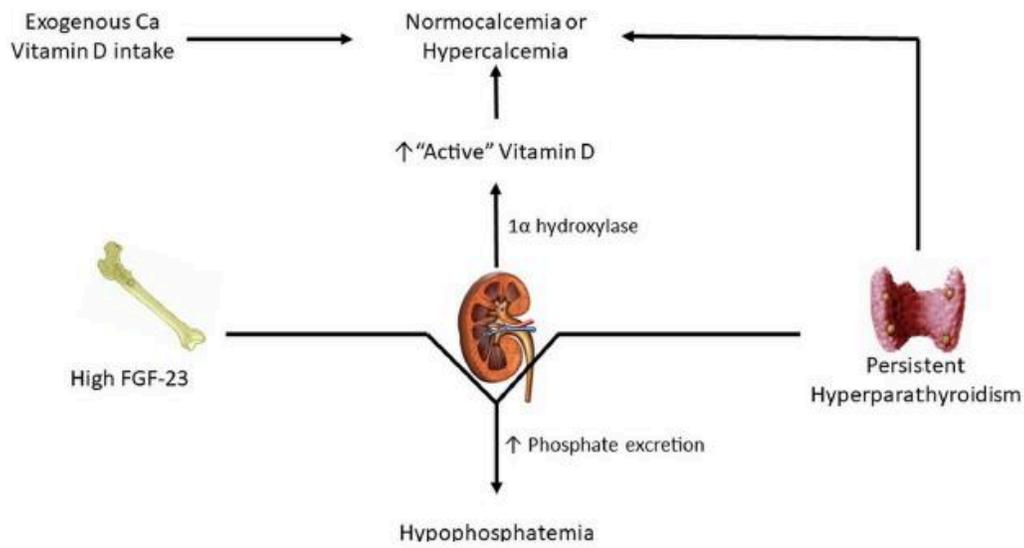


Figura 2. Cambios óseo minerales en pacientes post trasplantados renales. Tomado de Clin J Am Soc Nephrol. (2009) 4:665–72.

2.3. ESPECTRO CLÍNICO DE LAS ALTERACIONES ÓSEO MINERALES POST TRASPLANTE

2.3.1. Alteraciones en el calcio.

Hipercalcemia. Es común después del trasplante y se reporta con una incidencia del 11-31% en el primer año post trasplante. En algunos estudios la prevalencia de hipercalcemia reportan en más del 50% sobre todo en paciente con hiperparatiroidismo severo previo al trasplante. Los principales desencadenantes de la hipercalcemia son la persistencia de niveles elevados de PTH que aunada a la hipofosfatemia son estímulos para una mayor síntesis de calcitriol, así mismo de estos cambios endógenos, en algunos programas de trasplante se acostumbra la suplementación con calcio y vitamina D, especialmente cuando los esteroides son parte del régimen de mantenimiento inmunosupresor [5].

En raras ocasiones, la hipercalcemia severa aguda puede ocurrir en el periodo inmediato posterior al trasplante, requiriendo paratiroidectomía de emergencia habitualmente por mantenerse con dosis elevadas de cinacalcet previo al trasplante [6].

Habitualmente los niveles de PTH disminuyen meses posteriores al trasplante, sin embargo, si la PTH esta apropiadamente suprimida, causas no relacionadas a la PTH deben ser estudiadas como neoplasias y enfermedades granulomatosas. La involución del tejido paratiroideo hiperplásico y una disminución resultante en la concentración de PTH ocurren inclusive después de más de un año posterior al trasplante, por lo que muchos centros de trasplante prefieren esperar al menos un año después del trasplante de riñón antes de proceder a la cirugía, siempre que no haya disfunción del injerto relacionado con hipercalcemia [7].

Hipocalcemia. Se observa con poca frecuencia después del trasplante renal. Los niveles séricos de calcio pueden disminuir inicialmente en la primera semana después del trasplante, probablemente secundaria a una caída en los niveles de PTH y la interrupción del aporte de calcio exógeno y suplementos de vitamina D. En tales pacientes, la hipocalcemia es generalmente leve; sin embargo, la hipocalcemia severa es asociada a síndrome de hueso hambriento la cual es difícil de predecir.

Se debe ser cuidadoso con los pacientes que fueron sometidos a paratiroidectomía previo al trasplante ya que cuentan con suplementación de calcio y vitamina D, el cese abrupto de estos medicamentos puede desencadenar un cuadro de hipocalcemia severa. Por último, una combinación de hiperfosfatemia e hipocalcemia puede observarse en el periodo inmediato post trasplante en paciente con función retardada del injerto [8].

2.3.2. Alteraciones del fósforo

La hiperfosfatemia es rara y generalmente solo se observa en pacientes con retraso en la función del injerto [9].

Por otro lado, la hipofosfatemia es común y ocurre en el 50% de los receptores de trasplante renal. Ocurre más comúnmente 3–4 semanas después del trasplante, especialmente en pacientes con función inmediata del injerto y altos niveles de PTH antes del trasplante. Cuando la tasa de filtración glomerular aumenta bruscamente con la función inmediata del injerto renal, la presencia de altas concentraciones PTH y FGF-23 (hormonas fosfatúricas) aumentan fracción de excreción de fosfato en la orina de forma significativa, reduciendo sus niveles en plasma.

Esta hipofosfatemia suele ser autolimitada y los niveles de fósforo sérico comienzan a normalizarse dentro de los primeros meses post trasplante, correlacionado con la disminución en los niveles de FGF-23. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de pacientes, la pérdida renal de fosfatos persiste durante más tiempo a pesar de mantener niveles de fósforo sérico normales y esto puede estar relacionado con hiperparatiroidismo persistente [10].

Otro factor relacionado con niveles de fósforo sérico bajo son los medicamentos inmunosupresores. El uso de glucocorticoides, los cuales reducen la expresión de los co-transportadores de Na-Pi, fomentando la pérdida de fósforo urinario; además también se ha demostrado que reducen la absorción intestinal de fósforo. Rapamicina puede modular la expresión de Klotho a través de la activación de mTORC2 y contribuye a la hipofosfatemia [11].

En ratas, la lesión por isquemia-reperfusión puede reducir la reabsorción de fosfato en los túbulos. Sin embargo no está claro si este mecanismo esté presente en receptores de trasplante renal cadavérico. Recientemente ha habido múltiples informes de hipofosfatemia con el uso de hierro carbóxilato para la anemia por deficiencia de hierro y parece estar relacionado con un aumento agudo y reversible en los niveles de FGF-23 [12].

