



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

**EFFECTO DE COLECALCIFEROL SOBRE LA TASA DE FILTRADO
GLOMERULAR Y PROTEINURIA EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL**

T E S I S

**QUE PARA OPTAR POR EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

DR. ABEL HUMBERTO VILLANUEVA COMPEAN

TUTORES

M EN C. LOURDES JOSEFINA BALCÁZAR HERNÁNDEZ

M EN C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

M EN C. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

M EN C. BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZALEZ VIRLA

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México

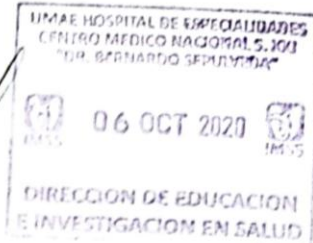


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



[Handwritten signature of Victoria Mendoza Zubieta]

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

[Handwritten signature of Juan Carlos Anda Garay]

DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

[Handwritten signature of Lourdes Josefina Balcázar Hernández]

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

1. DATOS DEL ALUMNO.	
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera/Especialidad Número de cuenta Correo electrónico Matrícula	Villanueva Compean Abel Humberto 834 3094194 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Medicina Interna 517226098 villanuevacompean@gmail.com 97380711
2. DATOS DE LOS TUTORES.	
Investigador principal: Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Correo electrónico Matrícula	Balcázar Hernández Lourdes Josefina ludab_2@hotmail.com 98385549 Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to. piso, México D.F., CP. 06700, Teléfono (55) 56276900, extensión 21551.
Investigadores asociados: Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Correo electrónico Matrícula	Vargas Ortega Guadalupe gvargas_ortega@hotmail.com 99379784 Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to. piso, México D.F., CP. 06700, Teléfono (55) 56276900, extensión 21551.
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Correo electrónico Matrícula	González Virla Baldomero José Gregorio baldogonzal@hotmail.com 99375194 Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to. piso, México D.F., CP. 06700, Teléfono (55) 56276900, extensión 21551.
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Correo electrónico Matrícula	Mendoza Zubieta Victoria vmendozazu@yahoo.com Matrícula: 9950699 Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to. piso, México D.F., CP. 06700, Teléfono (55) 56276900, extensión 21551.
3. DATOS DE LA TESIS	
Título Número de páginas Año Número de registro	Efecto de colecalciferol sobre la tasa de filtrado glomerular y proteinuria en pacientes con trasplante renal. 54 páginas. 2020. R-2020-3601-047.

*A mi padre,
pronto volveremos a encontrarnos.*



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 / 15 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA **Miércoles, 06 de mayo de 2020**

Mtra. **LOURDES JOSEFINA BALCAZAR HERNANDEZ**

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EFFECTO DE COLECALCIFEROL SOBRE LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR Y PROTEINURIA EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-047

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

ATENTAMENTE

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

Imprimir

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
MARCO TEÓRICO.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.	22
JUSTIFICACIÓN.	23
HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.....	24
OBJETIVOS.	24
MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
Diseño del estudio.....	25
METODOLOGÍA.....	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	31
ASPECTOS ÉTICOS.....	32
RESULTADOS.	33
DISCUSIÓN.....	40
CONCLUSIONES.....	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
ANEXOS.	50

RESUMEN.

Antecedentes.

El trasplante renal representa el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad renal crónica, asociándose con una mejoría en la calidad de vida y reducción de comorbilidades asociadas; a pesar de ello, en el paciente con trasplante renal existen alteraciones relacionadas con los mecanismos de adaptación postrasplante, fármacos inmunosupresores o coadyuvantes, así como la persistencia de comorbilidades. La enfermedad ósea metabólica forma parte de las alteraciones que pueden presentarse o persistir después del trasplante renal, siendo la hipovitaminosis D parte del espectro. La hipovitaminosis D se ha asociado no sólo a alteraciones en el metabolismo de calcio, fósforo y hormona paratiroidea, sino también a la presencia de proteinuria, disminución de la tasa de filtrado glomerular, disfunción del aloinjerto e incluso, pérdida del mismo. El tratamiento con colecalciferol puede ser una herramienta tanto en la reducción de la proteinuria, como en la conservación y prevención del deterioro de la función del injerto en el receptor de trasplante renal.

Objetivo.

Determinar el efecto del colecalciferol sobre la tasa de filtrado glomerular y proteinuria en pacientes con trasplante renal e hipovitaminosis D.

Material y métodos.

Se realizó un estudio analítico, experimental, longitudinal, prospectivo y clínico, en pacientes con trasplante renal e hipovitaminosis D (25OHD3 <30ng/dL), atendidos desde mayo del 2019 a mayo del 2020 en la Clínica de Metabolismo Óseo y Trasplante del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del

IMSS. Se administró el tratamiento con colecalciferol a una dosis inicial de 4,000 UI/día, de acuerdo a recomendaciones internacionales, hasta la normalización de las concentraciones séricas de 25OHD3 a >30 ng/dL. Se obtuvieron los datos clínicos y bioquímicos durante el estado de hipovitaminosis D y a la normalización de 25OHD3, previa autorización del paciente a través de la firma del consentimiento informado. Se utilizó estadística no paramétrica y paramétrica de acuerdo al tipo de variables, considerando significativas $p < 0.05$ con el programa estadístico STATA v.13 y SPSS 22.

Resultados.

Se incluyeron 67 pacientes receptores de trasplante renal e hipovitaminosis D. Posterior al trasplante renal, se evidenció la reducción de urea y creatinina, la mejoría de la TFG y la reducción de PTH, sin embargo, todos los pacientes presentaron hipovitaminosis D y 95% hiperparatiroidismo secundario. La hipovitaminosis D se asoció con hiperparatiroidismo y proteinuria. El tratamiento con colecalciferol permitió la normalización de 25OH, así como la reducción de PTH, proteínas en orina de 24 horas e índice proteinuria/creatinuria a los 3, 6 y 12 meses.

Conclusiones.

El tratamiento con colecalciferol en pacientes con trasplante renal permite la normalización de las concentraciones de 25OHD, tiene un efecto positivo sobre el metabolismo mineral óseo, mejora la TFG y disminuye la proteinuria tanto a corto como a largo plazo.

MARCO TEÓRICO.

El primer trasplante de riñón en México se realizó en 1963 de un donante vivo. A pesar de la baja tasa de donantes fallecidos, las tasas generales de trasplante renal han sido de 22.7 por millones de habitantes en 2017, comparables a las tasas en los países con un alto índice de desarrollo humano y representan una de las tasas más altas en América Latina. En 2017 se realizaron un total de 3,150 trasplantes de riñón en nuestro país, reflejando un aumento de más del 50% en comparación con los 2,098 casos reportados en el año 2007. En 2017, el 78% de todos los trasplantes de riñón se realizaron en instituciones públicas. Actualmente, más de 15,000 pacientes están registrados en la lista de espera para trasplante de riñón de donante fallecido. Aproximadamente, el 50% de los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal no tienen acceso al sistema de seguridad social, por lo tanto, el acceso limitado al trasplante puede, al menos en parte, explicar la excesiva mortalidad y discapacidad asociadas con la insuficiencia renal en México.¹

Según el Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA), en el año 2019, se realizaron un total de 2,939 trasplantes de riñón en México, de los cuales el 51.4% (1,511 trasplantes; 68% de donador vivo y el resto de fallecido) se efectuaron en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Por entidad federativa, el primer lugar lo ocupa la Ciudad de México con el 28.5% (839 trasplantes), seguido del estado de Jalisco (598 trasplantes) y Guanajuato (207 trasplantes).² Respecto a la casuística en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), dentro del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI se practicaron 172 trasplantes (75 de donador fallecido y 97 de donador vivo).

Proteinuria en el paciente con trasplante renal.

