



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C. M. N. SIGLO XXI

INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A TRASTORNOS DEL METABOLISMO
OSEO MINERAL EN EL PACIENTE POS- TRASPLANTE RENAL

FOLIO: F- 2011-3601-91

TESIS QUE PRESENTA

DRA. MARICELA SANTIAGO CHÁVEZ.

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN

NEFROLOGÍA

ASESORES DE TESIS:

**DRA. MARIA DEL CARMEN GRACIDA JUÁREZ JEFE DE SERVICIO UNIDAD
DE TRASPLANTE RENAL**



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DRA DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACION EN SALUD

U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS

JEFE DE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA

MÉDICO TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA

U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

ASESOR DE TESIS

DRA. MARIA DEL CARMEN GRACIDA JUÁREZ

JEFE DE SERVICIO DE LA UNIDAD DE TRASPLANTE RENAL

U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

INDICE

	Pag.
Resumen	1
Antecedentes	3-6
Justificación	6-7
Planteamiento del problema	7
Hipótesis	8
Objetivo	8-9
Material y método	8-10
a) Análisis estadístico	
b) Diseño del estudio	
c) Universo de trabajo	
d) Ubicación del espacio temporal	
e) Variables del estudio	
f) Selección de la muestra	
g) Criterios de selección de la muestra	
h) Procedimiento	
Resultados	11-21
Discusión	21-23
Conclusión	23
Bibliografía	24-27
Anexos	28

INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A TRASTORNOS DEL METABOLISMO OSEO MINERAL EN EL PACIENTE POS-TRASPLANTE RENAL

INTRODUCCIÓN: La Enfermedad renal crónica está asociada con trastornos significativos en el metabolismo óseo y mineral, representando la mayor causa de mortalidad cardiovascular. Un trasplante renal corrige muchas de las alteraciones metabólicas de la uremia, con incremento del filtrado glomerular, recuperación de la función tubular; permitiendo normalizar los niveles plasmáticos de calcio, fósforo y disminuir los niveles sanguíneos de hormona paratiroidea. Tanto en el postrasplante inmediato, como en el tardío se observan frecuentemente una elevada incidencia de hipercalcemia, hipofosfatemia, niveles elevados de PTH a pesar de un funcionamiento renal normal. Además los trastornos del metabolismo mineral observados después del trasplante renal están determinados por trastornos preexistentes al tiempo del trasplante o factores inherentes al él, tales como: duración de la diálisis, edad, función del injerto y el uso de agentes inmunosupresores.

OBJETIVO: Determinar la prevalencia y los factores asociados que pueden influir en los trastornos del metabolismo óseo mineral en el paciente postrasplantado renal.

MATERIAL Y MÉTODO: Se revisaron un total de 143 pacientes trasplantados renales de enero del 2007 a marzo del 2011 sin importar el género, tipo de trasplante renal recibido, con filtrado glomerular mayor de 60mL/min, edad mayor de 18 años y menor de 55 años, se revisaron parámetros asociados a la enfermedad renal preexistente, así como se midieron parámetros bioquímicos como calcio sérico, fósforo sérico, PTH, creatinina sérica, fosfatasa alcalina con seguimiento al egreso hospitalario, a los tres meses, y en los años posteriores al trasplante, además de revisar estudios de gammagrama paratiroideo y terapia inmunosupresora.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, mediante determinación de media aritmética y desviación estándar. El valor de p se considero como significativo si fue < 0.05 con un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS: La hipercalcemia pos trasplante fue un trastorno infrecuente presentándose con una frecuencia del 11 al 20%. La hipofosfatemia se presento en el 75.5% de los pacientes, permaneciendo hasta los primeros 3 meses postrasplante, posterior al cual los niveles se normalizaron, el hiperparatiroidismo persistente fue un trastorno común con una frecuencia del 56.7% de los casos manteniendo cifras de PTH mayores a 60pg/ml hasta 4 años postrasplante sobretodo en el grupo de pacientes con PTH inicial mayor a 500pg/mL. Entre los factores pretrasplante asociados al mantenimiento de cifras de PTH elevadas se encontraron la duración de la diálisis y los niveles de PTH previos al trasplante.

CONCLUSIONES: El tiempo de duración en diálisis, la severidad del hiperparatiroidismo pretrasplante y la terapia inmunosupresora, son factores de riesgo para la presencia de trastornos del metabolismo mineral postrasplante renal. La hipofosfatemia y el hiperparatiroidismo persistente fueron los trastornos más frecuentemente encontrados, que aunque pueden estar relacionados entre sí, se reconoce una mayor asociación en aquellos con cifras de PTH más elevadas en el pre y postrasplante.

DATOS DEL ALUMNO:

Santiago
Chávez
Maricela
50-4414-96
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
Nefrología
40001649-2

2. DATOS DEL ASESOR:

Gracida
Juárez
María del Carmen

3. DATOS DE LA TESIS:

Incidencia y factores asociados a trastornos del metabolismo óseo mineral en el paciente pos-trasplante renal.

28 p.

2012.

I. ANTECEDENTES

La enfermedad renal crónica está asociada con trastornos significativos en el metabolismo óseo y mineral, representando la mayor causa de mortalidad cardiovascular, particularmente en estadios finales de la enfermedad renal [1].

Un trasplante renal satisfactorio corrige muchas de las alteraciones metabólicas de la uremia, gracias al incremento del filtrado glomerular y a la recuperación de la función tubular; permitiendo normalizar los niveles plasmáticos de calcio, fósforo y disminuir los niveles sanguíneos de hormona paratiroidea, incrementando los niveles de metabolitos de la vitamina D y corrigiendo la acidosis metabólica mediada por la uremia. Estos hechos mejoran el metabolismo y la integridad del hueso; sin embargo, tanto en el postrasplante inmediato, como en el tardío se observan frecuentemente una elevada incidencia de osteopenia, hipercalcemia, hipofosfatemia y otros trastornos en el remodelamiento óseo, que pueden existir a pesar del buen funcionamiento del injerto y en otra ocasiones, pueden reaparecer dentro de 10 a 12 años de vida del injerto, debido al deterioro progresivo en el funcionamiento renal [2,3].

Trastornos en el metabolismo mineral antes del trasplante renal:

En la enfermedad renal crónica un deterioro en la tasa de filtración glomerular resulta en un deterioro en la capacidad del riñón para excretar fosfato, el resultado es una hiperfosfatemia que estimula la secreción del FGF-23, el efecto fosfatúrico de esta proteína inicialmente mantiene los niveles séricos de fósforo, hasta que en etapas posteriores de la enfermedad renal incrementa la concentración de FGF-23 [4,5].

El efecto de niveles elevados de FGF-23 es la supresión en la actividad de la 1- alfa-hidroxilasa que contribuye al descenso en la síntesis de calcitriol [6,7].

La hiperfosfatemia también contribuye al hiperparatiroidismo por estimulación directa de la pre-pro-PTH y su transcripción. Por lo que un número significativo de pacientes tiene hiperfosfatemia al momento del trasplante.

Deficiencia de calcitriol: El riñón es el mayor sitio de síntesis del metabolito activo de la vitamina D, el descenso en la masa renal resulta en un deterioro progresivo de la capacidad de la 1 alfa-hidroxilasa para sintetizar calcitriol, sobre todo cuando la tasa de filtrado glomerular se encuentra por debajo de 50-60mL/min. Bajos niveles de 25-hidroxivitamina D, sustrato para el calcitriol son frecuentemente observados en pacientes con enfermedad renal crónica y contribuyen a los bajos niveles de calcitriol, hiperfosfatemia y a altos niveles de FGF-23. La deficiencia de calcitriol altera la absorción intestinal de calcio, llevando a hipocalcemia. Así reducciones en el calcio iónico, es el más potente estímulo para la secreción de PTH (hormona paratiroidea), la síntesis y eventualmente la proliferación celular en los estadios finales de la enfermedad renal. La hiperplasia difusa de la glándula paratiroides, está asociada con disregulación de los receptores sensibles al calcio y los receptores de vitamina D [1,5,8].

Las elevadas concentraciones de PTH incrementan el número y la actividad de los osteoblastos y osteoclastos. En varios casos la fibrosis de la médula ósea resulta en patrones histológicos de osteítis fibrosa quística y la infiltración de tejido fibrótico puede llevar a la supresión de la médula ósea, contribuyendo a la anemia y a la resistencia potencial al tratamiento con eritropoyetina. Las lesiones de alto recambio están característicamente asociadas con un incremento en la actividad de la fosfatasa alcalina y elevados niveles de PTH.

La hiperfosfatemia es un patrón frecuente y la hipercalcemia se desarrolla cuando la paratiroides alcanza autonomía. La combinación de ambos trastornos lleva a altos niveles de calcio y fósforo, lo que aumenta el riesgo de calcificaciones vasculares y extraesqueléticas.

Otro aspecto de la enfermedad ósea, lo constituye la lesión ósea adinámica histológicamente caracterizada por una pausa en la actividad de los osteoclastos y

osteoblastos con un decremento marcado en la formación ósea con un bajo recambio óseo, la lesión está bioquímicamente asociada con bajos niveles de fosfatasa alcalina y niveles bajos o normales de PTH [9,10]. Los pacientes tienden a desarrollar hipercalcemia espontánea debido a una falla en la secreción de calcio dentro del hueso por disfunción osteoblástica o seguida a la administración de derivados de la vitamina D debido a una falla en la secreción de calcio dentro del hueso por disfunción osteoblástica.

Los pacientes con mayor riesgo de enfermedad ósea adinámica son: ancianos, diabéticos, con sobrecarga de hierro, pacientes que se encuentran en DPCA (diálisis peritoneal continua ambulatoria), post operados de paratiroidectomía y aquellos en quienes los niveles de PTH están inapropiadamente suprimidos [11,12].

Trastornos del metabolismo mineral después del trasplante renal.

Los trastornos del metabolismo mineral observados después del trasplante renal están determinados por trastornos preexistentes al tiempo del trasplante o factores inherentes al trasplante, tales como: función del injerto y el uso de agentes inmunosupresores [13].