En la mayoría de los pacientes, la hipofosfatemia es asintomática. La debilidad muscular, la rabdomiólisis y la hemólisis suelen ocurrir hasta que la concentración de fósforo sérico sea <1 mg / dL. Es debatido, si la hipofosfatemia puede estar asociada con riesgo de muerte por falla del injerto y mortalidad cardiovascular, ya que solo un estudio mostró que el fósforo sérico <2.5 mg / dL a un

año después del trasplante se asoció con una mayor mortalidad y fracaso del injerto renal; Sin embargo, esto probablemente refleje una asociación subyacente con niveles elevados de FGF-23, que han demostrado que es un factor de riesgo para la pérdida del injerto y la mortalidad [13].

2.3.3. Alteraciones de la vitamina D

La mayoría de los receptores de trasplante renal tiene deficiencia de VD independientemente de la estación de año. Esto se ha asociado a una disminución de la exposición a la luz solar y al uso de protectores solares para evitar el riesgo de cáncer de piel. Estos niveles bajos de 25(OH)D pudieran estar relacionados con incremento en la mortalidad y niveles muy bajos con un rápido declinamiento de la función renal [14].

La persistencia de déficit de VD a los 3 meses después del trasplante pudiera estar asociada con un mayor riesgo de fibrosis intersticial y atrofia tubular al año post trasplante. La asociación de los niveles de VD con el rechazo agudo, el incremento en la incidencia de infecciones por citomegalovirus y virus BK aun son debatidos [15].

La deficiencia severa de VD [25 (OH) D <10 ng/mL] puede estar asociada con un mayor riesgo de diabetes post trasplante. El estudio VITALE, un estudio prospectivo en curso, está evaluando el efecto de la suplementación de VD en la incidencia de eventos extraesqueléticos (diabetes mellitus de novo, eventos cardiovasculares mayores, cáncer de novo y mortalidad) [16].

2.3.4. Alteraciones de la paratohormona

Después de un trasplante renal exitoso, los estímulos que mantiene la hiperplasia paratiroidea son abatidos, disminuyendo los niveles de PTH. A diferencia del FGF-23, cuyos niveles disminuyen rápidamente post-trasplante, el descenso de la PTH es más gradual. Se ha reportado que 25 a 80% de los pacientes mantienen niveles inapropiadamente altos un año posterior al trasplante. El uso de cinacalcet pretrasplante y el tiempo en diálisis se asocian con hiperplasia nodular y niveles elevados de PTH pretrasplante; mientras que el uso de VD pretrasplante parece tener efecto protector [17].

2.4. EVALUACIÓN BIOQUÍMICA

Las alteraciones bioquímicas en el metabolismo óseo mineral son comunes y con gran variabilidad, especialmente en el periodo post trasplante inmediato. La hipofosfatemia ocurre inmediatamente después del trasplante renal. La hipocalcemia inicial es seguida de hipercalcemia y en algunos pacientes esta hipercalcemia suele persistir hasta un año posterior al trasplante renal.

Es por ello que las guías KDIGO 2017 recomiendan medición de niveles séricos de calcio y fósforo semanal en el periodo post trasplante inmediato, hasta que estos niveles se estabilicen (grado B). Después del periodo de trasplante inmediato, la frecuencia de monitoreo de los niveles de calcio y fósforo estará determinada por la progresión de la Enfermedad Renal, la presencia y la magnitud

de las alteraciones metabólicas previo y en el periodo posterior al trasplante. Los monitoreos recomendados son: con ERC estadio 1-3 cada 6-12 meses, estadio 4 cada 3-6 meses y estadio 5 cada 1-3 meses [18].

Considerando la alta prevalencia de hiperparatiroidismo y deficiencia de VD en receptores de trasplante renal, las guías KDIGO sugieren la medición de 25(OH)D también en el periodo post trasplante inmediato y las subsecuentes mediciones deben estar determinadas por las acciones realizadas para su manejo (no graduado).

Sin embargo, los niveles de PTH no correlacionan bien con el recambio óseo. Adicionalmente, los niveles mas altos deben de ser correlacionados con al grado de función renal [19].

En los primeros 12 meses después del trasplante la pérdida ósea es más pronunciada, dependiendo de la función renal, la densidad mineral como los marcadores de recambio óseo retornan a lo normal. A pesar de esta eventual normalización, el riesgo de fracturas durante los primeros tres años posterior al trasplante es similar al de los pacientes en diálisis crónica. Pasado este tiempo, el riesgo cae hasta ser idéntico a los sujetos sanos similares en edad. Estas fluctuaciones en los riesgos se deben a la pérdida ósea condicionada por los medicamentos empleados en los receptores de trasplante renal y la lenta normalización de los parámetros óseo minerales que acompaña a la casi normalización de la función renal posterior al trasplante [20].

2.5. TRATAMIENTO

El tratamiento de las alteraciones post trasplante debe enfocarse en las alteraciones que presenta cada individuo, también es importante considerar que los cambios oseos y metabólicos después del trasplante tienden a ser dinámicos y una guía estricta podría no ser apropiado para todos los pacientes.

Manejo de las alteraciones del fósforo: Dada las pérdidas urinarias inmediatas de fósforo posterior al trasplante, mantener los niveles de fósforo séricos en rangos normales con reposición oral es difícil. Se recomienda iniciar suplementos orales (fosfato de sodio o potasio) cuando los niveles de fósforo sérico sean menores de 2 mg/dl y mantenerlo en esos niveles, ya que la elevación del fósforo a rangos normales puede exacerbar el hiperparatiroidismo preexistente. Cada tableta de 250 mg contiene 8 mmol de fosfato. La adición de sales de fosfato neutro además de corregir la hipofosfatemia han demostrado incrementar el ATP muscular y la fosfodiesterasa contenida son afectar el metabolismo óseo mineral. Además se recomienda liberar la dieta de fósforo. Existe también el riesgo de nefrocalcinosis con tratamiento agresivo, especialmente en presencia de hiperparatiroidismo y uso simultáneo de cinacalcet y álcalis [21].

3. JUSTIFICACIÓN

Se ha reportado que entre el 15 – 50 % de los pacientes trasplantados con hiperparatiroidismo secundario previo al trasplante persiste posterior a este debido a cambios estructurales que ya se encontraban previamente en las glándulas paratiroides (hiperplasia o adenoma). Diversos estudios han encontrado que los niveles de PTH disminuyen al 50% luego de 6 meses del trasplante renal; sin

embargo, permanece elevada en casi el 45% de los pacientes post trasplantados a los 2 años. El hiperparatiroidismo persistente en paciente post trasplantados de riñón es una causa de incremento en el riesgo de morbilidad y mortalidad, así como representa un riesgo elevado para osteoporosis y fracturas sobre todo en los primeros dos años [22].

Sin embargo, los niveles séricos de PTH por sí solos, tanto previo como posterior al trasplante renal, son un marcador impreciso para predecir el estado de remodelación ósea, por lo que otros marcadores han sido considerados como son el calcio sérico, fósforo sérico y niveles de VD, aunque su sensibilidad para determinar el estado de salud óseo aun no ha sido demostrado [23].