El trasplante de riñón de donante vivo en comparación con el trasplante de donante fallecido tiene mejores resultados a corto y largo plazo en el receptor. Dado que los resultados para los receptores de riñones de donantes vivos presentan mejor pronóstico, el trasplante de riñón de donante vivo es el tratamiento de elección.³

En las últimas décadas, ha aumentado el número de donantes para el trasplante de riñón, sin embargo, la mayoría han sido de personas mayores con una reserva renal comprometida, generando afecciones, particularmente de daño por isquemia-reperfusión y la función retardada del injerto. Estas condiciones aumentan el “riesgo inmunológico” para rechazo del órgano, ya que tienen inmunogenicidad elevada, aparentemente potenciado por mecanismos de reparación.⁴ La prevalencia de proteinuria en receptores de trasplante renal varía considerablemente de 7.5 a 45%, dependiendo del umbral utilizado.⁵

La proteinuria aparece generalmente después del trasplante, de forma temprana puede tener origen en los riñones nativos o del aloinjerto; cuantitativamente la proteinuria es variable, pero desaparece espontáneamente. La proteinuria de riñón nativo primordialmente resuelve tras el primer mes después del trasplante al resolver la hiperfiltración. La proteinuria que persiste o empeora generalmente implica patología del aloinjerto.⁶

La proteinuria es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular y mortalidad en riñones nativos, así como un indicador de daño renal y predictor de pérdida del aloinjerto tras el trasplante renal. Diversos estudios han descrito que el momento óptimo para medir la proteinuria en el paciente trasplantado es entre los tres y doce meses con el

objetivo de detectar el posible daño continuo existente y adoptar estrategias específicas para prevenir su progresión.⁴

Diena *et al.* demostraron que la aparición de proteinuria (≥ 0.5 gramos/día) en el primer año posterior al trasplante, se relacionó significativamente con la supervivencia del injerto y del paciente en toda su población estudiada; además analizaron el impacto de la proteinuria en diversas edades de los donantes, demostrando un efecto sinérgico de proteinuria y edad del donante mayor a 70 años en la supervivencia del injerto.⁷ Halimi *et al.* describieron la fuerte correlación de proteinuria de uno a tres meses con la pérdida del injerto (por cada aumento de 0.1 gramo al día).⁸ Naesens *et al.* encontraron correlación directa entre la proteinuria al año del trasplante y la pérdida del aloinjerto, para valores superiores a 1 gramo/día (HR 2.17), independientemente de la histología del injerto.⁹ La proteinuria posterior al trasplante se asocia con una reducción de la supervivencia del injerto, así como con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte, mismo por lo que se ha incluido en la estratificación de riesgo para pacientes con enfermedad renal crónica en la población general y la utilidad de esta estratificación se ha evaluado en receptores de trasplante renal. La proteinuria se presenta comúnmente después del trasplante y es un marcador de daño al aloinjerto.⁶

Son diversos los factores que pueden cambiar el curso del trasplante renal, entre ellos el rechazo agudo, el tiempo de isquemia y la compatibilidad, todo lo cual está relacionado con factores propios del donante y el receptor. La proteinuria modifica la progresión de la enfermedad glomerular e influye en la supervivencia del injerto, mismo que se ha demostrado en diversos estudios.¹⁰

La prevalencia de proteinuria posterior a trasplante renal según Shamseddin *et al.* oscila entre 7.5% y 45%. Al aplicar un umbral estricto similar al de pacientes con enfermedad renal crónica no trasplantados de 150 mg/día la prevalencia fue de 45% a los doce meses del trasplante, y con un límite superior de 1 gramo/día permaneció en 40% a los seis meses y 20.4% a los doce meses.⁵

La proteinuria es común después del trasplante de riñón, por lo general los niveles son inferiores a 500 mg/día y se asocian con cambios histológicos no específicos y no glomerulares. La mayoría de los aloinjertos con proteinuria >1,500 mg/día tienen una nueva patología glomerular. Los riñones nativos pueden contribuir con bajos niveles de proteínas (<500 mg/día) incluso un año después del trasplante, sin embargo, se espera que disminuya. En pacientes con aloinjertos funcionantes, proteinuria >3,000 mg/día tres semanas después del trasplante no se puede atribuir a los riñones nativos, incluso si el paciente tenía proteinuria pretrasplante en rangos nefróticos. Una proteinuria >1,500 mg/día un año después del trasplante y/o un aumento >500 mg/día de los tres a los doce meses es indicativo de nueva patología del aloinjerto.¹¹

En cuanto a la relación de proteinuria y hallazgos histopatológicos, Seron *et al.* encontraron una pobre correlación entre la cantidad de proteinuria y la enfermedad subyacente¹², además, las lesiones en la biopsia renal tienden a aparecer antes que las manifestaciones clínicas, como disminución de la función renal o proteinuria.¹³

Son diversos los factores asociados con la supervivencia del injerto en receptores de trasplante renal, en varios estudios se ha encontrado una estrecha relación entre la proteinuria y una mala evolución del aloinjerto en estos pacientes. En la cohorte de López *et al.* se encontró que la supervivencia del injerto fue significativamente menor en el grupo

con creatininas séricas ≥ 1.7 mg/dl y proteinuria ≥ 300 mg/día ($p < 0.007$) en comparación con el resto de pacientes, dicha combinación de proteinuria de bajo grado con una tasa de filtrado glomerular baja se asoció con falla del injerto (HR 2.5, IC 95% 1.09-5.97, p 0.03).¹⁴

Amer *et al.* encontraron un HR de 2.15 (IC 95% 0.68-6.8) para la pérdida del injerto, asociada con proteinuria entre 150 y 500 mg/día, y HR de 5.11 (IC 95% 1.4-19.2) con mayor nivel de proteinuria, ambos al año del trasplante.¹⁵ En el estudio de Cantarovich *et al.* encontraron que la proteinuria ≥ 0.5 gramos/día, a los tres y doce meses tras el trasplante es un marcador pronóstico significativo en la supervivencia del injerto.¹⁶ Djamali *et al.* evaluaron la relación entre proteinuria y el primer episodio de rechazo agudo probado por biopsia, los pacientes con proteinuria elevada (relación proteína-creatinina ≥ 200 mg/gramos) después de un episodio de rechazo agudo tuvieron tasas más altas de pérdida de injerto o muerte, siendo la proteinuria un predictor más fuerte del resultado que la creatinina sérica basal o la creatinina a un mes después del rechazo.¹⁷ Oblak *et al.* revisaron la proteinuria (utilizando el cambio en la relación proteína-creatinina urinaria) entre 83 pacientes con rechazo agudo probado por biopsia con un tiempo medio de rechazo de 6 meses. Demostraron, que un cambio en la relación proteína-creatinina de 20 mg/mmol fue más sensible para predecir la pérdida del injerto o la muerte del paciente. El aumento de la proteinuria después de un episodio de rechazo agudo se asoció con una disminución de la función del injerto y la supervivencia.¹⁸

Tasa de filtrado glomerular en el paciente con trasplante renal.

La supervivencia del aloinjerto a largo plazo es un objetivo a alcanzar en el trasplante renal. Las tasas de cambio en la función del aloinjerto tienen implicaciones tanto para el diseño como para la evaluación de nuevas estrategias terapéuticas que mejoren la función del injerto a largo plazo, por lo que se ha observado que la mayoría de los receptores de

trasplante renal experimentan una disminución gradual de la función renal después del trasplante, esto se corroboró en el estudio de Gill y cols., quienes evaluaron el cambio funcional del aloinjerto a largo plazo mediante métodos de regresión lineal de las estimaciones de tasa de filtrado glomerular (TFG), obteniendo una TFG media inicial de 49.6 ± 15.4 ml/min/1.73 m² a los seis meses del trasplante con un seguimiento de 5.7 ± 2.3 años, presentando una tasa de cambio de -1.66 a +6.51 ml/min/1.73 m² por año, concluyendo que, aunque la mayoría de los pacientes tenían un deterioro significativo de la TFG al inicio del estudio, la disminución fue lenta en el 50% de ellos (20,247), algunos no presentaron cambios (20%, 8133 pacientes) y el resto, 30% (12583) tuvieron mejoría de la TFG.¹⁹

Los receptores de trasplante renal han acortado la esperanza de vida, principalmente debido a la enfermedad cardiovascular prematura. La función renal alterada posterior al trasplante se ha asociado con mayor mortalidad, considerándose a la elevación de creatinina sérica como factor de riesgo para eventos cardiacos adversos mayores y mortalidad cardiaca, no cardiaca y por todas las causas, independiente de los factores de riesgo tradicionales.²⁰

El curso del trasplante a largo plazo se ha enfocado en la reducción de la pérdida tardía del injerto al estabilizar y mejorar la función renal, controlar los efectos secundarios de los inmunosupresores y reducir los factores de riesgo para la supervivencia del paciente; aproximadamente la mitad de las pérdidas se deben pérdida de la función del injerto. La creatinina y la depuración de creatinina calculados y medidos se han propuesto como medidas de evaluación del trasplante renal.²¹