Hiperparatiroidismo persistente:

Aunque la concentración de PTH disminuye significativamente dentro de los primeros tres meses después del trasplante, solo un 50% de los pacientes lo hace un año posterior trasplante [14,15,16,17].

El principal determinante del hiperparatiroidismo persistente después del trasplante es la severidad del hiperparatiroidismo al tiempo del trasplante. La presencia de hipercalcemia pre-trasplante también refleja autonomía de la glándula paratiroidea y más propiamente el desarrollo de hiperplasia nodular y monoclonal. El proceso de involución puede tomar de pocos meses a varios años, las concentraciones de PTH persistentemente elevadas han sido atribuidas a una reducción relativamente lenta en la hiperplasia paratiroidea.

Otras determinantes de persistencia del hiperparatiroidismo después del trasplante son el número de años en diálisis y la falla en el establecimiento de la función adecuada del injerto y su subsecuente deterioro [18,19].

Más del 85% de los receptores de trasplante renal en estudios longitudinales tienen niveles de 25-hidroxivitamina D menores de 30ng/ml [20,21].

A pesar de la prevalencia de hiperparatiroidismo persistente autónomo, solamente el 5% de los pacientes requieren de paratiroidectomía después del trasplante renal, la indicación para ello lo constituye la hipercalcemia severa persistente, la cual puede poner en peligro el funcionamiento renal, calcifilaxis o pérdida ósea progresiva asociada con fracturas [13,22,23].

Hipercalcemia postrasplante:

El hiperparatiroidismo postrasplante persistente se caracteriza por un patrón autónomo de la secreción de PTH frecuentemente asociado a hipercalcemia e hipofosfatemia [13,24] la hipercalcemia generalmente desarrolla semanas después del trasplante, posiblemente relacionado con la remoción de los efectos supresores de altas dosis de corticoesteroides usado en el post-operatorio inmediato, efecto que puede prolongarse hasta en el 50% de los pacientes. Un mecanismo potencial para la hipercalcemia transitoria postrasplante es la resolución de las calcificaciones extraesqueléticas [18].

Hipofosfatemia postrasplante:

La hipofosfatemia es reportada en más del 93% de los pacientes en las primeras semanas pos-trasplante, esta es usualmente transitoria y asintomática, desapareciendo casi completamente un año después del trasplante [26,27] aunque esta puede persistir por más de 10 años [28]. Los mecanismos para la hipofosfatemia pos-trasplante no han sido completamente elucidados. Este trastorno está ligado a trastornos en la regulación para la absorción tubular de fósforo. La reabsorción de fósforo en el túbulo proximal es el mayor mecanismo en el mantenimiento de fosfato dependiente de sodio por medio del cotransporte Na^+/PO_4 , los factores que pueden dañar la reabsorción tubular de fósforo en el paciente recién trasplantado incluyen:

- a) Incremento en los niveles de PTH y aumento en su actividad.
- b) Deficiencia relativa de calcitriol.
- c) Drogas inmunosupresoras e
- d) Incremento en los niveles de fosfatoninas.

El hiperparatiroidismo es un factor agravante, pero niveles bajos de fósforo pueden persistir después de la normalización de los niveles de PTH [28]. Una característica de la hipofosfatemia postrasplante es la asociación de fosfaturia con niveles bajos de calcitriol después del establecimiento de una buena función renal.

Esta asociación es análoga a lo observado con niveles aumentados de FGF-23 que induce fosfaturia mientras inhibe la enzima 1 alfa-hidroxilasa, aunque los niveles de FGF-23 disminuyen en un 50% de 4 a 5 días posteriores al trasplante, pueden permanecer aumentados al doble. También se encuentra una fuerte correlación entre niveles elevados de FGF-23 y la supresión persistente de niveles de calcitriol, la excreción de fosfato renal puede persistir por largo tiempo antes de la normalización del fósforo sérico [29].

El FGF-23 puede jugar un rol importante en la patogénesis del hiperparatiroidismo secundario, en pacientes con enfermedad renal crónica se ha encontrado como el factor más usual, en el desarrollo posterior de hiperparatiroidismo secundario refractario, hipofosfatemia severa y niveles inapropiadamente bajos de calcitriol en el periodo postrasplante temprano.

Otro factor para la hipofosfatemia postrasplante incluye el impacto de agentes inmunosupresores, altas dosis de glucocorticoides y tacrolimus han sido ligados a efectos fosfáticos después del trasplante renal.

La importancia de la hipofosfatemia postrasplante tiene potencia para inducir defectos en la mineralización, defectos que pueden persistir después de obtener niveles normales de 25-hidroxivitamina D. La hipofosfatemia esta también asociada con morbilidad cardiovascular en la forma de arritmias cardiacas, falla respiratoria y complicaciones neurológicas [30].

Aunque el tratamiento con fosfato ha sido recomendado en el manejo de la hipofosfatemia persistente después del trasplante debe tenerse precaución en su uso, pudiendo incrementar la concentración de PTH e inhibir la producción de calcitriol, así como estimular la secreción de FGF-23, empeorando la secreción de fosfatos. La administración de fósforo debe ser considerado en hipofosfatemia severa persistente con uso conjunto con metabolitos de la vitamina D [31].

Efectos de la inmunosupresión en el metabolismo óseo.

El periodo postrasplante está caracterizado por una pérdida ósea reportada en un rango de entre 4 a 9% en la columna lumbar y de un 5 a un 8% en la cadera, predominante atribuida al uso de esteroides [32-36]. Estos agentes resultan en supresión de la formación ósea por inhibición de la replicación y diferenciación de

osteoblastos con incremento de la apoptosis de células maduras, así como incremento de la actividad osteoclastica, disminución en la absorción intestinal y un incremento en la excreción renal, llevando a un balance negativo del calcio [37].

Los inhibidores de las calcineurinas: ciclosporina y tacrolimus han sido implicadas en la pérdida ósea observada después del trasplante. La ciclosporina está asociada con pérdida ósea por alto recambio en modelos en ratas, pero un efecto en la resorción ósea parece controversial en humanos [38]. El Tacrolimus puede causar menor pérdida ósea que la ciclosporina. El sirolimus, micofenolato mofetil y la Azatioprina parece tener poco efecto en la masa ósea [39].

La fase postrasplante está caracterizada por una lenta pérdida ósea y recuperación de la misma en un periodo promedio de 6 a 18 meses después de suspender los glucocorticoides, sin embargo muchos estudios mostraron un decremento en la densidad ósea hasta 20 años después del trasplante renal [40,41].

Otros factores que contribuyen a la pérdida ósea incluyen factores relacionados a la edad, menopausia, hipogonadismo, inmovilización y el uso de medicamentos modulantes óseos tales como los diuréticos [42,43].

Evaluación de la enfermedad ósea después del trasplante renal.

Las guías KDOQI y las guías europeas recomiendan una monitorización cercana del calcio sérico, fósforo sérico y concentraciones de PTH, así como mediciones anuales de densidad mineral ósea al tiempo del trasplante, al año y a los dos años posteriores y el ajuste de regímenes inmunosupresores a la menor dosis de glucocorticoides para evitar la pérdida ósea, el riesgo de fracturas y osteonecrosis después del trasplante renal [31].

La European Best Practice Guidelines 2002 aconsejan la disminución de la dosis acumulada de corticoesteroides, así como el uso conjunto de ergocalciferol o calcitriol con suficiente ingesta de calcio durante el tratamiento esteroideo.

Para los pacientes con osteopenia establecida, la terapia con bifosfonatos debe ser considerada. Similarmente las guías KDOQI 2003 sugiere que el régimen inmunosupresor debe de ser ajustado a la dosis más baja, si la osteoporosis es identificada por cambios en la densidad mineral ósea (t-score >-2SD), las guías recomiendan considerar una terapia con bifosfonato parenteral. Con respecto, al tratamiento con calcitonina o vitamina D ninguna recomendación fue publicada.

Ninguna guía está disponible concerniente al manejo de la enfermedad ósea en el receptor de trasplante renal.

Durante los últimos años, los agentes calcimiméticos (cinacalcet) fue evaluado para el tratamiento de la hipercalcemia en el paciente trasplantado con hiperparatiroidismo secundario. Como se muestra en ensayos pos- trasplante, el cinacalcet redujo sucesivamente niveles elevados de calcio sérico y de PTH sin ningún efecto en la función renal.

II. JUSTIFICACIÓN

Las alteraciones en el metabolismo del calcio-fósforo, es una de las complicaciones más frecuentes en el paciente con enfermedad renal crónica y de ellas la incidencia de hiperparatiroidismo secundario con altos niveles de hormona paratiroidea, hiperfosfatemia, hipocalcemia, en muchas ocasiones traducidas clínicamente como presencia de calcifilaxis, fracturas patológicas, datos de resorción ósea: osteopenia y osteoporosis que llevan al paciente a un alto riesgo de mortalidad cardiovascular,

mismas manifestaciones tienden a mejorar posterior al trasplante renal, sin embargo aunque existe respuesta temprana y recuperación progresiva de la densidad ósea, en un alto porcentaje, dichas manifestaciones pueden recidivar en el paciente postrasplantado muchas veces secundaria a autonomía del tejido paratiroideo.

De ahí la importancia de establecer regímenes de monitorización pre y pos trasplante mediante el seguimiento de niveles de calcio sérico, fósforo sérico, PTH, densitometría ósea pre y pos trasplante que permitan la detección de estos trastornos del metabolismo mineral la vigilancia adecuada y el tratamiento oportuno.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El concepto de que la mayoría de los pacientes urémicos que recuperan función renal mediante un trasplante normalizan las alteraciones del metabolismo mineral que previamente padecían, ha ido perdiendo crédito debido principalmente a los siguientes hechos demostrados:

El grado de recuperación de la función renal es usualmente incompleta y la persistencia de hiperparatiroidismo es frecuente. Además, los inmunosupresores utilizados para prevenir el rechazo de injerto ejercen efectos sobre el metabolismo óseo. Los mayores problemas clínicos incluyen hipercalcemia e hiperparatiroidismo persistente, hipofosfatemia, pérdida ósea pos-trasplante, osteonecrosis, dolor óseo y fracturas, todos estos factores en conjunto contribuyen a la mayor morbilidad del paciente postrasplantado, por lo cual se pueden establecer las siguientes cuestiones de investigación:

Cuál es la prevalencia de los trastornos del metabolismo óseo mineral en el paciente pos-trasplantado en la Unidad de Trasplante renal en CMNSXXI?