Hasta el momento solo existen recomendaciones de monitoreo de niveles de PTH, calcio, fósforo y VD post trasplante sin determinar cuál es el valor “apropiado” para estos parámetros y mucho menos se conoce el valor de calciuria, fosfaturia y calcio iónico y su comportamiento en el paciente post trasplantado renal, por lo que resulta interesante conocer el comportamiento bioquímico a un año de estas variables asociadas al metabolismo óseo mineral en los pacientes receptores de trasplante renal.

4. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

- ¿Qué alteraciones bioquímicas del metabolismo óseo mineral persisten a un año del trasplante renal?
- ¿Estas alteraciones bioquímicas están asociadas a factores previos al trasplante renal y/o manejo inmunosupresor?

5. HIPÓTESIS

El 50% de los pacientes receptores de trasplante renal persistirán con alteraciones del metabolismo óseo mineral a un año del trasplante.

Los niveles de Paratohormona, calcio y fósforo séricos previos al trasplante renal están asociados a las alteraciones bioquímicas encontradas a un año de trasplante.

La dosis de prednisona y tacrolimus posterior al trasplante están asociados a las alteraciones bioquímicas encontradas a un año de trasplante renal.

6. OBJETIVO

VOS GENERAL

- Determinar la persistencia de las alteraciones bioquímicas del metabolismo óseo mineral a un año posterior al trasplante renal

ESPECÍFICOS

- Determinar la relación de las alteraciones bioquímicas del metabolismo óseo mineral a un año posterior al trasplante renal con factores previos al trasplante renal como son niveles de PTH, VD, calcio y fósforo séricos.
- Analizar la asociación de la persistencia de las alteraciones bioquímicas del metabolismo óseo mineral a un año posterior al trasplante renal con el manejo inmunosupresor.

7. MATERIAL Y METODOS

7.1 Diseño del estudio

Se realizará un estudio de cohorte retrospectiva, analítico, con recolección de datos de manera retrospectiva

7.2 Universo de trabajo

El estudio se realizara en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, en pacientes receptores de trasplante renal en el periodo comprendido de mayo de 2018 a mayo del 2019.

7.3 Descripción de las variables

| VARIABLES | DEFINICION CONCEPTUAL | DEFINICION OPERACIONAL | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICION |
|-----------|--|---|-----------------------|-----------------------|
| EDAD | Tiempo que ha vivido una persona | Numero de años cumplidos | Cuantitativa discreta | Años |
| SEXO | Características fenotípicas y genotípicas de una persona | Se dividirán en 2 grupos 1:Masculino 2: Femenino | Cualitativa ordinal | Femenino Masculino |
| IMC | Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo | <18.5 peso bajo 18.5-24.9 ideal 25-29.9 sobrepeso 30-34.9 Obesidad | Cuantitativa | Kg/m ² |

| | | | | |
|-----------------------|--|---|-----------------------|-------|
| CALCIO SÉRICO | Electrolito sérico 85% se encuentra almacenado a nivel óseo y el resto se encuentra en el espacio extracelular circulando en forma ionizada y esterificada | La medición de la forma ionizada es mediante espectrofotometría. La concentración normal en todos los estadios de ERC de 8.5-10.5 mg/dl | Cuantitativa continua | mg/dl |
| FÓSFORO SÉRICO | Macromineral presente en todas las células y fluidos del organismo. | La medición de la forma ionizada es mediante espectrofotometría. La concentración normal en todos los estadios de ERC de 2.5-4.5 mg/dl. | Cuantitativa continua | mg/dl |
| VITAMINA D | La vitamina D o colecalciferol es una vitamina liposoluble encargada de regular la incorporación del calcio en los huesos. | Sus niveles se determinan por inmunoensayo. Dependiendo de los niveles se clasifica en: < 10 ng/ml deficiencia 10 - 30 ng/ml insuficiencia 30 - 100 ng/ml suficiencia > 100 ng/ml toxicidad | Cuantitativa continua | ng/ml |

| | | | | |
|------------------------------------|---|---|------------------------------|---------------------|
| <p>HORMONA PARATIROIDEA</p> | <p>Péptido hormonal secretado por las células principales en la glándula paratiroidea.</p> <p>PTH "intacta" es una prueba que detecta el fragmento 1 - 84 (activo) y el 7 - 84 (inactivo) de la PTH.</p> <p>PTH "biointacta" es una prueba por inmunoquimiolumetría que detecta específicamente el fragmento 1 - 84 de la PTH (activo).</p> | <p>Su actividad se mide por Paratohormona intacta (PTHi) por electroquimioluminiscencia, sus niveles previos al trasplante normales de 150-300 pg/ml.</p> | <p>Cuantitativa continua</p> | <p>pg/ml</p> |
| <p>CALCIO IONIZADO</p> | <p>Calcio libre, el cual no está unido a proteínas.</p> | <p>Esta forma es biológicamente activa y regula la liberación de PTH, el valor normal va de 0.8-1 mmol/L</p> | <p>Cuantitativa continua</p> | <p>mmol/l</p> |
| <p>CREATININA</p> | <p>Producto del metabolismo muscular cuyos niveles elevados en la sangre indican generalmente trastornos renales.</p> | <p>Rangos normales:</p> <p>Hombre: 0.2 - 0.7 mg/dl</p> <p>Mujer: 0.3 - 0.9 mg/dl</p> | <p>Cuantitativa continua</p> | <p>mg/dl</p> |
| <p>CALCIURIA EN 24 HRS</p> | <p>El calcio urinario se usa para determinar la ingestión intestinal, la reabsorción renal y las pérdidas renales de calcio.</p> | <p>Normal: 10 - 30 mg/dl/día</p> | <p>Cuantitativa continua</p> | <p>mg/dl/24 hrs</p> |

| | | | | |
|-------------------------------------|---|---|----------------------|------------|
| RESORCIÓN TUBULAR DE FÓSFORO | Cantidad de fósforo que es reabsorbida a nivel tubular regulado por hormonas fosfaturicas. | Se calcula mediante la fórmula 1- Fracción excretada de fósforo | Cualitativa continua | Porcentaje |
| Dosis de prednisona | Se obtiene mediante la modificación de la estructura química de esteroides los naturales, mediante introducción de dobles enlaces, grupos OH, CH ₃ , Fl. Así se incrementa la potencia, disminuye la actividad mineralcorticoides y mejora la glucocorticoides | Las dosis oscilan entre 5 a 60 mg/24 hrs | Cuantitativa | mg/24 hrs |