La tasa de filtrado glomerular basal lograda en cada trasplante renal está determinada por una variedad de factores, incluidos los factores del donante como tipo de trasplante (donante vivo o cadavérico), edad, enfermedades previas, tiempo de isquemia fría al momento de la cirugía y factores postrasplante tempranos como el rechazo agudo y el uso de medicamentos nefrotóxicos. Por lo tanto, los receptores de aloinjerto renal alcanzan niveles diferentes de tasa de filtrado glomerular en el periodo temprano postrasplante.²² Al año posterior del trasplante, el 69.9% de los receptores tenían evidencia de reducción en la función renal (TFG estimada <60 ml/min/1.73 m²), siendo un predictor fuerte e independiente de mortalidad por pérdida del injerto en los años uno a tres después del trasplante. Schnitzler y cols. informaron que el riesgo relativo de muerte ajustado aumenta en al menos un 27% con tasas de filtrado glomerular estimadas por la MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease equation*) por debajo de 45 ml/min/1.73 m² un año posterior al trasplante. El ritmo del deterioro funcional está influenciado por múltiples factores que incluyen la calidad del donante, retraso en la función del injerto, las comorbilidades del receptor, el control de las causas sistémicas subyacentes de la enfermedad renal nativa en etapa terminal, el riesgo inmunológico y, con frecuencia, la nefrotoxicidad relacionada con los fármacos.²³

El retraso en la función del injerto es la causa para que se requiera de diálisis en la primera semana después del trasplante y su desarrollo se asocia con mayor riesgo de rechazo, peor función del aloinjerto a largo plazo y menor supervivencia del paciente y el injerto.²⁴

Dentro de las mayores causas de pérdida de trasplante renal se encuentran la muerte del tejido por enfermedad vascular, maligna o infecciosa, y la pérdida del aloinjerto por disfunción renal crónica asociada con el desarrollo de fibrosis y glomeruloesclerosis del injerto. La nefropatía crónica por aloinjerto es la descripción histológica de fibrosis, daño

vascular y glomerular que ocurre en los aloinjertos renales. Las evaluaciones clínicas postrasplante se basan en el monitoreo de la creatinina sérica con la finalidad de identificar pacientes con riesgo de nefropatía crónica por aloinjerto, tiene varias causas entre las que se encuentra la lesión por isquemia-reperfusión, rechazo clínico y subclínico ineficaz o no tratado y la nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina. Una vez establecida la fibrosis intersticial y la hialinosis arteriolar conducen a una glomeruloesclerosis progresiva.²²

La tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) es el parámetro que actualmente se utiliza para el control y monitorización la función renal, así mismo ayuda a predecir la supervivencia a largo plazo del injerto.²⁵ La TFGe proporciona una medida precisa de la función renal que las mediciones de creatinina sérica aislada y el monitoreo de los cambios en la TFGe, siendo el método recomendado para evaluar la progresión de la enfermedad renal.²⁶

La detección de cambios en la función del aloinjerto es una tarea importante en la evaluación posterior del mismo, así como del manejo adecuado de las complicaciones. La imagen de radionúclidos es una modalidad capaz de evaluar la función del injerto de forma cualitativa y cuantitativa. La gammagrafía es de particular importancia en el diagnóstico diferencial de las complicaciones, que requieren un tratamiento rápido y preciso. Se recomienda la gammagrafía renal dentro de las 24 a 48 horas posteriores a la cirugía de trasplante para que sirva de referencia para la comparación cuando se desarrolle un deterioro funcional.²⁷

Hunsicker describió las diferentes formas de deterioro de los aloinjertos renales mediante la introducción de los conceptos de intercepción y pendiente, concluyendo que los cambios en la función renal después del trasplante renal, como en la enfermedad renal en los riñones

nativos pueden ser modelados por una pendiente lineal. La intercepción (tasa de filtrado glomerular lograda en seis meses) y la pendiente (tasa de disminución crónica de la tasa de filtrado glomerular) se combinan para predecir cuándo fallará el riñón trasplantado. Este modelo está influenciado por eventos de daño aguda postrasplante y por el grado en el que un riñón hiperfiltra antes de que intervenga el daño crónico a los túbulos renales, intersticio y glomérulos. La pendiente de la tasa de filtrado glomerular después de seis meses puede ser positiva con mejoría de la función renal o negativa en pacientes con disfunción crónica del aloinjerto. La mejoría en la función del aloinjerto dentro de los primeros seis meses se asoció de forma independiente con factores inmunes y no inmunes, incluidos los factores del donante (edad, género, depuración de creatinina), factores del receptor (edad, género, estado de reimplantación) y la influencia de los episodios de rechazo temprano. La importancia de los factores del donante se refleja en el equilibrio en la depuración de creatinina en los dos riñones.²⁸

Las tasas de rechazo agudo y la falla del injerto que ocurren en los primeros tres a seis meses después del trasplante renal han mejorado, sin embargo, la evaluación de su función a largo plazo sigue siendo un objetivo crucial, la tasa de filtración glomerular proporciona una medida precisa de la función renal, estudios retrospectivos han demostrado que la medición de la tasa de filtrado glomerular al año del trasplante es un buen predictor de la función del injerto.²⁹

Klahr y col. y Marcén y col. concluyen en que el cambio de la tasa de filtrado glomerular se use para evaluar la progresión de la función renal e identificar el riesgo de insuficiencia del injerto. Por lo que se ha propuesto como un subrogado de la progresión de la función renal el uso de curvas de progresión de la tasa de filtrado glomerular con la finalidad de estimar

el cambio de la tasa de filtrado glomerular cuando se encuentran en etapas inestables con una gran variedad de variaciones.^{30,31}

Las complicaciones parenquimatosas, que se clasifican histopatológicamente según la clasificación de Banff, incluyen el rechazo mediado por anticuerpos, el rechazo mediado por células T, la fibrosis intersticial y la atrofia tubular, los inhibidores de calcineurina, la lesión tubular aguda y otros.³²

La progresión de la enfermedad renal crónica posterior al trasplante es particularmente heterogénea, asociándose no solo con la supervivencia del injerto, sino que con un mayor riesgo de muerte postrasplante. Una función renal alterada posterior al trasplante después del trasplante, generalmente dentro del primer año, se asocia con mayor mortalidad. En la cohorte estudiada por Moranne et al. se encontró una asociación independiente entre la disminución de la función del injerto después del primer año de trasplante (media de disminución de TFG medida [TFGm] de $-1.9 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ por año) y un riesgo elevado de mortalidad por todas las causas, independientemente del nivel de TFGm al año después del trasplante.³³

Lenihan *et al.* evaluaron la TFGe para un año utilizando ecuación MDRD y la creatinina sérica como predictores de resultados a largo plazo en pacientes trasplantados identificando un punto de corte de $<27 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ como valor umbral para predecir la pérdida rápida del injerto.³⁴ Lam et al. evaluaron la TFGe y la albuminuria en receptores de trasplante renal que experimentaron pérdida de aloinjerto. De los 900 receptores evaluados, encontraron que la pérdida de injerto se correlacionó significativamente con la reducción de la TFGe, y cuando se combinó con albuminuria, la asociación fue aún más profunda.³⁵ En el estudio de Pilch et al. se midió la variabilidad de la pendiente de la TFGe con la intención

de predecir el tiempo de pérdida del injerto renal, definido como retorno a la diálisis, trasplante o muerte; el 79.6% de los pacientes experimentaron un coeficiente de variación de TFGe <30%, mientras que en el 20.4% la variación fue $\geq 30\%$, siendo estos últimos los que tenían una mayor probabilidad de experimentar resultados desfavorables del aloinjerto a largo plazo.³⁶

De 1988 a 2010, el número de pacientes que regresaron a diálisis después de la falla del injerto se duplicó³⁷, la falla del aloinjerto a menudo se debe al rechazo, toxicidad de los fármacos inmunosupresores y la nefropatía crónica por aloinjerto. La falla del injerto y el retorno a la diálisis confieren un mayor riesgo de mortalidad que en pacientes sin trasplante que comienzan la diálisis.³⁸ Se debe tener en cuenta que los pacientes trasplantados, tienen la posibilidad de necesitar alguna modalidad de diálisis tras el trasplante renal, considerar este elemento ante la falla del aloinjerto es de suma importancia para reducir la mortalidad. En la cohorte de Brar *et al.* documentaron diversos factores que aumentan la mortalidad en estos pacientes, entre ellos problemas nutricionales, falta de acceso vascular (fístula arteriovenosa), albúmina <3.5 g/dl y bajo peso.³⁹

Es común la disminución de la TFG postrasplante, Clayton *et al.* estimaron que una reducción del 30% entre el primer y tercer años postrasplante está fuertemente asociada con muerte (HR 2.20; IC 95% 1.87 a 2.60) y falla del injerto (HR 5,14; IC 95%, 4.44 a 5.95), y que la tasa de cambio de la TFGe es superior a otros métodos de evaluación como el rechazo agudo o la duplicación en los niveles de creatinina sérica o de la TFG al primero y segundo año después del trasplante renal.⁴⁰

Hipovitaminosis D en el paciente con trasplante renal.