Cuál es la magnitud de asociación entre hiperparatiroidismo secundario pre-existente y su prevalencia posterior al trasplante renal?

Qué valor predictivo tendrá, la relación de los factores asociados a la enfermedad renal, terapia de reemplazo renal previo al trasplante y la prevalencia del hiperparatiroidismo secundarios posterior al trasplante renal?

IV.HIPÓTESIS

La existencia de factores como la edad, hiperparatiroidismo secundario y terapia de reemplazo renal pre existente al trasplante renal pueden ser factores de riesgo para la existencia y persistencia de trastornos en el metabolismo óseo mineral, en el paciente postrasplantado.

V. OBJETIVO: Determinar la prevalencia y los factores asociados que pueden influir en los trastornos del metabolismo óseo mineral en el paciente postrasplantado renal.

Objetivos específicos:

- Determinar la prevalencia de hiperparatiroidismo persistente posterior al trasplante renal.

- Establecer el papel de los factores asociados a la enfermedad renal y el riesgo de trastornos del metabolismo óseo mineral.
- Determinar el trastorno óseo mineral más frecuente.

VI. MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes trasplantados desde enero del 2007 y su evolución hasta marzo del 2011, sin importar, genero, tipo de trasplante recibido, con función renal mayor de 60mL/min, edad mayor de 18 años y menor de 55 años, se revisaron parámetros asociados a la enfermedad renal: causa de la enfermedad renal, terapia sustitutiva de reemplazo, duración de la misma, diagnóstico previo de patología ósea mineral, parámetros bioquímicos previos y posteriores al trasplante renal como: niveles de calcio sérico, fósforo sérico, PTHi, fosfatasa alcalina así como gammagrama paratiroideo. Tratamiento inmunosupresor establecido, según el protocolo de la unidad de trasplante renal.

a) Análisis estadístico

Se realizó una estadística descriptiva mediante ordenamiento y agrupación de la información obtenida, la medición estadística de las variables será mediante determinación de media aritmética, desviación estándar, el plan de tabulación y análisis de datos será mediante tablas y gráficos. El valor de p se considerara < 0.05 como significativo con un intervalo de confianza del 95%.

b. Diseño de estudio:

- Por el objetivo: Descriptivo
- Por direccionalidad: Retrospectivo.
- Por la intervención del investigador: no experimental
- Por la medición de las variables: longitudinal.

c. Universo de trabajo:

Población fuente: Pacientes trasplantados en la Unidad de Trasplante Renal de Centro Médico Nacional Siglo XXI desde Enero del 2007 y su seguimiento hasta marzo del 2011.

Población elegible: Pacientes trasplantados renales sin importar el tipo de trasplante recibido con FG mayor a 60 mL/min mayores de 18 años y menores de 55 años sin importar género, con o sin diagnóstico de enfermedad del metabolismo óseo mineral previo al trasplante renal.

d. Ubicación espacio temporal:

Unidad de Trasplante renal Centro médico Nacional siglo XXI, perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social.

e. Variables de estudio:

- Edad
- Género
- Causa de la enfermedad renal
- Terapia sustitutiva de la función renal
- Tiempo de duración de la terapia de reemplazo renal
- Tipo de trasplante renal recibido
- Terapia inmunosupresora
- Dosis acumulada de esteroide
- Uso de diurético
- Menopausia
- Episodios de rechazo agudo
- Diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario (niveles de PTH ≥ 300 pg/mL)
- Niveles de PTH pre trasplante renal, postrasplante, a los tres meses y en los años siguientes al trasplante.
- Nivel de creatinina sérica pre trasplante renal, postrasplante, a los tres meses y en los años siguientes al trasplante.
- Niveles de calcio sérico pre trasplante renal, postrasplante, a los tres meses y en los años siguientes al trasplante.
- Hipocalcemia (niveles de calcio sérico < 8.4 mg/dL).
- Hipercalcemia (niveles de calcio sérico ≥ 10.4 mg/dL)
- Niveles de fósforo sérico pre trasplante renal, postrasplante, a los tres meses y en los años siguientes al trasplante.
- Hipofosfatemia (niveles ≤ 2.9 mg/dL).
- Hiperfosfatemia (niveles ≥ 5.5 mg/dL).
- Tasa de filtrado glomerular (TFG) determinado por fórmula de MDRD.

f. Selección de la muestra:

Tamaño de la muestra:

Individuos trasplantados desde el año 2007 hasta Marzo del 2011.

g. Criterios de selección de la muestra:

Criterios de inclusión: Pacientes que presenten las siguientes características:

- Género y sexo indeterminado
- Edad entre 18 y 55 años.
- Con una TFG ≥ 60 mL/min
- Sin importar el tipo de trasplante recibido.
- Esquema inmunosupresor establecido en la unidad de trasplantes.

- Con diagnóstico clínico o bioquímico de algún trastorno del metabolismo calcio-fósforo.

Criterios de eliminación:

- Pérdida de seguimiento.
- Expedición de alta a su Hospital General de zona por conveniencia del paciente.
- Que no se haya localizado el expediente en archivo clínico.
- Pacientes sin estudios completos para su estudio detallado.
- Función retardada del injerto o nefropatía crónica del mismo

Criterios de exclusión:

- No hayan sido trasplantados en la UTR CMNSXXI.
- Muerte post- operatoria.
- Rechazo vascular agudo
- Trastornos del metabolismo óseo mineral secundario a causas diferentes de la enfermedad renal como hiperparatiroidismo primario, neoplasias, entre otras.

h. Procedimientos:

Se revisaron y analizaron los expedientes de los pacientes registrados como trasplantados renales en la Unidad de Trasplante Renal de Centro Médico Nacional SXXI en el periodo comprendido entre enero del 2007 y marzo del 2011, en aquellos que cumplieron los criterios de inclusión, se revisaron las siguientes variables: tipo de trasplante renal recibido, etiología de la enfermedad renal previa al trasplante, tratamiento sustitutivo de la función renal y duración de la misma, diagnóstico previo de hiperparatiroidismo secundario plasmado en el expediente clínico, así como se evaluaron parámetros bioquímicos como: niveles de calcio sérico, fósforo sérico, creatinina sérica y PTH con un seguimiento pretrasplante, al egreso hospitalario postrasplante, a los 3 meses y en los años posteriores a la realización del trasplante renal en promedio 3 años de seguimiento. Así como se determino los niveles de fosfatasa alcalina pre y postrasplante renal, se registro la terapia inmunosupresora recibida y la dosis promedio de esteroide administrada, además de buscar la frecuencia de variables asociadas como uso de diurético o diagnostico de menopausia. Dentro de los estudios radiológicos evaluados se encontró el gammagrama paratiroideo y su correlación con los niveles de PTH postrasplante renal. La PTHi fue determinada mediante inmunorradiometría y los valores de calcio sérico y fósforo sérico mediante un autoanalizador estándar.

VII. RESULTADOS:

En el periodo comprendido entre Enero del 2007 y Marzo del 2011, se trasplantaron un total de 310 pacientes censados en los registros de la Unidad de trasplante renal de CMNSXXI, de ellos solo 143 pacientes cumplieron los criterios de inclusión expuestos en el presente trabajo, 117 expedientes no se encontraron disponibles en archivo clínico y 50 fueron excluidos (once de ellos presentaron rechazo vascular agudo, cuatro tuvieron filtrado glomerular menor de 60 mL/min, veintisiete pacientes evolucionaron a nefropatía crónica, un paciente fue mayor de 55 años, 5 pacientes fueron derivados a su Hospital General de Zona de procedencia, para continuar tratamiento y dos presentaron respuesta retardada del injerto).

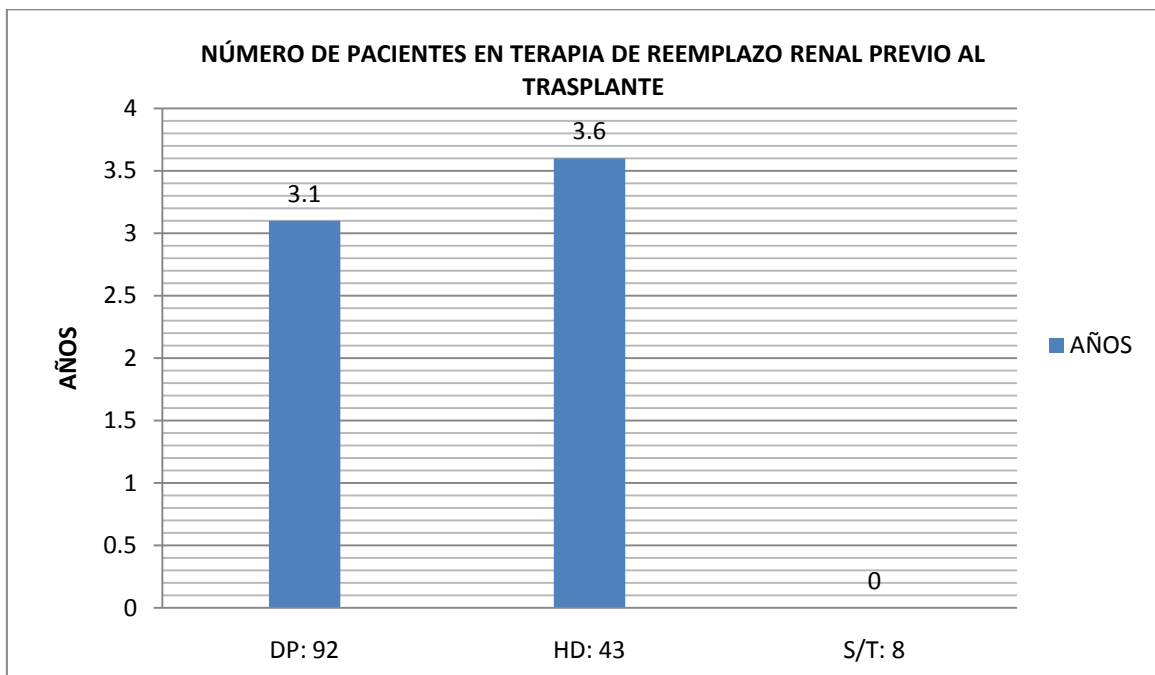
La edad promedio de los pacientes trasplantados fue de 33 años (rango 17-55 años) (DE 9.97). En cuanto al género predominó el masculino con 95 pacientes y 48 pertenecieron al género femenino.