7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad - > 18 años
- Genero indistinto
- Receptores de trasplante renal de donador vivo en el período del estudio
- Que no hayan cursado con algún proceso infeccioso 3 meses previos a la toma de muestra
- Que no hayan tenido ningún evento de rechazo 3 meses previos a la toma de la muestra

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- No acepten participar en el estudio

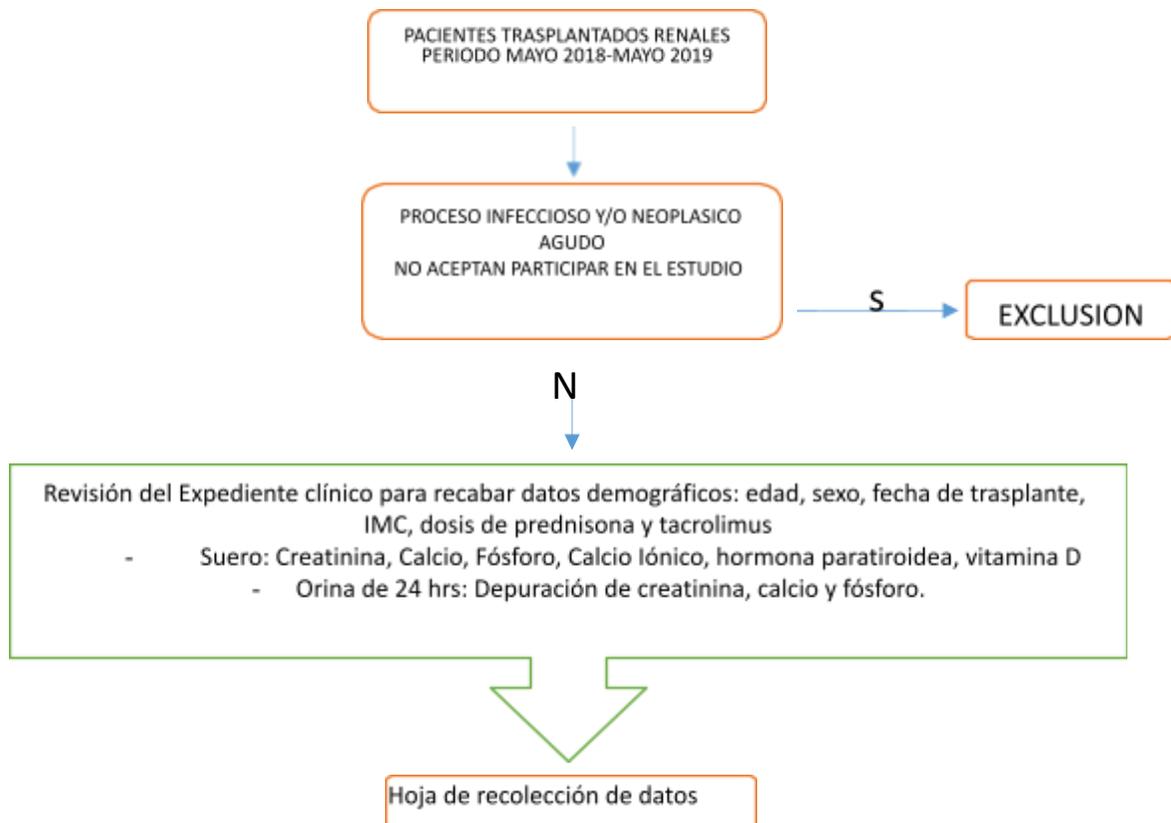
- Que cursen con proceso infeccioso agudo o crónico a cualquier nivel
- Que cursen con proceso neoplásico activo

7.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Dado que las evaluaciones de las alteraciones óseo minerales no son llevadas a cabo de manera rutinaria en los pacientes post-trasplante, no se realizará cálculo del tamaño de la muestra ya que se incluirán a todos los pacientes que cuenten con estas variables bioquímicas.

6. PROCEDIMIENTOS:

Los pacientes serán seleccionados del censo de la consulta de pretrasplante de los pacientes trasplantados en el periodo comprendido de Mayo de 2018 a Mayo e 2019. Previo a la firma de consentimiento informado, se tomarán de los expedientes médicos las variables demográficas de la población a estudiar como son edad, sexo, IMC, tratamiento inmunosupresor y tiempo en diálisis. Del registro de laboratorios se tomarán los valores de las variables calcio, fósforo, PTH, vitamina D, creatinina, calciuria. Se calculará la fracción excretada de fósforo mediante la fórmula (fosforo sérico x creatinina urinaria / fósforo urinario x creatinina sérica) y tasa de resorción máxima de fósforo ($1 - \text{fracción excretada de fósforo}$). Los datos serán recopilados en la hoja de registro y se vaciarán en hoja de Excel para su posterior análisis.



7.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para variables cuantitativas continuas se realizará la prueba de Kolmogórov-Smirnov, y se examinarán los histogramas y los diagramas de cuantiles normales, para verificar si había desviaciones significativas de la suposición de normalidad de las variables continuas. Con base a esto los datos se presentarán como media e intervalo de confianza del 95%, o mediana y rango intercuartil [IQR], según corresponda. Se utilizarán pruebas no paramétricas de comparación para las variables evaluadas como no distribuidas normalmente. Para las variables cualitativas del estudio se utilizará frecuencia y porcentaje se contrastará diferencias entre los grupos con pruebas de X^2 .

La prueba de diferencia entre grupos se realizará mediante análisis de varianza, prueba de Kruskal-Wallis, prueba t pareada, prueba de Wilcoxon, según corresponda. Se realizará una corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

En el análisis de los valores de calcio, fósforo, calcio ionizado, vitamina D, creatinina, calciuria, tasa de reabsorción máxima de fósforo y parathormona se realizará análisis ANOVA de medidas repetidas o su análoga no paramétrica Friedman.

Para establecer la asociación entre las variables se utilizará modelo de regresión lineal y logística múltiples.

Todas las pruebas estadísticas serán de 2 colas y se considera estadísticamente significativa si existe una $p < 0,05$. El análisis se realizará en programa SPSS.

8. ASPECTOS ÉTICOS

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título segundo de los aspectos éticos de las investigaciones en humanos, capítulo I, Artículo 17, Sección III. Se anexa hoja de consentimiento informado. Las hojas de recolección de datos y listado de pacientes en tratamiento se mantendrán en absoluta confidencialidad entre el paciente y el investigador principal. Este protocolo será sometido a su aprobación por el comité local de investigación en salud (CLIES) del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, así como a sus respectivas comisiones científica, de ética y bioseguridad.