Es común observar niveles séricos reducidos de vitamina D en la mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica y particularmente en aquellos que han recibido un trasplante de riñón, mismo que se ha relacionado con pobres resultados en la función del aloinjerto.⁴¹ Estos niveles reducidos son responsables de trastornos del metabolismo mineral, además, juegan un papel en la aparición de complicaciones cardiovasculares, metabólicas, inmunológicas, neoplásicas e infecciosas después del trasplante de riñón.⁴²

El trasplante renal está relacionado con complicaciones inmunológicas, cardiovasculares, neoplásicas, infecciosas, musculoesqueléticas y metabólicas que amenazan la supervivencia tanto del paciente como del injerto e impactan negativamente en la calidad de vida. La mayoría de los pacientes con trasplante renal tienen niveles moderadamente o incluso severamente deprimidos de vitamina D nativa.⁴³

La insuficiencia de vitamina D está presente en más del 85% de los receptores de trasplante renal.⁴⁴ También es un factor de riesgo independiente para desarrollo de diabetes mellitus postrasplante.⁴⁵

Algunos de los efectos potenciales de la vitamina D se relacionan con la función del aloinjerto renal, diversos factores pueden contribuir dicha disfunción crónica del mismo, entre ellos el rechazo mediado por anticuerpos o células T, fibrosis intersticial, atrofia tubular, síndrome metabólico, infecciones por virus BK, citomegalovirus o virus de hepatitis C, hiperparatiroidismo secundario persistente e infección del tracto urinario. Se ha demostrado que la deficiencia de vitamina D está asociada con la mayoría de estos factores, lo que puede contribuir a la aparición de la disfunción crónica del aloinjerto. Si bien existen razones biológicas y epidemiológicas plausibles para emprender la reposición de vitamina

D en los receptores de trasplante renal, hay pocos ensayos controlados aleatorios en esta área.⁴⁶

Investigaciones recientes han ampliado el espectro de acciones de la vitamina D más allá del metabolismo mineral. La evidencia concordante sostiene una amplia gama de acciones no convencionales de vitamina D en los sistemas inmunológico, cardiovascular y renal. Bienaimé *et al.* demostraron que las bajas concentraciones de 25-hidroxivitamina D (25OHD) a los tres meses del trasplante son un factor de riesgo independiente para la progresión de la fibrosis intersticial, así como una para la disminución de la tasa de filtrado glomerular al año del trasplante.⁴⁷

A pesar de la alta prevalencia de insuficiencia de vitamina D en receptores de trasplante renal, no existe un consenso general con respecto a la suplementación con vitamina D después del trasplante.⁴¹ A pesar del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que retrasa la progresión de la enfermedad renal crónica al reducir la proteinuria, muchos de los pacientes tendrán proteinuria residual, factor de riesgo independiente para la evolución de la enfermedad. De Borst *et al.* demostraron la capacidad de los análogos activos de la vitamina D para reducir la proteinuria residual.⁴⁸

En población polaca, la deficiencia de vitamina D al momento del trasplante se asoció significativamente con el funcionamiento retardado del injerto y un mayor riesgo de episodios de rechazo agudo durante un período de seguimiento de dos años, siendo ambos factores de riesgo conocidos para la fibrosis del injerto y la función alterada del aloinjerto.⁴⁹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El trasplante renal representa el tratamiento de elección en enfermedad renal crónica, sin embargo, se ha evidenciado la persistencia o presencia de alteraciones sistémicas, tales como la enfermedad ósea metabólica, en el paciente receptor de trasplante renal.

La hipovitaminosis D forma parte del espectro de la enfermedad ósea metabólica post-trasplante y representa no sólo un factor para la alteración del metabolismo del calcio y fósforo, si no también para enfermedad cardiovascular, alteraciones inmunológicas, e incluso, disfunción y/o rechazo del injerto. Las alteraciones de la función renal y aloinjerto en el paciente con trasplante renal con esperadas dentro de los primeros seis a doce meses post-quirúrgicos, sin embargo, la presencia de comorbilidades como el rechazo del injerto, alteraciones cardiometabólicas, e incluso hipovitaminosis D, pueden estar relacionadas. El tratamiento con colecalciferol en el receptor de trasplante renal ofrece una herramienta en la prevención y tratamiento de la enfermedad mineral ósea, así mismo, sobre la calidad de vida, función cardiovascular e incluso, función renal.

En nuestra población la presencia de proteinuria y disminución progresiva de la función renal post trasplante es observable en algunos pacientes, siendo altamente prevalente la hipovitaminosis D en estos casos, sin embargo, existe poca información sobre el efecto del tratamiento con colecalciferol sobre la presencia de proteinuria, las concentraciones de las mismas en orina, así como la tasa de filtrado glomerular.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.

Pregunta principal.

- ¿Cuál es el efecto del tratamiento con colecalciferol sobre la tasa de filtrado glomerular y proteinuria en pacientes con trasplante renal e hipovitaminosis D?

Preguntas secundarias.

- ¿Cuál es la frecuencia de reacciones adversas medicamentosas o sospecha de las mismas en pacientes con trasplante renal tratados con colecalciferol?
- ¿Cuál es la relación entre las concentraciones de hormona paratiroidea (PTH) y la tasa de filtrado glomerular en pacientes con trasplante renal e hipovitaminosis D?
- ¿Cuál es la relación entre las concentraciones de PTH y proteínas en orina de 24 horas en pacientes con trasplante renal e hipovitaminosis D?

JUSTIFICACIÓN.

De acuerdo con el reporte anual del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) en el 2019, se realizaron 172 trasplantes en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, siendo atendidos en la clínica de metabolismo óseo y trasplante de nuestro hospital, la mayoría de los pacientes presentan alteraciones en el metabolismo mineral ósea como hiperparatiroidismo secundario, hipovitaminosis D y alteraciones del calcio y fósforo, trastornos funcionales como proteinuria y alteraciones de la tasa de filtrado glomerular, mismas que se relacionan con daño cardiovascular y aumento de la mortalidad, reducción de la calidad de vida y alteraciones en la sobrevida del injerto, aumentando los costos en salud y limitando los beneficios esperados del trasplante renal.

El tratamiento con colecalciferol ha demostrado un efecto positivo sobre el metabolismo mineral óseo, sin embargo, se desconoce el efecto del tratamiento sobre la proteinuria y la tasa de filtrado glomerular en nuestros pacientes. El demostrar la reducción de la presencia de proteinuria y la mejoría o mantenimiento de la tasa de filtrado glomerular ante el tratamiento con colecalciferol, podría ofrecer una herramienta para la prevención de la disfunción renal, aunado a otros efectos benéficos de la normalización de vitamina D con este tratamiento.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.

El tratamiento con colecalciferol en pacientes con trasplante de riñón e hipovitaminosis D,

- Disminuye los niveles de proteinuria.
- Mantiene sin cambios la tasa de filtrado glomerular.

OBJETIVOS.

Objetivo general.

- Determinar el efecto del colecalciferol sobre la tasa de filtrado glomerular y proteinuria en pacientes con trasplante renal e hipovitaminosis D.

Objetivos secundarios.

- Determinar la frecuencia de reacciones adversas medicamentosas o sospecha de las mismas en pacientes con trasplante renal tratados con colecalciferol.
- Evaluar la relación entre las concentraciones de PTH y la tasa de filtrado glomerular en pacientes con trasplante renal e hipovitaminosis D.
- Evaluar la relación entre las concentraciones de PTH y proteínas en orina de 24 horas en pacientes con trasplante renal e hipovitaminosis D.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño del estudio.

- Por finalidad del estudio: Analítico.
- Por control del factor de estudio: Experimental.
- De acuerdo a la medición de variables en la secuencia del tiempo: Longitudinal.
- De acuerdo a la cronología: Prospectivo.
- Por la naturaleza del estudio: Clínico.
- Aleatorización: Ninguna.