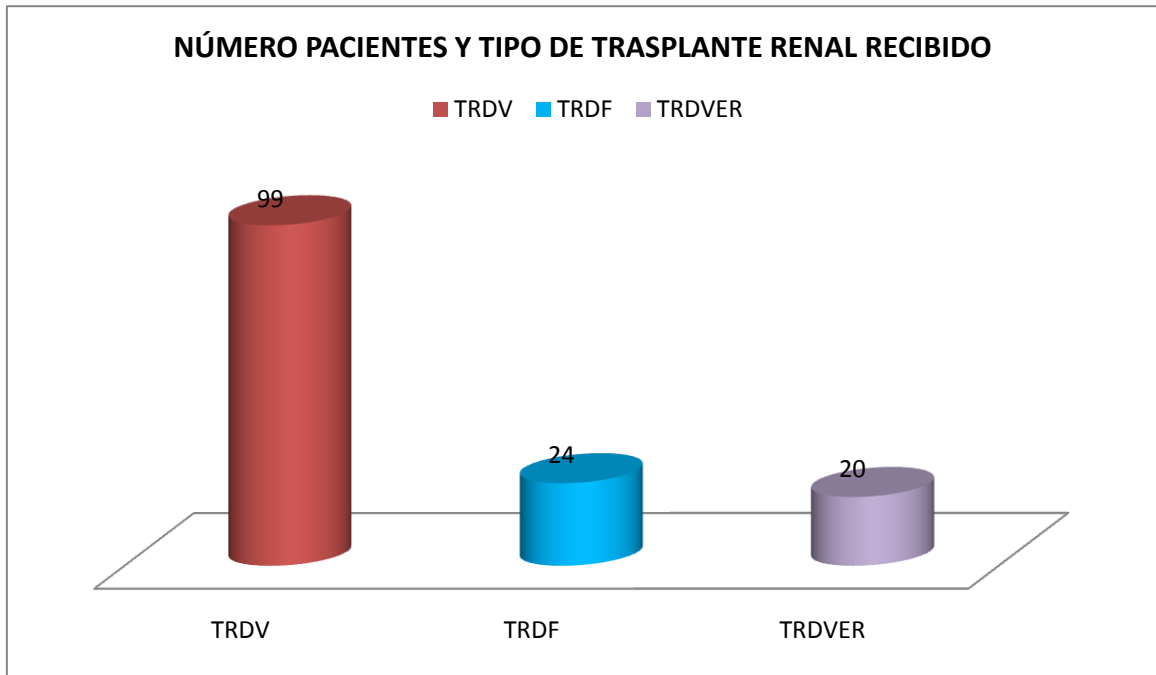
Entre las causas de enfermedad renal crónica establecidas antes del trasplante renal se encontraron las siguientes: etiología desconocida (79 pacientes) seguida por la glomerulopatía de etiología desconocida con 33 pacientes, 11 tuvieron glomerulopatía por hipertensión arterial a 6 pacientes se les documentó Glomeruloesclerosis focal y segmentaria, 5 fueron atribuidos a nefropatía diabética, tres fueron causadas por nefritis tubulointersticial secundaria a enfermedad por reflujo vesicoureteral, dos a síndrome de Alport, 2 a glomerulonefritis membranoproliferativa y 2 a enfermedad poliquística.

ETIOLOGIA	TOTAL
ETIOLOGÍA DESCONOCIDA	79
GLOMERULOPATÍA DESCONOCIDA	33
GLOMERULOPATÍA POR HIPERTENSIÓN	11
GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA	6
NEFROPATIA DIABETICA	5
SÍNDROME DE ALPORT	4
NEFRITIS POR REFLUJO	3
GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA	2
ENFERMEDAD POLIQUISTICA	2
TOTAL	143

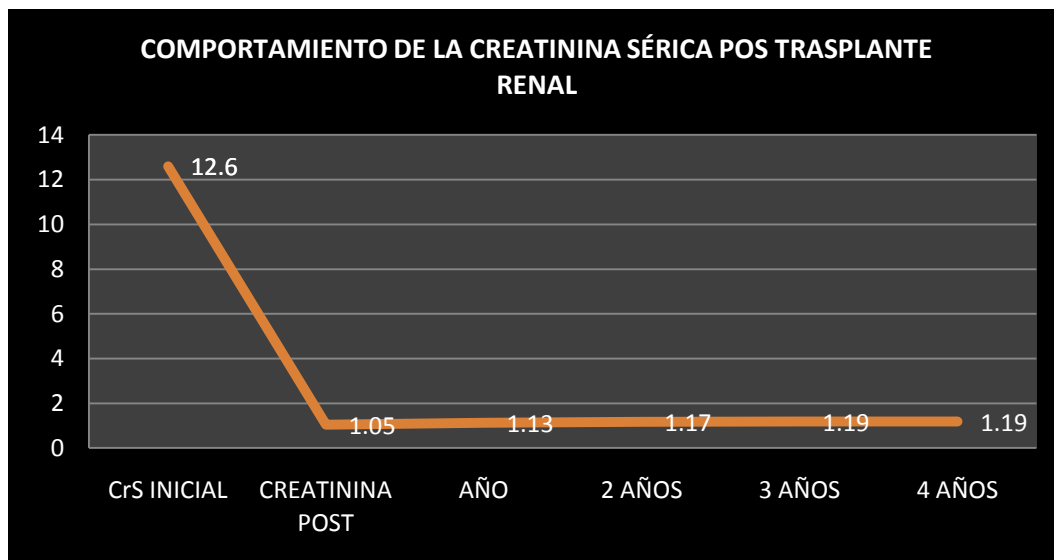
En cuanto a la Terapia de remplazo renal previo al trasplante renal, la diálisis peritoneal predominó (92 pacientes), seguido por la hemodiálisis (43 pacientes) y solo 8 pacientes se encontraban sin terapia de reemplazo renal antes del trasplante. La duración promedio de ambas terapias fue de 3.3 años (3.1 años para diálisis peritoneal y 3.6 años para hemodiálisis).

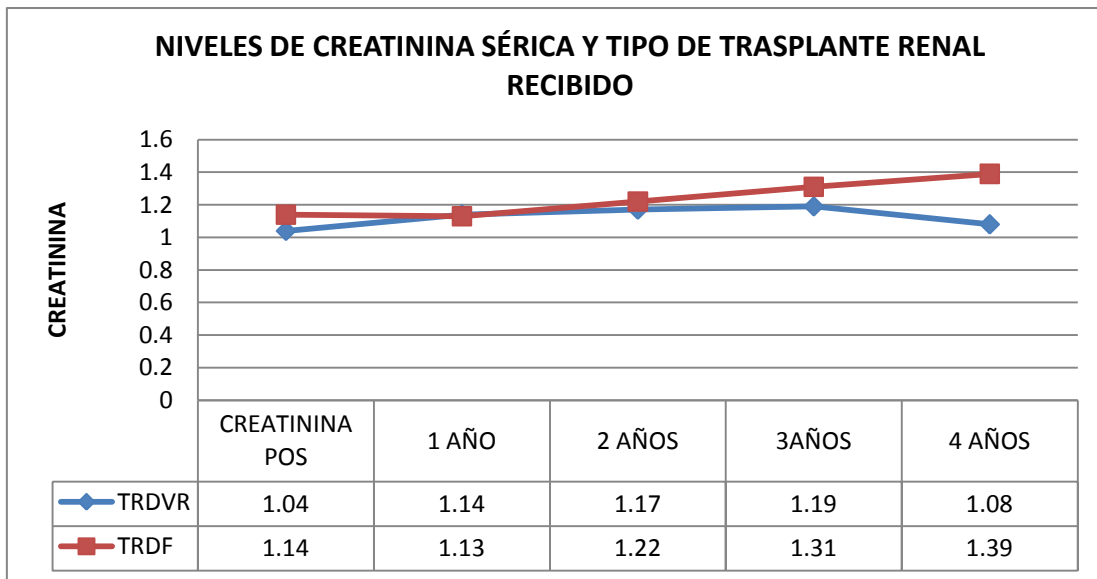


De los 143 pacientes 99 fueron trasplantados de donador vivo relacionado (TRDVR), 24 fueron de donador fallecido (TRDF) y 20 de donador vivo emocionalmente relacionado (TRDVER).



Los niveles de creatinina sérica (CrS) previos al trasplante con ambas terapias sustitutivas de la función renal fueron de 12.6mg/dL, mismos que mejoraron posterior al trasplante renal, siendo el promedio de CrS alcanzado al momento del egreso hospitalario posterior al trasplante renal de 1.05mg/dL con una TFG calculado por fórmula de MDRD de 85.23 mL/min, al año de 1.13 mg/dL, a los dos años 1.17mg/dL y a los 3 y 4 años los niveles de CrS se mantuvieron en 1.19 mg/dL respectivamente.