Marco Legal: Este protocolo respeta las disposiciones enunciadas en la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Aunado a lo anterior, se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos, y en el reglamento de la ley general de salud, tanto en materia de investigación para la salud (Título Quinto). El protocolo no califica para subordinarse a otras normas oficiales mexicanas específicas, ya que no utiliza compuestos radioactivos, compuestos químicos marcados, animales de laboratorio, partículas o materiales susceptibles de transmitir enfermedades infecciosas, ingeniería genética, terapia celular, ni sustancias químicas reactivas o tóxicas. Los procedimientos propuestos son acordes con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Se considera una investigación sin riesgo.

9. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

1. Recursos humanos:

Asesor:

Dra. Fabiola Pazos Pérez
Médico adscrito de Nefrología

Autores:

Dr. Fernando Ortega Silva

2. Recursos materiales:

Los requerimientos necesarios para el presente trabajo comprenden:

- Expediente clínicos proporcionados por el archivo médico de este Hospital
- Expediente electrónico y/o de laboratorio
- Hojas de papel e impresoras

3.- Recursos financieros:

Uso de material del colectivo

RESULTADOS

De una base de datos de 102 pacientes, solamente 64 de ellos contaban con estudios completos para su análisis.

En la Tabla 1 se muestran las características demográficas de la población previo al trasplante renal. Predominó el sexo masculino (59%) con una mediana de edad de 32 (18-63) años. El IMC de los sujetos fue de 23.2 (15.2-34) kg/m².

Previo al trasplante renal los valores promedio de calcio fueron de 9.1 ± 1.01 mg/dl, 7 pacientes (11%) tenían hipercalcemia, 19 de ellos (31%) tenían hipocalcemia y 58% tenían niveles séricos normales de calcio.

La mediana de fósforo sérico previo al trasplante fue de 5.3 (2.4 - 9.6) mg/dl, 28 pacientes (45%) en rango de hiperfosfatemia, el resto (55%) con fósforo sérico dentro de rangos normales.

La mediana de vitamina D fue de 15.5 (4-31) ng/ml, solo dos pacientes tuvieron suficiencia de vitamina D (31 ng/ml), siete pacientes tuvieron deficiencia.

| Tabla 1. Características demográficas de la población previa al trasplante renal (n=64) | |
|--|----------------|
| Sexo | |
| Hombre | 26 (41%) |
| Mujer | 38 (59%) |
| Edad (años) | 32 (18-63) |
| IMC (Kg/m²) | 23.2 (15.2-34) |
| Calcio (mg/dl) | 9.1 ± 1.01 |
| Fósforo (mg/dl) | 5.6 ± 1.7 |
| Vitamina D (ng/ml) | 15.5 (4-31) |
| Paratohormona (pg/ml) | 192.5 (20-772) |
| Creatinina (mg/dl) | 9.5 ± 4.6 |
| Tiempo en diálisis (meses) | 13 (0-84) |

La mediana de hormona paratiroidea fue de 192 (20-772) pg/ml, el veinticuatro por ciento (n=15) tuvieron valores por encima de 300 pg/ml, el treinta y dos por ciento (n=20) tenían niveles entre 150-300 pg/ml; es resto se encontraba con supresión de los niveles de PTH (menor de 150 pg/ml).

El tiempo medio en diálisis de la población trasplantada fue de 13 (0-84) meses. El 15% de la población no tuvo alguna terapia de reemplazo renal previo al trasplante renal, el 60% se encontraba en hemodiálisis crónica tres veces por semana y el resto en diálisis peritoneal.

En la tabla 2 se muestra la evolución de los valores bioquímicos de los pacientes en el transcurso de un año. El valor promedio de creatinina previo al trasplante fue de 9.5± 4.6 mg/dl, con un descenso significativo al tercer mes post trasplante hasta 1.2±0.29 mg/dl, manteniéndose constante hasta el doceavo mes, en donde existe un leve incremento que es estadísticamente significativo.

Tabla 2. Evolución de los valores bioquímicos de los pacientes en el transcurso de un año.

| Variable | Pretrasplante | 3 meses (n=64) | 6 meses (n=52) | 9 meses (n=46) | 12 meses (n=34) | P |
|-----------------------------------|---------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------------|
| Creatinina (mg/dl) | 9.5 ± 4.6 | 1.2 ± 0.29 | 1.3 ± 0.4 | 1.2 ± 0.43 | 1.3 ± 0.5 | 0.0001* |
| Calcio (mg/dl) | 9.1 ± 1 | 10.6 ± 0.9 | 9.9 ± 0.5 | 9.7 ± 0.6 | 9.5 ± 0.7 | 0.0001** |
| Calcio ionico (mmol/L) | SD | 1.13 ± 0.11 | 1.2 ± 0.12 | 1.2 ± 0.12 | 1.12 ± 0.13 | 0.0001*** |
| Calciuria (mg/kg) | SD | 2.1 (1.4 - 6.4) | 3.9 (1.7 - 5.8) | 2.9 (1.4-5.5) | 2.1 (0.9 - 3.8) | < 0.014 ⁺ |
| Fósforo (mg/dl) | 5.3 (2.4-9.6) | 3.2 (1.7-4.4) | 3.3 (2.2 - 4.6) | 3.4 (2.4-5.2) | 3.4 (2.5-4.9) | < 0.040 ^{&} |
| Fracción excretada de fósforo (%) | SD | 15.9 (11-32) | 17.5 (10.8-23.3) | 19.2 (11.6-41.4) | 16.8 (6.68-38.3) | < 0.040 ^{&} |
| Vitamina D (ng/ml) | 15.5 (4-31) | 16 (7-23) | 17.7 (8-26) | 23.1 (9.5-44.5) | 22.1 (7.36-48.5) | < 0.035 [^] |
| Paratohormona (pg/ml) | 192 (20-772) | 41.3 (25-238) | 44 (20.5-153) | 42.9 (14.7-100) | 42.9 (29.7-80.7) | < 0.004 ⁺⁺ |
| Inmunosupresores (mg/d) | | | | | | |
| Prednisona | | 40 ± 5 | 25 ± 10 | 15 ± 5 | 15 ± 5 | 10 ± 5 |
| Tacrolimus | | 4 (4-6) | 4 (4-6) | 2 (2-4) | 2 (2-4) | 2 (2-4) |
| Micofenolato de Mofetil | NA | 1000 (1000-2000) | 1000 (1000-1500) | 1000 (1000-1500) | 1000 (1000-1500) | 1000 (1000-1500) |

*pretrasplante vs todas las variables y 3m vs 12 m. **Diferencia entre todas las variables. ***3m vs 9m y 9m vs 12m. ⁺ diferencia entre 3 vs 6 m y 12m. [&] 3m vs 9m; 3m vs 12 m. [^]pretrasplante vs 6m, 9m y 12m; 3m vs 6m, 9m y 12m; 6m vs 9m y 12 m. ⁺⁺ pretrasplante vs todas las variables, 3m vs 9 y 12 m. Abreviaturas: 3 meses (3m), 6 meses (6m), 9 meses (9m), 12 meses (12m), NA no aplica.