Universo de trabajo.

- Pacientes de la Clínica de Metabolismo Óseo y Trasplante del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Población blanco.

- Pacientes mayores de 18 años y menores de 65 años, receptores de trasplante renal, atendidos en la Clínica de Metabolismo Óseo y Trasplante del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI entre mayo del 2019 y mayo del 2020.

Población de estudio.

- Todos los pacientes tratados en la Clínica de Metabolismo Óseo y Trasplante del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, post operados de trasplante renal, que inicien su seguimiento en nuestro servicio con este diagnóstico en el periodo de estudio.

Criterios de inclusión.

- Pacientes de ambos géneros.
- Pacientes mayores de 18 años y menores de 60 años.
- Pacientes post operados de trasplante renal (donador vivo o fallecido) por nefropatía crónica de cualquier etiología.
- Evolución post trasplante renal mayor a 1 mes y menor a 1 año.
- Pacientes con tasa de filtrado glomerular post trasplante renal mayor a 60 ml/min/1.73 m².
- Pacientes que acepten participar y firmen el consentimiento informado.

Criterios de no inclusión.

- Pacientes que no acepten participar en el estudio.
- Pacientes con hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipercalciuria y/o hipersensibilidad al fármaco.
- Paciente sin expediente clínico completos para obtención de datos.

Criterios de eliminación.

- Pacientes que decidan abandonar el estudio.
- Pacientes que presenten reacciones adversas medicamentosas (hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipercalciuria y/o hipersensibilidad al fármaco), durante el tratamiento con colecalciferol.

Definición operacional de las variables principales.

Variables	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Fuente de información
Edad.	Cuantitativa continua.	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Años.	Expediente clínico.
Género.	Cualitativa nominal.	Característica biológica que permite clasificar a los seres humanos en hombres o mujeres.	Sexo: masculino o femenino.	0= hombre. 1= mujer.	Expediente clínico.
Procedencia del trasplante.	Cualitativa politómica.	Procedencia del trasplante renal, ya sea de donador vivo, sea relacionado o no, y de donador cadavérico.	Procedencia del trasplante renal, ya sea de donador vivo, sea relacionado o no, y de donador cadavérico.	0= donador vivo relacionado. 1= donador vivo no relacionado. 2= donador cadavérico.	Expediente clínico.
25OHD (vitamina D3).	Cuantitativa Continua	Hormona esteroidea importante en el metabolismo óseo y acciones pleiotrópicas sistémicas que condicionan funciones no clásicas. En el riñón, la 25-hidroxi vitamina D se transforma en una forma activa de la vitamina, la cual ayuda a controlar los niveles de fosfato y de calcio en el cuerpo.	Concentración sérica de vitamina D medida en suero antes y después del tratamiento con colecalciferol en receptores de trasplante renal. Se determina su status en: 0=suficiente o normal (>30 ng/mL) 1=insuficiente (<30->20 ng/mL) 2=deficiente (<20 ng/dL).	ng/mL.	Expediente clínico.
Hormona paratiroidea (PTH).	Cuantitativa Continua	Hormona peptídica producida por la glándula paratiroides, que tras la unión a su receptor (PTH1R) principalmente, promueve la resorción ósea, la reabsorción de calcio a nivel renal y la 1- α hidroxilación con el fin de mantener la homeostasis del calcio.	Cifra de hormona paratiroidea sérica biológicamente activa de 48 aminoácidos, con amino y carboxiterminal, medida antes del trasplante renal, después del trasplante y después del tratamiento con colecalciferol.	pg/mL.	Registro de laboratorio.
Calcio.	Cuantitativa Continua	Elemento químico o ion, metal blando, presente de manera libre o precipitado, que actúa como cofactor u hormona (unión a su receptor CaSR), necesario para el metabolismo mineral óseo, coagulación, metabolismo de	Cantidad de ion calcio medido antes del trasplante renal, después del trasplante y después del tratamiento con colecalciferol.	mg/dL.	Registro de laboratorio.

		hidratos de carbono, lípidos, proteínas, neurotransmisión y contracción muscular, entre otras funciones.			
Fósforo.	Cuantitativa Continua	Macromineral, importante para la formación ósea, metabolismo de lípidos, proteínas e hidratos de carbono, formación de membranas, contracción muscular, función cardiovascular, neurotransmisión, entre otras funciones.	Cantidad de ion medido antes del trasplante renal, después del trasplante y después del tratamiento con colecalciferol.	mg/dL.	Registro de laboratorio.
Magnesio.	Cuantitativa Continua	Elemento químico o ion, mineral, importante en la inhibición de la secreción de PTH, contracción muscular, neurotransmisión, sistema inmunitario, cardiovascular, entre otras funciones.	Cantidad de ion medido antes del trasplante renal, después del trasplante y después del tratamiento con colecalciferol	mg/dL.	Registro de laboratorio.
Urea.	Cuantitativa continua.	Molécula resultante del metabolismo de bases nitrogenadas con excreción renal.	Concentración sérica de urea	mg/dL.	Registro de laboratorio.
Creatinina.	Cuantitativa continua.	Producto final del metabolismo de la creatina y que se excreta por la orina.	Concentración sérica de creatinina	mg/dL.	Registro de laboratorio.
Tasa de filtrado glomerular estimada.	Cuantitativa continua.	Volumen de líquido filtrado por unidad de tiempo a través de los capilares glomerulares renales a la cápsula de Bowman.	Cálculo de la tasa de filtrado glomerular a partir de la concentración de creatinina en mg/dl, la edad del paciente en años y género de acuerdo a la fórmula CKD-EPI y MDRD.	ml/min/1.73 m ² .	Cálculo de la tasa de filtrado glomerular con fórmula CKD-EPI.
Proteinuria.	Cuantitativa continua.	Cantidad de proteínas en un volumen de orina.	Medición de la cantidad total de proteínas en una muestra de orina aislada.	mg/dL.	Registro de laboratorio.
Proteínas en orina de 24 horas.	Cuantitativa continua.	Cantidad de proteínas en una muestra de orina recolectada durante 24 horas.	Medición de la cantidad de proteínas en una muestra de orina recolectada durante 24 horas.	mg/24 horas	Registro de laboratorio.

Índice proteinuria/creatinuria.	Cuantitativa continua.	Relación entre proteínas y creatinina en orina de muestra aislada, predice proteinuria significativa.	Resultado de la división de proteínas (mg/dL) entre creatinina (mg/dL) en muestra aislada de orina.	mg/g.	Registro de laboratorio.
Esquema de inmunosupresión.	Cualitativa nominal politómica.	Esquema de fármacos que reducen la actividad del sistema inmune	Dosis administrada de: prednisona, micofenolato, tacrolimus y/o azatioprina, como tratamiento inmunosupresor en trasplante renal.	mg/día.	Expediente clínico.
Dosis para normalización	Cuantitativa Continua	Dosis de colecalciferol administrada a pacientes receptores de trasplante renal con hipovitaminosis D para lograr la normalización de las concentraciones de vitamina D en sangre.	Dosis de colecalciferol administrada al paciente con la que se logran concentraciones de 25OHD >30 ng/mL	UI/día.	Expediente clínico.

METODOLOGÍA.

Al inicio del estudio, se derivaron a la clínica de metabolismo mineral óseo del servicio de Endocrinología a todos los pacientes post operados de trasplante renal con evolución mayor a 1 mes y menor a 1 año para valoración del eje calcitropic. Se invitó a participar a aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión, previa explicación clara y precisa de aspectos generales, objetivos, beneficios y riesgos del estudio. Previo consentimiento informado, se realizó la evaluación clínica y toma de muestra de sangre para obtención del suero requerido para medición de citocinas inflamatorias y eje calcitropic. Las características clínicas y bioquímicas (eje calcitropic, proteinuria en orina de 24 horas, función renal) obtenidas se determinarán como en "hipovitaminosis D" (tiempo 0).