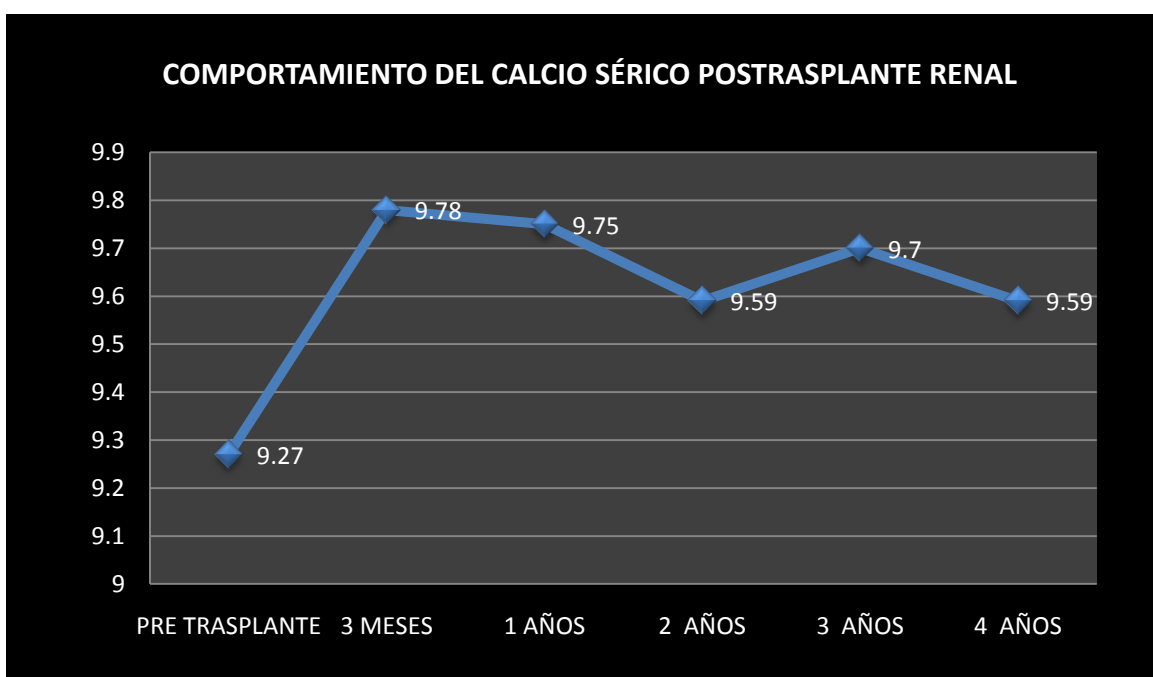




Al comparar la evolución de los niveles de CrS y el tipo de trasplante renal recibido (TRDVR contra TRDF), se observó un ligero incremento en el nivel de CrS a los 3 y 4 años respectivamente, sin embargo, no se encontró diferencia estadística significativa ($p=0.30$).

Se analizó el patrón de comportamiento de los trastornos del metabolismo calcio-fósforo previos al trasplante renal, la hipocalcemia se presentó en 28 de los 143 pacientes con niveles de calcio menores a 8.4mg/dL, 17 pacientes presentaban niveles de calcio sérico mayores de 10.4 mg/dL. El nivel promedio de calcio sérico fue de 9.27mg/dL en los pacientes analizados pre trasplante.

Los niveles de calcio sérico posteriores al trasplante promediaron 9.29 mg/dL, presentando un comportamiento ascendente a los tres meses y al año (9.78 mg/dL y 9.75mg/dL respectivamente), manteniéndose en niveles estables a los dos, tres y 4 años de seguimiento (9.59mg/dL, 9.70mg/dL y 9.59mg/dL).

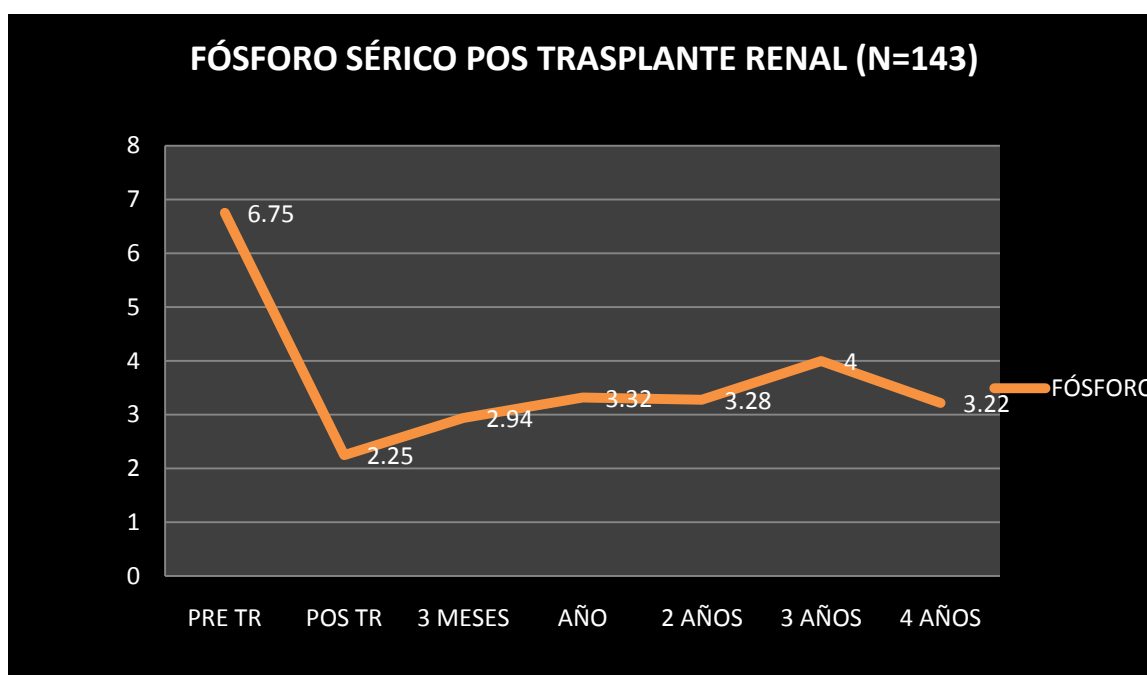


Al realizar la búsqueda intencionada de hipercalcemia (niveles mayores a 10.4mg/dL) de acuerdo al tiempo posterior al trasplante. Diez y seis de 143 analizados presentaban niveles de calcio sérico mayores a 10.4 mg/dl en el periodo pos trasplante (11.18%). A los tres meses 27 pacientes de un total de 140 presentaron hipercalcemia (19.28%). Al año 22 de 120 pacientes presentaron hipercalcemia (18.3%). A los dos años de seguimiento 9 de 79 pacientes presentaron este trastorno (11.39%). A los tres años 4 de 40 pacientes presentaron hipercalcemia (10%), diez pacientes cumplieron 4 años de trasplantados donde 2 de ellos presentaron hipercalcemia (20% de los pacientes registrados). Por lo que la hipercalcemia no fue un patrón constante en el paciente postrasplantado.

	TOTAL	HIPERCALCEMIA	PORCENTAJE
POS- TRASPLANTE	143	16	11.18%
3 MESES	140	27	19.28%
1 AÑO	120	22	18.3%
2 AÑOS	79	9	11.39%
3 AÑOS	40	4	10%
4 AÑOS	10	2	20%

La hiperfosfatemia es una complicación frecuente en el paciente con enfermedad renal crónica, las cifras de fósforo sérico previo al trasplante renal promediaron 6.75mg/dL independientemente de la terapia sustitutiva que se manejara.

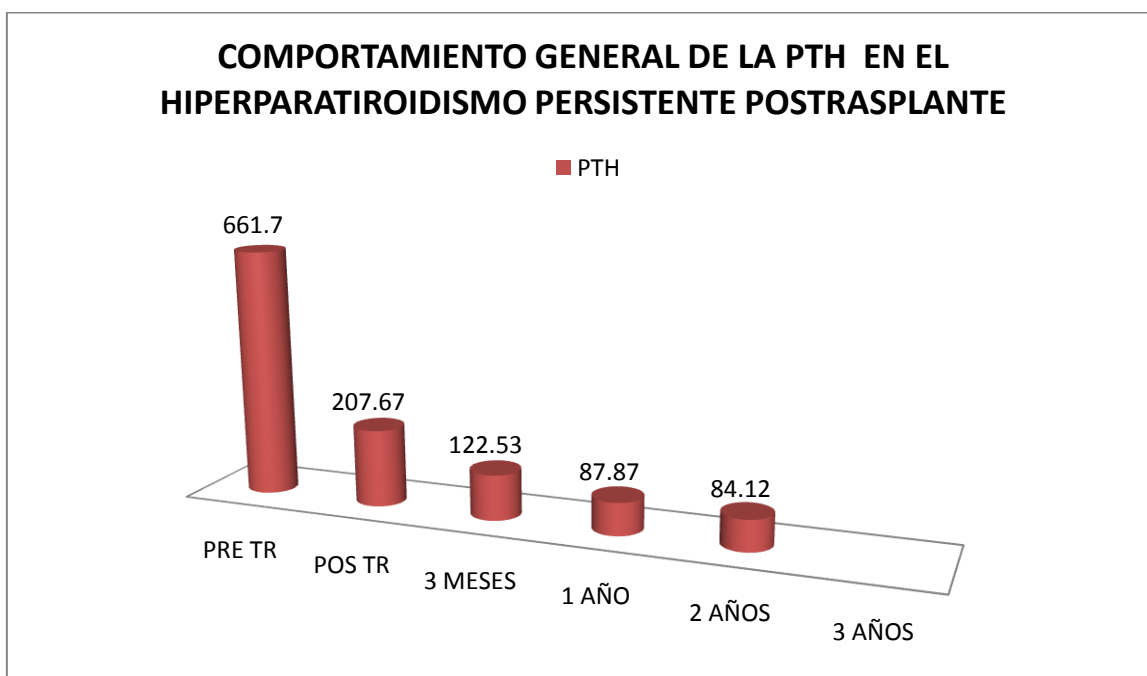
En el período posterior al trasplante la hipofosfatemia se encontró presente hasta los tres meses pos trasplante, estabilizándose y manteniéndose en niveles normales hasta los 4 años de seguimiento (2.25mg/dL en el pos trasplante, 2.94mg/dL a los tres meses, 3.32mg/dL al año, 3.28mg/dL a los 2 años, 4.0 y 3.22mg/dL a los tres y cuatro años respectivamente).