Las medianas de hormona paratiroidea fueron de 41.3 (25-238), 44 (20.5-153), 42.9 (14.1-100) y 42.9 (29.7-80.7) pg/ml a los 3, 6, 9 y 12 meses respectivamente, con diferencia significativa respecto a los valores pretrasplante y diferencia a los 3 meses con respecto a los 9 y 12 meses post trasplante (p< 0.004). Nueve pacientes (26%) se mantuvieron con niveles de PTH mayores a 65 pg/ml durante todo el año con nivel máximo de 80.7 pg/m, solo uno de ellos asociado a hipercalcemia e insuficiencia de vitamina D. Ningún paciente tuvo valores de PTH menores de 15 pg/ml (Figura 1A).

Existe una diferencia significativa en entre los niveles de fósforo a los 3 meses con respecto a los 9 y 12 meses (p< 0.040). Ningún paciente presento hipofosfatemia posterior al trasplante. La mediana de las fracciones excretadas de fósforo a los 3 meses fueron de 15.9 (11-32)%, a los 6 meses de 17.5

(10.8 - 23.3)%, a los 9 meses de 19.2 (11.6 - 41.4)% y al año de 16.8 (6.68 - 38.3)% existiendo diferencia significativa entre los 3 meses y los 9 y 12 meses (Figura 1B).

Los niveles de calcio sérico (Figura 1C) mostraron diferencias significativas a los 3, 6, 9 y 12 meses posterior al trasplante renal ($p=0.0001$). Al año 89% de los pacientes ($n=40$) llegaron a tener niveles sericos normales, dos (4%) persistieron con hipercalcemia con un máximo de 11 mg/dl y tres pacientes (7%) persistieron con hipocalcemia (< 8.5 mg/dl). No se cuenta con niveles de calcio ionico previo al trasplante renal, sin embargo, los valores a los 3, 6, 9 y 12 meses se mantuvieron dentro del rango normal a pesar de las variaciones del calcio serio y de existir significancia estadística entre los grupos ($p=0.0001$).

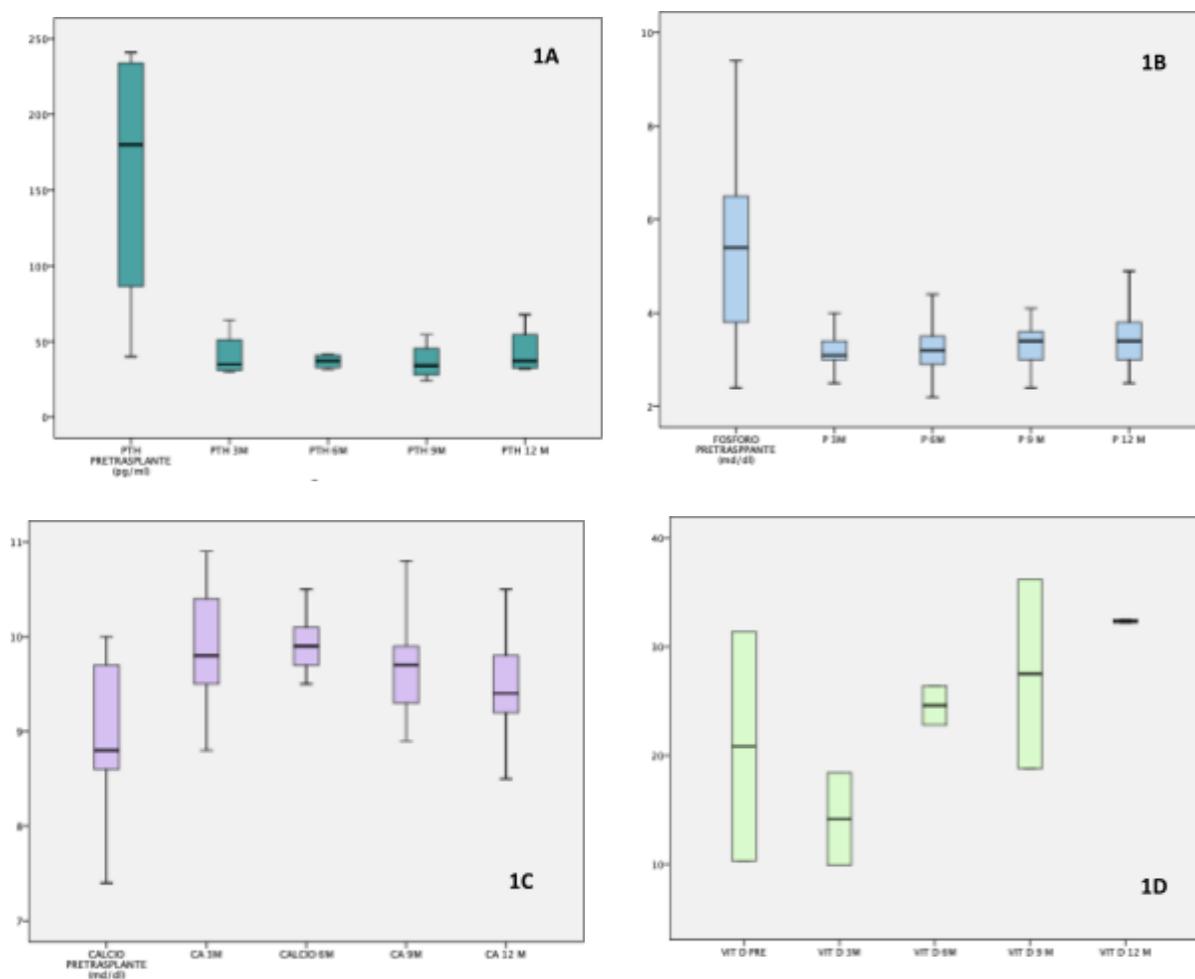


Figura 1. Evolución trimestral de los parámetros bioquímicos asociados al metabolismo oseo mineral. 1A Paratohormona, 1B Fósforo sérico, 1C calcio sérico, 1D Vitamina D

Los niveles de vitamina D previo al trasplante fueron de 15.5 (4-31) ng/ml, existiendo una diferencia significativa entre todos los grupos ($p < 0.035$). A los 12 meses solo el 24% de los pacientes alcanzaron el nivel de suficiencia de vitamina D (> 30 ng/ml) y de igual forma 24% se mantuvieron con deficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml), ameritando tratamiento con análogos de vitamina D (Figura 1D). En el análisis bivariado, los valores de vitamina D por debajo de 30 pg/ml previos al trasplante renal confiere un OR de 7.9 (IC 95% 1-59, $P=0.0147$) para mantener niveles de PTH por arriba de 65 pg/ml a un año de trasplante renal. El resto de las variables carecieron de significancia estadística.