Posteriormente, se administró colecalciferol a dosis inicial de 4000UI /día, de acuerdo a recomendaciones internacionales. Se realizó la medición del eje calcitropic mensualmente hasta corroborarse la normalización de 25OHD (>30 ng/mL). Al momento de la normalización, se realizó nueva toma de muestra sanguínea y orina de 24 horas para la determinación bioquímica. Las características clínicas y bioquímicas (eje calcitropic, proteinuria en orina de 24 horas, función renal) obtenidas en dicho momento se determinaron como "después del tratamiento con colecalciferol" (tiempo 1). Se registró la información para el llenado de la hoja de recolección de datos (Anexos). Con dichos datos, se realizó la base de datos y su análisis estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se describieron utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo a la distribución de los datos. Las variables cualitativas se describen utilizando frecuencias y/o porcentajes. Para establecer la normalidad en la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro Wilk. Para la comparación antes y después, se utilizó la prueba t o prueba de wilcoxon de acuerdo a la distribución de las variables. Para establecer correlación entre las variables, se utilizó el coeficiente de correlación de pearson o spearman, de acuerdo al tipo de variable. Se utilizó regresión lineal para evaluar la relación entre las variables. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS v.20 y STATA v.13 para el análisis.

Cálculo del tamaño de la muestra.

Se determinó el siguiente cálculo del tamaño de la muestra para el presente estudio

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

$$n = N \times \left[\frac{E^2}{(N-1)E^2 + x} \right]$$

$$E = \text{Sqrt} \left[\frac{(N-n) \times r}{n(N-1)} \right]$$

Tamaño de muestra estimado:

Ho: $p = 0.16$, donde p es la proporción de la población asumida.

alfa = 0.0500 (dos colas).

poder = 0.9000, p alterna = 0.1500.

Tamaño de muestra estimado: $n = 34$.

ASPECTOS ÉTICOS.

El presente estudio se consideró de riesgo menor y se realizó según los estatutos internos del comité de Ética del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, la Ley General de Salud y las recomendaciones de la Declaración de Helsinki. Se mantuvo estrecho apego a lo establecido en la NOM-012-SSA3-2012 para la ejecución de proyectos de investigación en seres humanos y se solicitó autorización por parte de los pacientes para participar en el estudio mediante una carta de consentimiento informado. El estudio tuvo la aprobación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud del Hospital de Especialidades CMN SXXI, Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Instituto Mexicano del Seguro Social.

RESULTADOS.

Características generales de la población.

En nuestro estudio se incluyó un total de 67 pacientes receptores de trasplante renal e hipovitaminosis D, el 56.7% (n= 67) fueron hombres, la edad media fue de 27 años (RIC 25.5-31.5) las características generales de los pacientes incluidos en la evaluación se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características generales de los pacientes receptores de trasplante renal con hipovitaminosis D.	
Género (n).	Mujeres: 43.3% (29). Hombres: 56.7% (38)
Edad (años); M (RIC).	30.31±8.21.
Índice de masa corporal (kg/m ²); M (RIC).	22.2 (20.4-22.9).
Tabaquismo (n).	Antes del trasplante renal: 16.4% (11). Después del trasplante: 0
Consumo de alcohol (n)	Antes del trasplante renal: 20.9% (14). Después del trasplante renal: 0.
Hipertensión arterial sistémica (n).	Antes del trasplante renal: 82.1% (55). Un año después del trasplante renal: 56.7% (38).
Etiología de la enfermedad renal crónica (n).	Hipoplasia renal: 63 (42). Idiopática: 18 (12). Glomerulonefritis (Membranosa, proliferativa, focal y segmentaria): 4.5 (3). Nefropatía diabética 13 (9). Cistinosis: 1.5 (1).
Estadio según clasificación KDIGO (n).	Estadio 4: 4.5% (1). Estadio 5: 95.5% (21).
Recibieron tratamiento de reemplazo renal antes del trasplante (n).	89.5% (60).
Tipo de reemplazo renal antes del trasplante (n).	Diálisis peritoneal: 42% (28). Hemodiálisis intermitente: 22% (15). Diálisis peritoneal previo a hemodiálisis: 36% (24).
Tiempo de evolución de ERC pretrasplante renal (años); M (RIC).	5 (3.5-7.5).
Tipo de trasplante renal (n).	Donador vivo relacionado: 38.8% (26). Donador vivo no relacionado: 13.4% (9). Donador fallecido: 47.8% (32).
Terapia de inducción (n).	Basiliximab: 62.6% (42). Timoglobulina: 37.4% (25).

n, tamaño de la muestra; M, mediana; RIC, rango intercuartílico; KDIGO, *Kidney Disease Improving Global Outcomes equation*; ERC, enfermedad renal crónica.

El 56.7% (n= 38) de los pacientes persistieron con hipertensión arterial sistémica al primer año del trasplante renal; en el 22.4% (n= 15) de los pacientes se administraron fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona como tratamiento antihipertensivo después del trasplante renal.

En cuanto a 25OHD, solo se contó con mediciones antes del trasplante renal en dos pacientes. Después del trasplante renal, las concentraciones de 25OHD fueron de 14.4 ng/mL (RIC 14.1-16.4); todos los pacientes presentaron hipovitaminosis D, encontrándose en rangos de insuficiencia el 25% (n= 17) y en deficiencia el 75% (n= 50), con evidencia de hiperparatiroidismo secundario en el 95% (n= 64) y valores de PTH de 80.3 pg/mL (RIC 54-139).

En la Tabla 2, se muestran las características de la función renal, tasa de filtrado glomerular, proteinuria y eje hormonal calciotrópico antes y después del trasplante renal.

Efecto del colecalciferol sobre la tasa de filtrado glomerular y proteinuria en pacientes con trasplante renal e hipovitaminosis D.

Posterior al tratamiento con colecalciferol, el tiempo para lograr la normalización de 25OHD, es decir, alcanzar cifras por arriba de 30 ng/mL, fue de 18 semanas (RIC 6.5-10). La dosis de colecalciferol requerida para lograr la normalización fue de 4,000 UI/día (RIC 4000-6000). Las concentraciones de 25OHD después del tratamiento fueron de 37.9 ng/mL (RIC 37.1-40.8). La dosis requerida de mantenimiento para conservar 25OHD normal fue de 4,000 UI/día (RIC 4000-5000).

Tabla 2.
Características de la función renal, tasa de filtrado glomerular, proteinuria y eje hormonal calcitropicó antes y después del trasplante renal (n= 67). *

	Antes del trasplante renal.	Después del trasplante renal.	p.
Urea (referencia: 10-50 mg/dL)	134 (107-166)	42 (32-54)	0.001
Creatinina sérica (referencia: 0.40-1.2 mg/dL)	11.2 (7.4-14)	1.2 (0.9-1.6)	0.001
Tasa de filtrado glomerular estimada - MDRD (ml/min/1.73 m ²). - CKD-EPI (ml/min/1.73 m ²)	5.5 (3.9-7.6) 4.9 (3.8-7)	69 (57-80) 72 (62-87)	0.001
Proteinuria en orina de 24 horas (mg/24 horas).	NC.	130.	-
Hormona paratiroidea (referencia 15-65 pg/mL)	537 (238-794)	80.3 (54-139)	0.001
25OHD - Suficiencia ≥30 ng/mL - Insuficiencia 20-29 ng/mL - Deficiencia <20 ng/mL - Toxicidad >100 ng/mL.	NC	14.4 (14.1-16.4)	-
Calcio sérico (referencia: 8.4-10.2 mg/dL)	8.9 (8.6-9.4)	9.8 (9.4-10.3)	0.01
Calcio sérico corregido (referencia: 8.4-10.2 mg/dL)	9 (8-9.8)	9.5 (9.2-10.2)	0.001
Fósforo sérico (referencia: 2.7-4.5 mg/dL)	5.4 (4-7)	2.8 (2.2-3.5)	0.01
Magnesio sérico (referencia: 1.6-2.6 mg/dL)	2.4 (2.2-2.6)	1.65 (1.5-1.9)	0.001
Albúmina sérica (referencia: 3.5-5.2 g/dL)	4.5 (3.8-4.5)	4.6 (4.4-4.8)	0.01
Fosfatasa alcalina (referencia: 40-129 U/L)	100 (80-117)	86 (63-120)	0.01
Calcio urinario en orina de 24 horas (referencia: <250 mg/día en mujeres, <300 mg/día en hombres)	NC	55 (3-115)	-
Fósforo urinario en orina de 24 horas (referencia: 4-13 g/día)	NC	48 (36-65)	-

*Variables cuantitativas reportadas en medianas (M) y rango intercuartílico (RIC).