En cuanto a la frecuencia de hiperparatiroidismo secundario, de los 143 pacientes analizados, se lograron documentar 74 pacientes (51.7%) con diagnóstico bioquímico de hiperparatiroidismo secundario (niveles >300pg/mL) previos al trasplante renal, de ellos solo veintinueve tenían el diagnóstico documentado en el expediente clínico.

De los 74 pacientes con hiperparatiroidismo secundario, 42 (56.7%) tuvieron un seguimiento intermitente con al menos una determinación de niveles de PTH posterior al trasplante renal.

Los niveles promedio de PTH en la población censada antes del trasplante fueron de 661.70pg/mL en un rango de (314-1616pg/mL). El comportamiento posterior al trasplante independientemente de los niveles iniciales de PTH >300pg/ml se encontraron por arriba de 60pg/ml (niveles esperados con función renal normal) en su seguimiento a 3 años. En el período postrasplante la hipercalcemia no fue un patrón común, mientras la hipofosfatemia existió hasta los tres meses pos trasplante.



Se analizó el comportamiento de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario por grupos de acuerdo a los niveles de PTH previos al trasplante renal, clasificándolos de acuerdo a las siguientes categorías: Grupo 1 (cifras de PTH 300-499pg/mL), Grupo 2 (500-799 pg/mL), Grupo 3: (800-1700 pg/mL).

A continuación se muestra el comportamiento de cifras de PTH, calcio y fósforo por grupo.

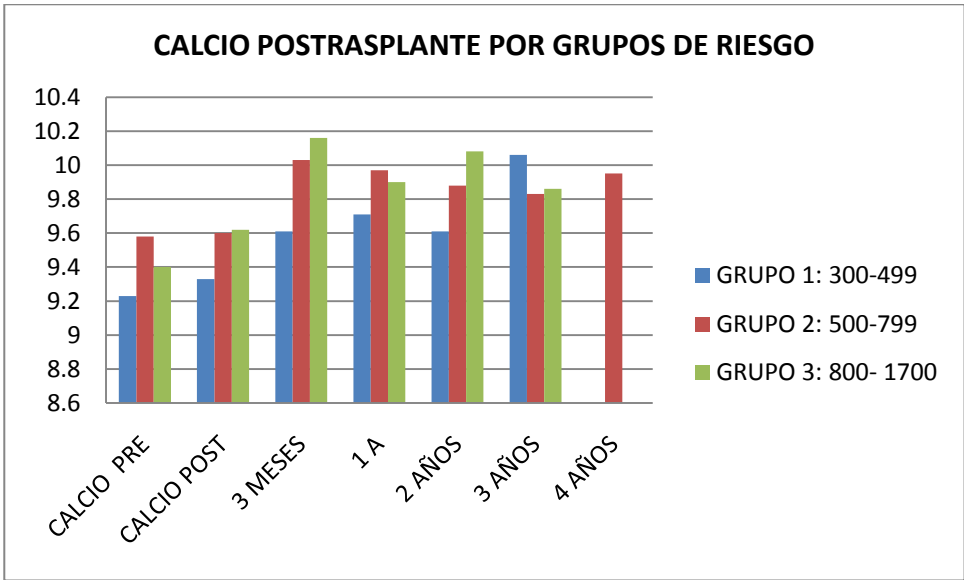
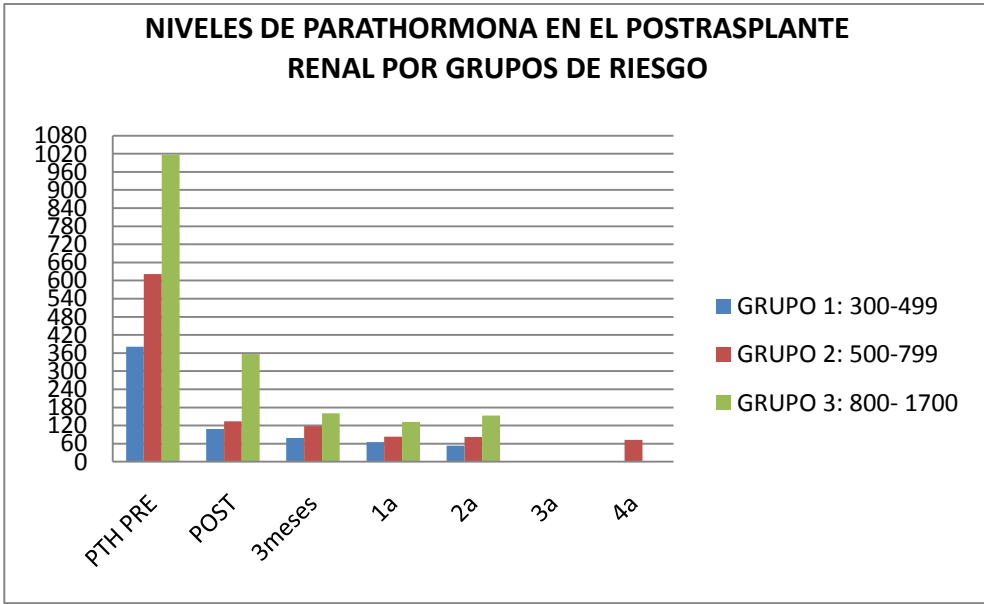
PTH GRUPOS	PTH PRE	POST	3meses	1a	2a	4 a
GRUPO 1: 300-499 pg/mL	381.12	108.49	78.32	64.98	53.91	
GRUPO 2: 500-799 pg/mL	621.65	133.65	118.11	82.88	81.91	72.32
GRUPO 3: 800- 1700 pg/mL	1016.71	356.2	160.55	131.48	153.4	

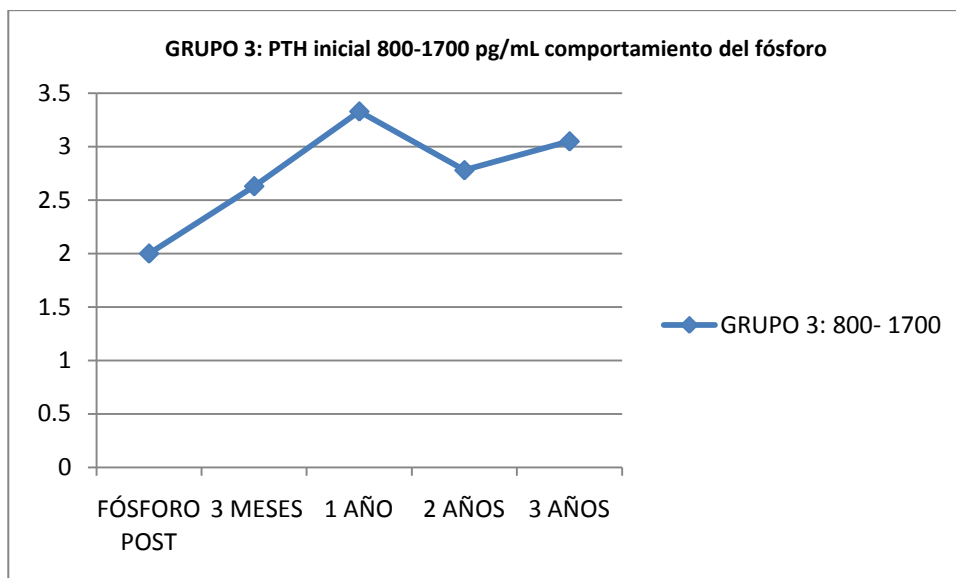
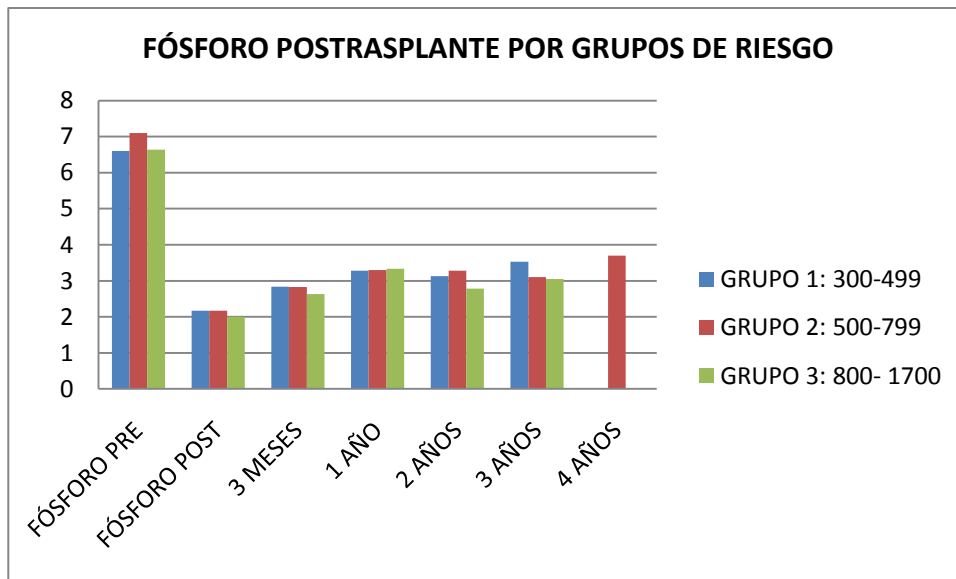
CALCIO	CALCIO PRE	CALCIO POST	3 MESES	1 A	2 AÑOS	3 AÑOS	4 AÑOS
GRUPO 1: 300-499 pg/mL	9.23	9.33	9.61	9.71	9.61	10.06	
GRUPO 2: 500-799 pg/mL	9.58	9.6	10.03	9.97	9.88	9.83	9.95
GRUPO 3: 800-1700 pg/mL	9.4	9.62	10.16	9.9	10.08	9.86	

	FÓSFORO PRE	FÓSFORO POST	3 MESES	1 AÑO	2 AÑOS	3 AÑOS	4 AÑOS
GRUPO 1: 300-499 pg/mL	6.6	2.17	2.84	3.28	3.13	3.53	
GRUPO 2: 500-799 pg/mL	7.1	2.17	2.83	3.3	3.28	3.1	3.7
GRUPO 3: 800-1700 pg/mL	6.64	2	2.63	3.33	2.78	3.05	

En el grupo 1 (cifras de PTH 300-499pg/mL), se observa un descenso progresivo de las cifras de PTH llegando a niveles casi normales al año y estabilizándose a los 2 años postrasplante. El mismo patrón de comportamiento general se observó en cuanto al calcio y fósforo.