Al realizar el análisis multivariado ajustado por edad, sexo, IMC, tiempo en diálisis esta asociación pierde significancia estadística.

Cabe mencionar que post trasplante todos los pacientes se mantuvieron en tratamiento con prednisona, micofenolato de mofetil y tacrolimus y no tuvieron significancia en el metabolismo óseo mineral a los 12 meses.

DISCUSION

La ERC es un problema de salud asociado con una elevada morbi-mortalidad. La enfermedad ósea es una complicación común de la ERC y es parte de un amplio espectro de alteraciones en el metabolismo óseo mineral que incluye hipocalcemia, hiperfosfatemia, disminución de la vitamina D y niveles elevados de PTH, anormalidades en el recambio óseo, mineralización, volumen, crecimiento lineal y calcificaciones vasculares de tejidos blandos.

El trasplante renal es preferible a la terapia con diálisis ya que provee una mejor calidad de vida e incremento en la supervivencia de los pacientes con ERC. Sin embargo, aun después de un trasplante renal exitoso las alteraciones del metabolismo óseo mineral no siempre se resuelven.

Hasta hace poco, la enfermedad ósea era una complicación poco apreciada después del trasplante renal a pesar del impacto que tiene en la supervivencia del paciente y del injerto renal [24].

Este estudio analizó los cambios en los parámetros del metabolismo óseo mineral de los pacientes con trasplante renal a los 12 meses después del procedimiento.

Todos los pacientes del estudio tuvieron una función del injerto renal estable y óptima a un año después del trasplante definido como $\text{TFGe} \geq 60$ ml / min / 1.73 m².

La persistencia de hiperparatiroidismo después del trasplante renal ha sido reportado hasta en un 50% de los sujetos con trasplante renal exitoso después de un año. En nuestro estudio desde el primer trimestre, el 26% de los pacientes persistieron con hiperparatiroidismo (niveles mayores de 65 pg/ml) sin sobrepasar el rango de 80 pg/ml y se mantuvo durante todo el año. Solo uno de ellos se asoció a hipercalcemia y deficiencia de vitamina D, el resto mantuvieron niveles de calcio normales e insuficiencia de vitamina D que ameritaron tratamiento con análogos de vitamina D.

Por otro lado, nuestros resultados son similares a los reportados por Taweeseedt [25] donde observó que los niveles de paratohormona caen durante el primer trimestre y se mantienen estables durante los dos años de seguimiento.

Bleskestad [26] en un análisis de una cohorte retrospectivo de 552 pacientes con una función de trasplante óptima (mas de 60 ml/min) a más de dos años después del trasplante, los niveles de PTHi durante el período postrasplante temprano (10 semanas) son un predictor de un criterio de valoración combinado de eventos cardiovasculares, pérdida del injerto y muerte. Los pacientes con PTH mayor de 135 pg/ml tenían el riesgo de eventos cardiovasculares, perdida del injerto y muerte (HR: 2.60, 95% CI: 1.10-6.16, $p=0.03$).

Inmediatamente después de un trasplante renal exitoso, el calcio sérico disminuye debido a la reducción súbita de la forma activa de la vitamina D. La rápida disminución de los niveles de vitamina D y PTH dan como resultado un movimiento activo del calcio que se encuentra en el interior del hueso e interviene en la calciuria; por lo que los niveles de calcio sérico incrementan gradualmente y comienzan a estabilizarse a partir del primer y tercer trimestre [27].

En nuestro estudio, se nota un incremento en la normalización del calcio serico a partir del segundo trimestre en 89% de los pacientes, sin embargo los valores de calcio ionico siempre se mantuvieron en rangos normales a pesar de la diferencia estadística entre los trimestres. La calciuria maxima se registra en el primer trimestre (6.4 mg/kg), con tendencia a su reducción en los trimestres posteriores.

Ningún paciente presento hipofosfatemia a pesar de mantener elevados niveles de fracción excretada de fósforo la cual tuvo su pico máximo a los 9 meses, En este periodo la elevación de la PTH es responsable del incremento del calcio sérico, así como de una reducción del fosfato sérico y un aumento en la fracción excretada de fósforo, lo que sugiere que la secreción de PTH no genera una respuesta biológica normalizada debido a alteraciones en el feedback.

En nuestro estudio a partir del tercer trimestre se observó un aumento leve de las cifras de vitamina D sérica, sin embargo, sin tener una relevancia estadística sustancial. Una de las teorías que explican lo anterior es que los niveles de calcitriol se correlacionan de forma negativa con los niveles de FGF-23, lo que sugiere que un exceso de FGF-23 suprime la producción directa de calcitriol [28].

El calcio y la vitamina D forman parte importante en el mantenimiento y la adecuación de la salud ósea en pacientes postrasplantados, como lo es el uso excesivo de bloqueadores solares, función renal con la incapacidad de lograr una conversión enzimática del calcidiol, uso de fármacos inmunosupresores en especial dosis altas de glucocorticoides y la presencia de síndrome metabólico y diabetes.

El uso de glucocorticoides disminuye la absorción intestinal de calcio e incrementa la excreción urinaria de calcio. El déficit de vitamina D también contribuye a la disminución de calcio intestinal, causando un incremento en la producción de osteoclastos y enfatizando la movilización de calcio proveniente del hueso hacia el suero. En el estudio la dosis máxima de prednisona fue de 50 mg/día con reducción de la misma a las 4 semanas de no existir contraindicación, con descenso hasta 10 mg/d en el segundo trimestre. En el caso de los pacientes que no lograron alcanzar al año niveles suficientes de vitamina D se inició reposición con análogos de vitamina D. La recomendación de

ingesta de calcio diario en los pacientes con glucocorticoides debería ser de 1,0 . 2.0 mg/día y un consumo de vitamina D de 600 – 900 UI por día, ya sea por medio de la dieta o de suplementación [29].

De acuerdo con los estudios epidemiológicos realizados en pacientes potrasplantados, se observó una rápida disminución de la densidad mineral óseas (4 – 10%). En estudios más recientes, con pacientes que tienen un régimen habitual de inmunosupresores se ha reportado una pérdida de la densidad mineral ósea de solo el 0.1 – 5.7% en la columna lumbar, predominantemente durante el primer año postrasplante. En el presente estudio no fue posible determinar densidad ósea en los pacientes.

El carácter retrospectivo de este estudio limitó el número de pacientes incluidos, dada la gran cantidad de historias clínicas excluidas por no cumplir con los criterios de inclusión definidos. Otra limitación es la ausencia de datos sobre biopsias óseas, examen de imagen paratiroidea, densitometría, todos ellos relevantes para la interpretación de los parámetros clínicos y bioquímicos analizados.