Las características de la función renal, tasa de filtrado glomerular, proteinuria y eje hormonal calcitropicó antes del tratamiento con colecalciferol y al lograr la normalización de 25OHD se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Características de la función renal, tasa de filtrado glomerular, proteinuria y eje hormonal calcitrópico antes del tratamiento con colecalciferol y a la normalización de 25OHD.			
	Antes del tratamiento.	Normalización 25OHD.	p.
Urea (referencia: 10-50 mg/dL)	42 (32-54)	42.8 (32-55)	0.41
Creatinina sérica (referencia: 0.40-1.2 mg/dL)	1.2 (0.9-1.6)	1.2 (1.1-1.5)	0.71
Tasa de filtrado glomerular estimada - MDRD (ml/min/1.73 m ²) - CKD-EPI (ml/min/1.73 m ²)	69 (57-80) 72 (62-87)	71 (58-86) 73 (65-88)	0.03
Proteinuria en orina de 24 horas (mg/24 horas)	130 (40-200)	33 (30-200)	0.001
Índice proteinuria/creatinuria (mg/g)	0.4 (0.01-3.5)	0.2 (0.01-1.5)	0.001
Hormona paratiroidea (referencia 15-65 pg/mL)	80.3 (54-139)	33.55 (29-55.1)	0.001
25OHD - Suficiencia ≥30 ng/mL - Insuficiencia 20-29 ng/mL - Deficiencia <20 ng/mL - Toxicidad >100 ng/mL	14.4 (14.1-16.4)	37.9 (37.1-40.8)	0.001
Calcio sérico (referencia: 8.4-10.2 mg/dL)	9.8 (9.4-10.3)	9.9 (9.5-10.3)	0.6
Calcio sérico corregido (referencia: 8.4-10.2 mg/dL)	9.5 (9.2-10.2)	9.7 (9.3-10)	0.9
Fósforo sérico (referencia: 2.7-4.5 mg/dL)	2.8 (2.2-3.5)	3 (2.7-3.6)	0.01
Magnesio sérico (referencia: 1.6-2.6 mg/dL)	1.65 (1.5-1.9)	1.7 (1.6-1.9)	0.5
Albúmina sérica (referencia: 3.5-5.2 g/dL)	4.6 (4.4-4.8)	4.6 (4.6-4.9)	0.8
Fosfatasa alcalina (referencia: 40-129 U/L)	86 (63-120)	75 (64.5-106)	0.01
Calcio urinario en orina de 24 horas (referencia: <250 mg/día en mujeres, <300 mg/día en hombres)	55 (3-115)	70 (14-175)	0.8
Fósforo urinario en orina de 24 horas (referencia: 4-13 g/día)	48 (36.65)	43 (22-63)	0.8

*Variables cuantitativas reportadas en medianas (M) y rango intercuartílico (RIC).

La presencia de proteinuria fue evidenciada en el 52% (n= 35) de los pacientes durante hipovitaminosis D, en 54% (n= 36) a la normalización de 25OHD, en 33% (n= 22) a los 3 meses del tratamiento con colecalciferol, en 28% (n= 19) a los 6 meses y en 19% (n= 13) a los 12 meses.

Al evaluar las características de la función renal la función renal, tasa de filtrado glomerular, proteinuria y eje hormonal calciotrópico a los 3, 6 y 12 meses del tratamiento con colecalciferol, se evidenció un aumento estadísticamente significativo en las concentraciones de 25OHD, manteniéndose dentro de rangos de normalidad ante el tratamiento, así mismo, una tendencia a la reducción de urea durante el primer año postrasplante, la mejoría de la tasa de filtrado glomerular, estimada tanto por MDRD como por CKD-EPI, una reducción en las concentraciones de proteínas en orina de 24 horas, del índice proteinuria/creatinuria, reducción de las concentraciones de hormona paratiroidea y normalización de fósforo sérico. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de calcio séricas ni urinarias (Tabla 4).

Relación entre las concentraciones de PTH, 25OHD, tasa de filtrado glomerular y proteinuria en pacientes con trasplante renal e hipovitaminosis D.

En cuanto al eje calciotrópico, las concentraciones de hormona paratiroidea (PTH) se correlacionaron de manera negativa con 25OHD, durante hipovitaminosis D ($r = -0.27$, $p = 0.04$), como en el tratamiento con colecalciferol ($r = -0.42$, $p = 0.02$). Las concentraciones de PTH, tanto antes del trasplante, durante hipovitaminosis D y durante el tratamiento con colecalciferol, no se correlacionaron con la tasa de filtrado glomerular estimada por MDRD ni por CDK-EPI, así mismo, no se evidenció correlación con concentraciones de proteínas en orina de 24 horas, índice proteinuria/creatinina ni con la presencia de proteinuria. El esquema de inmunosupresión no demostró correlación alguna con las variables mencionadas.

Tabla 4.
Características de la función renal, tasa de filtrado glomerular, proteinuria, eje hormonal calcitropicó y esquema de inmunosupresión a los 3, 6 y 12 meses del tratamiento con colecalciferol (n= 67).

	Antes.	3 meses.	6 meses.	12 meses.	p.
25OHD	14.4 (14.1-16.4).	37.9 (37.1-40.8).	36.2 (35.3-43.4).	40.2 (36.2-48.7).	0.001
Urea (referencia: 10-50 mg/dL)	42 (32-54).	42.8 (32-55).	41 (28-50).	30 (28-49).	0.01
Creatinina sérica (referencia: 0.40-1.2 mg/dL)	1.2 (0.9-1.6).	1.2 (1.1-1.5).	1.2 (1-1.4).	1.28 (1-1.5).	0.27
TFG estimada (ml/min/1.73 m²)					0.01
- MDRD	69 (57-80)	71 (58-86)	74 (59-85)	79 (60-88)	
- CKD-EPI	72 (62-87)	73 (65-88)	76 (62-91)	82 (66-99)	
Proteinuria en orina de 24 horas (mg/24 horas)	130 (40-200)	33 (30-200).	35 (20-200).	30 (20-180).	0.001
Índice proteinuria/creatinuria (mg/g)	0.4 (0.01-3.5)	0.2 (0.01-1.5).	0.2 (0.01-1.5).	0.1 (0.1-2.0).	0.01
Albúmina sérica (referencia: 3.5-5.2 g/dL)	4.6 (4.4-4.8)	4.6 (4.6-4.9)	4.6 (4.3-4.9)	4.5 (4.3-4.8)	0.7
Hormona paratiroidea (referencia 15-65 pg/mL)	80.3 (54-139)	33.55 (29-55)	39 (30-53)	34 (27-47)	0.001
Calcio sérico corregido (referencia: 8.4-10.2 mg/dL)	9.5 (9.2-10.2)	9.7 (9.3-10)	9.6 (9.3-9.8)	9.9 (9.4-10.3)	0.22
Fósforo sérico (referencia: 2.7-4.5 mg/dL)	2.8 (2.2-3.5)	3 (2.7-3.6)	3.1 (2.8-3.7)	3.2 (2.7-3.7)	0.01
Magnesio sérico (referencia: 1.6-2.6 mg/dL)	1.65 (1.5-1.9)	1.7 (1.6-1.9)	1.7 (1.5-1.9)	1.8 (1.6-2)	0.39.
Calcio urinario en orina de 24 horas.	55 (3-115)	70 (14-175)	80 (13-110)	86 (20-140)	0.12
Micofenolato (mg/día)	1500 (1500-2000)	1000 (1000-1500)	1000 (1000-1500)	1000 (1000-1500)	0.01
Prednisona (mg/día)	20 (10-20).	10 (7.5-10)	10 (8-15)	7.5 (5-10)	0.01
Tacrolimus (mg/día)	6 (4-7)	6 (5-7)	6 (4-7)	5 (4-7)	0.24

*Variables cuantitativas reportadas en medianas (M) y rango intercuartílico (RIC).

En cuanto a las concentraciones de 25OHD, durante hipovitaminosis D se correlacionaron de manera negativa con la concentración de proteínas en orina de 24 horas ($r = -0.30$, $p = 0.02$), manteniéndose dicha correlación a los 3 meses ($r = -0.33$, $p = 0.01$), 6 meses ($r = -0.42$, $p = 0.002$) y 12 meses ($r = -0.56$, $p = 0.001$) del tratamiento con colecalciferol. Así mismo, se evidenció una correlación negativa entre 25OHD y el índice proteinuria/creatinina

durante la hipovitaminosis D ($r = -0.3$, $p = 0.04$) a los 12 meses del tratamiento con colecalciferol ($r = -0.47$, $p = 0.01$). La presencia de proteinuria se correlacionó de manera negativa con las concentraciones de 25OH durante la hipovitaminosis D ($r = -0.31$, $p = 0.02$) y a los 12 meses del tratamiento con colecalciferol ($r = -0.35$, $p = 0.03$). No se evidenció una correlación de 25OHD con tasa de filtrado glomerular estimada por MDRD ni por CDK-EPI en hipovitaminosis D o durante el tratamiento con colecalciferol.