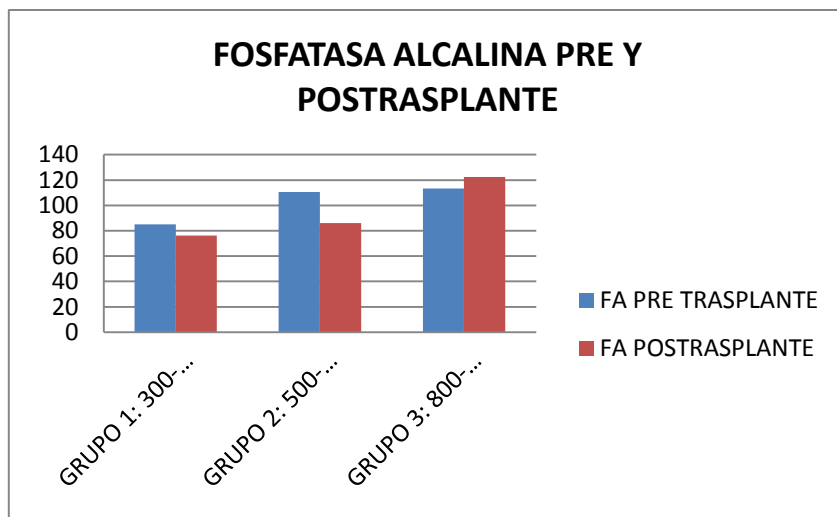
En el grupo 2 (cifras de PTH 500-799 pg/mL), las cifras de PTH, se redujeron progresivamente, manteniéndose aún elevados hasta 4 años pos trasplante (72.32 pg/mL). En el grupo 3 (cifras mayores a 800pg/mL) las cifras de PTH tuvieron su mayor descenso en el periodo pos trasplante y a los tres meses, manteniéndose en cifras mayores a 100pg/mL al año y dos años pos trasplante. En ellos los niveles de calcio se mantuvieron normales, mientras los niveles de fósforo tendieron a estar persistentemente bajos.





Desglose del comportamiento del fósforo en el grupo de PTH mayor a 800pg/ml, en donde se observa cifras de fósforo persistentemente bajas.

Los niveles de fosfatasa alcalina (FA) no mostraron elevación ni en el pre ni en el pos trasplante.



Al correlacionar el estudio de gammagrama con SPECT con los parámetros bioquímicos (niveles de PTH) obtenidos de los pacientes postrasplantados con diagnóstico de hiperparatiroidismo persistente, se observó una gran similitud entre ambos, siendo un buen estudio de apoyo diagnóstico en la identificación de actividad del tejido paratiroideo.

PTH INICIAL	ULTIMA PTH	AÑOS POS TR	GAMMAGRAMA
364 pg/mL	61.7 pg/mL	2 años	Negativo
374 pg/mL	53.1 pg/mL	6 meses	Negativo
474 pg/mL	35.2 pg/mL	1 año	Negativo
500 pg/mL	72 pg/mL	4 años	Positivo a tejido hiperfuncionante
537pg/mL	128.2pg/mL	2 años	Positivo a tejido hiperfuncionante
555 pg/mL	90 pg/mL	2 años	Positivo a tejido hiperfuncionante
644.8 pg/mL	67.84 pg/mL	1 año	Negativo
956 pg/mL	153.4 pg/mL	2 años	Positivo a tejido hiperfuncionante
1263 pg/mL	169.5 pg/mL	3 meses	Positivo a tejido hiperfuncionante
1696 pg/mL	129 pg/mL	1 año	Positivo a tejido hiperfuncionante

En cuanto, a la búsqueda de factores asociados a los trastornos del metabolismo calcio-fósforo postrasplante, podemos mencionar que la duración de la terapia dialítica estuvo asociado a mayor incidencia de hiperparatiroidismo postrasplante, la edad no fue un factor de riesgo, mientras la terapia inmunosupresora también constituyo un factor de riesgo asociado, 139 de los 143 (97.2%) pacientes tenían como terapia inmunosupresora un inhibidor de la calcineurina, mientras el esteroide estuvo presente en todas las terapias.

FACTORES	PTH MENOR 300	PTH MAYOR 300	P
EDAD (años)	32.23	31	0.57
Duración en diálisis (años)	2.6	3.7	0.05

La dosis de mantenimiento de prednisona promedio 10.8mg/día. Se documentaron 28 pacientes con rechazo agudo de injerto con respuesta a manejo con bolos de esteroide con una dosis acumulada promedio de metilprednisolona de 734.4mg (350-750mg).

El uso de diuréticos fue infrecuente reportándose solo en 6 pacientes y correspondió a un diurético de asa, no se documento ningún caso de menopausia.

VIII. DISCUSIÓN:

Las alteraciones en los niveles séricos de calcio, fósforo y PTH son muy frecuentes en los pacientes con enfermedad renal crónica y se han asociado con un aumento en la calcificación cardiovascular, la mortalidad y la morbilidad de estos pacientes. A pesar de la aplicación de guías clínicas internacionales, un porcentaje elevado de los pacientes no alcanza los valores recomendados. Así, hasta un 45% de los pacientes en estadio 5 presenta valores de PTH por encima de 300 pg/mL, un 44.4% valores de calcio mayores de 9.5 mg/dL y un 28.8% niveles de fósforo mayores de 5.5 mg/dL [44]. En nuestra población la frecuencia de hiperparatiroidismo secundario fue de un 51.7%, las cifras de calcio por arriba de las metas para el estadio 5 NFK DOQI fue del 41.4% muy similar a lo reportado en otros artículos, mientras la hiperfosfatemia fue un hallazgo frecuente (56%) esto puede ser atribuido al mayor predominio de la diálisis peritoneal (64.3%) como terapia inicial de reemplazo renal en nuestra población, comparado con la prevalencia que tiene esta terapia en países europeos como Alemania, Bélgica, España, Francia e Italia en donde alcanza un 8 a 11%, además aunados otros factores como: dietas altas en fósforo, infradiálisis y la poca disponibilidad de quelantes no cálcicos y calcimiméticos, debido a su alto costo y poca accesibilidad influyen en el mayor predominio de este trastorno antes del trasplante renal.

Por tanto, el curso de la enfermedad ósea postrasplante depende de la persistencia de estas anomalías, como hiperparatiroidismo, hipercalcemia e hipofosfatemia, además del tipo, la dosis y la duración de la medicación inmunosupresora que se requiere para disminuir la tasa de rechazo agudo [44].

Si bien, en esta serie de pacientes estudiados la hipercalcemia no fue un trastorno frecuente, la hipofosfatemia si lo fue, presentándose hasta en el 75.5% de los pacientes en las primeras 3 semanas pos trasplante, comparado a lo reportado en la literatura (85-90%), la presencia de hipofosfatemia se mantuvo en los primeros 3 meses postrasplante, posterior a los cuales las cifras se normalizaron. Las causas mencionadas de este trastorno son múltiples: una disfunción tubular primaria del injerto, niveles de PTH elevados que constituyen la principal causa, deficiencia relativa de vitamina D, incremento en los niveles de fosfatoninas (FGF-23) que inhiben la actividad de la enzima 1-alfa hidroxilasa lo que media su acción fosfatúrica. Muchos estudios sugieren que existe una disminución gradual y eventualmente un mejoría en las concentraciones de fósforo sérico hasta un año posterior al trasplante. La disminución en la hipofosfatemia puede ser atribuida a una movilización de fósforo óseo que se opone a la pérdida persistente del fósforo, lo que contribuye a la declinación progresiva de la densidad mineral ósea e incremento en el riesgo de fracturas en los receptores de trasplante [45], además altos niveles de esteroides e inhibidores de la calcineurina como el tacrolimus han sido ligados a estos mismos resultados.

El efecto deletéreo de los esteroides se explica por inhibir la formación ósea, al interferir en la diferenciación osteoblástica e inducir apoptosis en los osteoblastos maduros así como en los osteocitos. De manera simultánea disminuye la absorción intestinal de calcio llevando a un balance negativo y a activación de la PTH de manera secundaria.

Se ha observado que los trasplantados renales de más de 2,5 años de evolución que mantienen una función renal con cifras de CrS < 1.5 mg/dl, presentan niveles medios de PTH (100-125 pg/mL), inferiores a los valores previos al trasplante pero aún elevados en comparación con personas sanas (PTH <60pg/mL).

En un estudio multicéntrico realizado en España sobre la asociación de las complicaciones de la uremia y el estadio de función renal en los pacientes trasplantados de cuatro hospitales, se demostró que el 12,5% de los pacientes tenían hipercalcemia, mientras que el 75% de ellos presentaban niveles elevados de PTH [46]. En nuestra población en estudio la frecuencia de la hipercalcemia se encontró en un 11.3% posterior a 2 años postrasplante y en el 66.6% continuaba con niveles PTH aún elevados en este lapso de tiempo.