Nuestros hallazgos sugieren que los cambios en el metabolismo mineral podrían persistir después del trasplante renal, incluso cuando el procedimiento ha sido exitoso, en pacientes con niveles elevados de PTH antes de RTx en particular.

Se requieren más estudios para aumentar el conocimiento y el manejo de las enfermedades óseas posteriores al trasplante renal.

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2020

| | Marzo- Junio 2020 | Junio- Agosto 2020 | Septiembre 2020 | Octubre 2020 | Noviembre 2020 | Diciembre 2020 | Enero 2021 |
|------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------|-----------------|-------------------|-------------------|------------|
| Diseño del protocolo | X | | | | | | |
| Comité local | | X | | | | | |
| Recolección de datos | | | X | X | | | |
| Análisis de resultados | | | | X | X | | |
| Redacción de tesis | | | | | X | X | X |

11. BIBLIOGRAFIA

1. Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V, Canalejo A, Sabate L, Fernandez Cruz L, et al. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol.* (1998) 9:1845–52.
2. Economidou D, Dovas S, Papagianni A, Pateinakis P, Memmos D. FGF-23 Levels before and after Renal Transplantation. *J Transpl.* (2009) 2009:379082. doi: 10.1155/2009/379082.
3. Evenepoel P, Meijers BK, de Jonge H, Naesens M, Bammens B, Claes K, et al. Recovery of hyperphosphatemia and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* (2008) 3:1829–36. doi: 10.2215/CJN.01310308
4. Akimoto T, Kimura T, Watanabe Y, Ishikawa N, Iwazu Y, Saito O, et al. The impact of nephrectomy and renal transplantation on serum levels of soluble Klotho protein. *Transpl Proceed.* (2013) 45:134–6. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.07.150
5. 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. doi: 10.1093/ndt/gfh128
6. Barros X, Fuster D, Paschoalin R, et al. Changes in bone mineral metabolism parameters including FGF23, after discontinuing cinacalcet at kidney transplantation. *Endocrine* 2015, 49:267-73
7. Amin T, Coates PT, Barbara J, Hakendorf P, Karim N. Prevalence of hypercalcaemia in a renal transplant population: a single centre study. *Int J Nephrol.* (2016) 2016:7126290. doi: 10.1155/2016/7126290
8. Evenepoel P, Van Den Bergh B, Naesens M, De Jonge H, Bammens B, Claes K, et al. Calcium metabolism in the early posttransplantation period. *Clin J Am Soc Nephrol.* (2009) 4:665–72. doi: 10.2215/CJN.03920808
9. Copley JB., Wüthrich PR. Therapeutic management of post-kidney transplant hyperparathyroidism. *Clin Transplant* 2011;25:24-31.
10. 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) 100:184–93. doi: 10.1097/TP.0000000000000823
11. Tataranni T, Biondi G, Cariello M, et al. Rapamycin-induced hypophosphatemia and insulin resistance are associated with mTORC2 activation and klotho expression. *Am J Transplant* 2011, 11:1656-64
12. Yeh JK, Aloia JF. Effect of glucocorticoids on the passive transport of phosphate in different segments of the intestine in the rat. *Bone Mineral.* (1987) 2:11–9.
13. Jeon HJ, Kim YC, Park S, Kim CT, Ha J, Han DJ, et al. Association of serum phosphorus concentration with mortality and graft failure among kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* (2017) 12:653–62. doi: 10.2215/CJN.07090716
14. Querings K, Girndt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath J. 25-hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab.* (2006) 91:526–9. doi: 10.1210/jc.2005-0547
15. Ewers B, Gasbjerg A, Moelgaard C, Frederiksen AM, Marckmann P. Vitamin D status in kidney transplant patients: need for intensified routine supplementation. *Am J Clin Nutr.* (2008) 87:431–7. doi: 10.1093/ajcn/87.2.431
16. Keyzer CA, Riphagen IJ, Joosten MM, Navis G, Muller Kobold AC, Kema IP, et al. Associations of 25(OH) and 1,25(OH)₂ vitamin D with long-term outcomes in stable renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab.*(2015) 100:81–9. doi: 10.1210/jc.2014-3012
17. Lehmann G, Ott U, Stein G, Steiner T, Wolf G. Renal osteodystrophy after successful renal transplantation: a histomorphometric analysis in 57 patients. *Transplant Proceed.* (2007) 39:3153–8. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.10.001
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDWG. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* (2009) 113:S1–130. doi: 10.1038/ki.2009.188

19. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutierrez OM, et al. KDOQI US commentary on the 2017 KDIGO clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis.* (2017) 70:737–51. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.07.019
20. González JA, Velazquez FF, Reyes A, Mereiros dm, et al. Correlación de QUS y DXA para evaluar salud ósea en pacientes pediátricos trasplantados de riñón. *Rev Mex Traspl* 2015, 4(1):S5
21. Rubel D, Stock J, Ciner A, Hiller H, Girgert R, Muller GA, et al. Antifibrotic, nephroprotective effects of paricalcitol versus calcitriol on top of ACE-inhibitor therapy in the COL4A3 knockout mouse model for progressive renal fibrosis. *Nephrol Dialysis Transplant.* (2014) 29:1012–9. doi: 10.1093/ndt/gft434
22. Kruger GL, Ribeiro CM, Riella M, Mazza MM. Persistent disorders of mineral metabolism after one year of kidney transplantation. *J Bras Nephrol* 2016,38(3):282-286.
23. Vangala C., Pan Jenny., Cotton TR., Ramaathan V. Mineral and Bone Disorders After Kidney Transplantation. *Frontiers in Medicina.* 2018, July 5(211):1-15.
24. Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, Gagne M, Cardinal J, Ouimet D. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis.*1996;28(1):105– 14.
25. Taweeseedt, P., 2015. Mineral and bone disorder after kidney transplantation. *World Journal of Transplantation*, 5(4), p.231.
26. Bleskestad IH, Bergrem H, Leivestad T, Hartmann A, Gøransson LG. Parathyroid hormone and clinical outcome in kidney transplant patients with optimal transplant function. *Clin Transplant* 2014; 28: 479–486 DOI: 10.1111/ctr.12341
27. Nakamura M, Tanaka K, Marui Y, Tomikawa S. Clinicopathological analysis of persistent hypercalcemia and hyperparathyroidism after kidney transplantation in long-term dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 551-556 [PMID: 24107283 DOI: 10.1111/1744-9987.12018]
28. Kulshrestha S, Ojo AO, Luan FL. Metabolic syndrome, vitamin D deficiency and hypoparathyroidism among nondiabetic patients early after kidney transplantation. *Am J Nephrol* 2013; 37: 399-404
29. Weisinger JR, Carlini RG, Rojas E, Bellorin-Font E. Bone disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(6):1300–13.