El hiperparatiroidismo postrasplante es frecuentemente observado y pobremente manejado, afecta al 50% de todos los receptores postrasplante renal y se ha asociado con muchas complicaciones y comorbilidades que incluyen pérdida ósea y calcificaciones vasculares, la hipercalcemia relacionada ha sido ligada a disfunción del injerto tras la aparición progresiva de calcificaciones en el mismo, muchos artículos han sido publicados al respecto, sin embargo no se han encontrado estudios concluyentes que ligan de manera directa a este trastorno con el deterioro progresivo del funcionamiento renal.²⁷

La PTH disminuye significativamente en los primeros 3 meses postrasplante renal tal como se comportó en los tres grupos de pacientes estudiados con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario descritos en este documento, posterior al cual las variaciones fueron mínimas o de modificación lenta. Estos niveles elevados de PTH se correlacionan directamente con la calcemia y se asociaron a la hipofosfatemia [45]. En teoría, cabría suponer que una vez normalizados los factores que indujeron al desarrollo del hiperparatiroidismo, las glándulas hiperplásicas recuperaran su tamaño normal; así, la hiperplasia paratiroidea (al menos la difusa) podría revertir después del trasplante lo que podría explicar el comportamiento del grupo 1 con hiperparatiroidismo pretrasplante y cifras menores a 500pg/mL quienes alcanzaron

cifras de PTH cercanas a la normalidad al año postrasplante. Sin embargo, los datos experimentales indican que, si bien se produce una recuperación progresiva del hiperparatiroidismo, el tamaño de las glándulas hiperplásicas no disminuye o lo hace de manera extremadamente lenta, esto debido a que el ciclo de vida de las células paratiroides es de aproximadamente 20 años con una tasa de renovación de aproximadamente 5% por año [47]. Tal es el caso de nuestros pacientes con cifras de PTH mayores a 500 pg/mL quienes persistían con niveles elevados de PTH hasta 4 años posteriores al trasplante renal, asociándose a mayor riesgo de hipofosfatemia.

Al investigar los factores asociados a los trastornos del metabolismo óseo mineral posterior al trasplante, se encontró que el factor más fuertemente asociado lo constituyó la severidad del hiperparatiroidismo preexistente, el uso de inmunosupresores (prednisona, tacrolimus, ciclosporina), la duración del tratamiento sustitutivo previo al trasplante que aunque en la población en estudio fue de 3.1 años, en los pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo persistente postrasplante llegaron a alcanzar hasta 3.7-3.9 años, el resto de los factores fueron infrecuentes y no modificaron la existencia de estos trastornos.

IX. CONCLUSIÓN:

Este estudio al igual que otros sugiere que los pacientes deben ser trasplantados tempranamente para evitar el riesgo de terapias de reemplazo renal de duración prolongada como factor de riesgo para la aparición de hiperparatiroidismo previo al Trasplante y su persistencia posterior. Una vez efectuado el trasplante renal, los trastornos del metabolismo óseo mineral deben vigilarse estrechamente, establecer un seguimiento pre y postrasplante con determinaciones clínicas, bioquímicas y radiológicas frecuentes, estableciendo planes diagnósticos y terapéuticos oportunos. Considerar siempre que los pacientes con hiperparatiroidismo secundario pretrasplante revierte lentamente y por lo menos la mitad de los enfermos mantienen niveles elevados de PTH (>60 pg/ml) y en pacientes con hiperparatiroidismo terciario (PTH elevada con hipercalcemia) el hiperparatiroidismo puede no responder después del trasplante y requerir paratiroidectomía [47].

Los factores de riesgo asociados como el uso de inmunosupresores (inhibidores de la calcineurina y esteroide) son de difícil control sobre todo durante los primeros meses postrasplante, sin embargo nuevas tendencias sugieren la implementación de esquemas con dosis bajas de esteroides o suspensión temprana de los mismos, con el objetivo de reducir el riesgo relacionado a su uso.

XII. REFERENCIAS

1. Slatopolsky E, Delmez JA. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1994;23:229–36.
2. Elder G. Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res* 2002;17:2094–105.
3. Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. *Kidney Int* 2007; 5:1–13.
4. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggreen O, et al. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 2003;64:2272–9
5. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int* 2004;65:1943–6.
6. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney diseases. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2205–15.
7. Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004;44:250–6.
8. Parfitt AM. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth. *Kidney Int* 1997;52:3–9.
9. Hamdy NAT. The spectrum of renal bone disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(Suppl 4):14–8.
10. Goodman WG. Perspectives on renal bone disease. *Kidney Int* 2006;70:S59–63.
11. Hercz G, Pei Y, Greenwood C, et al. Aplastic osteodystrophy without aluminum: the role of “suppressed” parathyroid function. *Kidney Int* 1993;44:860–6.
12. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, et al. The aplastic form of renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(3):29–31.
13. Parfitt AM. Hypercalcemic hyperparathyroidism following renal transplantation: differential diagnosis, management and implications for cell population control in the parathyroid gland. *Miner Electrolyte Metab* 1998;8:92–112.
14. Alsina J, Gonzales MT, Bonnin R, et al. Long-term evolution of renal osteodystrophy after renal transplantation. *Transplant Proc* 1989;21:2151–8.

15. Messa P, Sindici C, Canella G, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 1998;54:1704–13.
16. Saha HH, Salmela KT, Ahonen PJ, et al. Sequential changes in vitamin D and calcium metabolism after successful renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol* 1994;28:21–7.
17. Claesson K, Hellman P, Frodin L, et al. Prospective study of calcium homeostasis after renal transplantation. *World J Surg* 1998;22:635–41.
18. Evenepoel P, Claes K, Kuyper D, et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single center study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1281–7.
19. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:551–8.
20. McCarron DA, Muther RS, Lenfesty B, et al. Parathyroid function in persistent hyperparathyroidism: relationship to gland size. *Kidney Int* 1982;22:662–70.
21. Lomonte C, Antonelli M, Vernaglione L, et al. Are low plasma levels of 25-(OH) vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism independent of calcitriol in renal transplant patients? *J Nephrol* 2005;18:96–101.
22. D'Alessandro AM, Melzer JS, Pirsch JD, et al. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: operative indications. *Surgery* 1989;106:1049–55.
23. Schmid T, Muller P, Spelsberg F. Parathyroidectomy after renal transplantation: a retrospective analysis of long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2393–6.
24. Cundy T, Kanis JA, Heynen G, et al. Calcium metabolism and hyperparathyroidism after renal transplantation. *Q J Med* 1993;205:67–8.
25. Ambuhl PM, Meier D, Wolf B, et al. Metabolic aspects of phosphate replacement therapy for hypophosphatemia after renal transplantation: impact on muscular phosphate content, mineral metabolism and acid/base homeostasis. *Am J Kidney Dis* 1999;34: 875–83.
26. Levi M. Post-transplant hypophosphatemia. *Kidney Int* 2001;59:2377–87.
27. Felsenfeld AJ, Gutman RA, Drezner M, et al. Hypophosphatemia in long-term renal transplant recipients: effects on bone histology and 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Miner Electrolyte Metab* 1996;12:333–41.
28. Green J, Debby H, Lederer E, et al. Evidence for a PTH-independent humoral mechanism in post-transplant hypophosphatemia and phosphaturia. *Kidney Int* 2001;60:1182–96
29. Ghanekar H, Welch BJ, Moe OW, et al. Post-renal transplantation hypophosphatemia: a review and novel insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:97–104.

30. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–53.
31. National Kidney Foundation. K-DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(Suppl 3):S1–202.
32. Sprague SM, Josephson MA. Bone disease after kidney transplantation. *Semin Nephrol* 2004;24:82–90.
33. Cunningham J. Post-transplantation bone disease. *Transplantation* 2005;79:629-634.
34. Maalouf NM, Shane E. Osteoporosis after solid organ transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2456–65.
35. Hamdy NAT. Osteonecrosis and organ transplantation. In: Compston J, Shane E, editors. *Bone disease of organ transplantation*. London: Elsevier Academic Press; 2005. p. 353–71.
36. Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, et al. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 1996;28: 105–14.
37. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:454–7.
38. Grotz WH, Mundinger A, Gugel B, et al. Missing impact of cyclosporine on osteoporosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1994;26:2652–3.
39. Goffin E, Devogelaer JP, Depresseux G, et al. Evaluation of bone mineral density after renal transplantation under a tacrolimus-based immunosuppression: a pilot study. *Clin Nephrol* 2003;59:190–5.
40. Durieux S, Mercadal L, Orcel P, et al. BMD and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients. *Transplantation* 2002;74:496–500.
41. Grotz WH, Mundiger FA, Gugel B, et al. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994;58: 912–5.
42. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD, et al. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res* 2008;14:456–63.
43. Nisbeth U, Lindh E, Junghall S, et al. Increased fracture rate in diabetes mellitus and in females after renal transplantation. *Transplantation* 2008;67:1218–22.
44. Arenas MD, Alvarez-Ude F, Gil MT, Soriano A, Egea JJ, Millán I, Amoedo ML, Muray S, Carretón MA. Application of NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease: changes of clinical practices and their effects on outcomes and quality standards in three haemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1663-1668.

45. Torres A, Rodríguez A, Concepción M T, García S, Pérez L, et.al, Pretransplant PTH levels predict long-term parathyroid function after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1997;8: 556-564.
46. Marcen R, Capdevila Luis, Arias M, Fernández A, Cantarell C, Rodríguez A, et al. The management of chronic kidney disease after renal transplantation Data from a Spanish, multicenter, cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2008;1(2);408.
47. Copley JB, Wüthrich RP. Therapeutic management of post-kidney transplant hyperparathyroidism. *Clin Transplant* 2011;25: 24–39.

XII. ANEXOS.

ANEXO 1: Tabla de recopilación de datos

VARIABLES	PRE-TRASPLANT	3MESES	6 MESES	1 AÑO
NOMBRE				
EDAD				
GENERO				
CAUSA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA				
DP/HD O SIN TRATAMIENTO				
DURACION DE LA DIALISIS				
TIPO DE TRASPLANTE RENAL				
DX DE TRASTORNOS DEL METABOLISMO OSEO				
CALCIO PRE TRASPLANTE				
CALCIO POST TRASPLANTE				
FOSFORO PRE TRASPLANTE				
FOSFORO POST TRASPLANTE				
PTH PRETRASPLANTE				
PTH POS TRASPLANTE				
FOSFATASA ALCALINA				
TERAPIA INMUNOSUPRESORA				
DIURETICO: ASA/TIAZIDA				
MENOPAUSIA SI/NO				
RECHAZO AGUDO				
USO DE ESTEROIDES EN RECHAZO				
HIPERPARATIROIDISMO PREVIO				
MDRD				