Reacciones adversas medicamentosas o sospecha de las mismas en pacientes con trasplante renal tratados con colecalciferol.

Durante el tratamiento con colecalciferol, se evidenció hipercalcemia en 9% ($n = 6$) de los pacientes, en los cuales se detectó hiperparatiroidismo terciario; en un sólo caso se detectó hipercalciuria. Todos los pacientes mostraron un apego al tratamiento mayor al 90% (adecuado). El resto de pacientes no presentó hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipercalciuria ni reacciones de hipersensibilidad a colecalciferol ni a sus excipientes.

DISCUSIÓN.

El trasplante renal (TR) representa el tratamiento de elección en la enfermedad renal crónica (ERC). En el presente estudio evidenciamos la reducción en las concentraciones de urea y creatinina, así como la mejoría de la TFG después del trasplante exitoso. Al evaluar el metabolismo mineral óseo, evidenciamos una mejoría en las concentraciones de calcio, reducción de fósforo, PTH y de marcadores de recambio óseo como fosfatasa alcalina, después del TR, sin embargo, a diferencia de la frecuencia reportada (78%)⁵⁰, corroboramos que todos los pacientes tuvieron hipovitaminosis D, predominando la deficiencia de esta hormona, con la subsecuente presencia de hiperparatiroidismo secundario.

La hipovitaminosis D y el hiperparatiroidismo persistente forma parte del espectro de la enfermedad ósea metabólica en pacientes con TR, asociada con efectos deletéreos a nivel óseo, cardiovascular, e incluso, renal.

En hipovitaminosis D, el tratamiento de primera línea es colecalciferol. En nuestro estudio, corroboramos el efecto de colecalciferol en la normalización de 25OHD, sin embargo, es importante destacar el requerimiento de mayores dosis de colecalciferol y mayor tiempo en el logro de cifras por arriba de 30 ng/mL, de acuerdo a lo referido en guías internacionales.

Al evaluar el efecto de la normalización de 25OH sobre la función renal, TFG y proteinuria después del tratamiento con colecalciferol, evidenciamos la mejoría en la TFG, así como la reducción del índice proteinuria/creatinuria y de la proteinuria en orina de 24 horas. Se ha demostrado que la disminución en la proteinuria aumenta la vida media del trasplanta al evitar el daño tubular⁵⁵. La hiperfiltración glomerular, la uremia y la proteinuria, promueven

la activación de la vía NF- κ B, la síntesis de citocinas proinflamatorias, la liberación de radicales libre de O₂, y el aumento de mediadores de fibrosis como el TGF- β , lo cual condiciona daño tubular y fibrosis glomerular, con el consecuente compromiso de la función renal.⁵⁶ El control de la inflamación, tanto local como sistémica, pueden ser parte de los efectos positivos del tratamiento con colecalciferol en nuestros pacientes, y si bien, en este estudio no se evaluaron marcadores inflamatorios, múltiples estudios han reportado el efecto antiinflamatorio de la vitamina D.⁵⁷ Respecto al metabolismo mineral óseo, la normalización de 25OHD permitió la reducción de PTH y fosfatasa alcalina, así como la mejoría en las concentraciones de fósforo sérico. En este contexto, el efecto positivo del tratamiento con colecalciferol no solo es a nivel mineral óseo, sino cardiovascular, ya que la hipovitaminosis D asociada a hiperfosfatemia condiciona calcificación vascular ⁵⁹.

Es importante destacar que, tanto a corto como a largo plazo, el tratamiento con colecalciferol permite la normalización de 25OHD, la mejoría de la TFG, la reducción de la proteinuria en orina de 24 horas e índice proteinuria/creatinuria (mg/g), la reducción de PTH y la normalización del fósforo sérico. En nuestro estudio, no evidenciamos diferencias significativas en las concentraciones de calcio y fósforo, tanto sérico como urinario, así mismo, la presencia de hipercalcemia e hipercalciuria fue baja, sin casos de hiperfosfatemia, por lo cual concluimos que tratamiento con colecalciferol es seguro en el paciente con TR, sin embargo, requiere la aplicación estrecha de la farmacovigilancia. Es prioritario mencionar la relación que existe entre vitamina D, PTH y proteinuria. Al igual que lo reportado en la literatura, corroboramos que las concentraciones de 25OHD se correlacionan de manera negativa con PTH, con evidencia de hiperparatiroidismo secundario ante hipovitaminosis D. Por otra parte, la presencia de hipovitaminosis D se asoció con la presencia de proteinuria, tanto a corto como a largo plazo en la evolución post-trasplante, siendo la proteinuria considerada un marcador de mal pronóstico ⁵³. Estos

hallazgos que demuestra la importancia de la detección y tratamiento oportuno de la hipovitaminosis D en este grupo de pacientes, no sólo por su efecto positivo sobre el metabolismo óseo, sino por su efecto sobre la función renal. Hallazgos similares han sido reportados en pacientes con ERC, evidenciando que la hipovitaminosis D se asocia con disminución en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe, $p < 0.001$) y mayor tasa de mortalidad ($p = 0.002$).⁵²

CONCLUSIONES

El tratamiento con colecalciferol en pacientes con TR permite la normalización de las concentraciones de 25OHD, tiene un efecto positivo sobre el metabolismo mineral óseo, mejora la TFG y disminuye la proteinuria tanto a corto como a largo plazo. El diagnóstico y tratamiento oportuno de la hipovitaminosis D es una herramienta para la prevención de la disfunción renal, aunado a los efectos positivos sobre otros sistemas (sistema inmunológico, cardiovascular, metabolismo mineral óseo, entre otros).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Reyes-Acevedo R, Obrador GT, Alberú-Gómez J, Gracida-Juárez C, Madrigal JA, Aburto-Morales S. Current State and Challenges for Organ Donation and Transplantation in Mexico. *Transplantation* 2019; 103(4): 648-650.
2. Centro Nacional de Trasplantes: Reporte Anual 2019 de Donación y Trasplantes en México.
3. Srivastava T, Hariharan S, Alon US, McCarthy ET, Sharma R, El-Meanawy A, Savin VJ, Sharma M. Hyperfiltration-mediated Injury in the Remaining Kidney of a Transplant Donor. *Transplantation* 2018; 102(10): 1624-1635.
4. Tullius SG, Tran H, Guleria I, Malek SK, Tilney NL, Milford E. The Combination of Donor and Recipient Age is Critical in Determining Host Immunoresponsiveness and Renal Transplant Outcome. *Trans Meet Am Surg Assoc* 2010; 128: 275–89.
5. Shamseddin MK, Knoll GA. Posttransplantation proteinuria: an approach to diagnosis and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(7): 1786-93.
6. Tsampalieros A, Knoll GA. Evaluation and Management of Proteinuria after Kidney Transplantation. *Transplantation* 2015; 99(10): 2049–60.
7. Diena D, Messina M, De Biase C, Fop F, Scardino E, Rossetti MM, Barreca A, Verri A, Biancone L. Relationship between early proteinuria and long term outcome of kidney transplanted patients from different decades of donor age. *BMC Nephrol* 2019; 20(1): 443.
8. Halimi J-M, Laouad I, Buchler M, Al-Najjar A, Chatelet V, Houssaini TS, et al. Early low-grade proteinuria: causes, short-term evolution and long-term consequences in renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5(9): 2281–8.

9. Naesens M, Lerut E, Emonds M-P, Herelixa A, Evenepoel P, Claes K, et al. Proteinuria as a noninvasive marker for renal allograft histology and failure: an observational cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(1): 281–92.
10. Borrego J, Mazuecos A, Gentil MA, Cabello M, Rodríguez A, Osuna A, et al. Proteinuria as a predictive factor in the evolution of kidney transplantation. *Transplant Proc* 2013; 45(10): 3627–9.
11. Amer H, Cosio FG. Significance and management of proteinuria in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(12): 2490-2.
12. Serón D, Burgos D, Alonso A. Histology and proteinuria after renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2012; 26: 20–26.
13. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326–2333.
14. López V, Cabello M, Ruíz-Esteban P, Sola E, Gutiérrez C, Jironda C, et al. Impact of early low-grade proteinuria and allograft dysfunction on survival in expanded criteria donor kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2015; 47(9): 2611–4.
15. Amer H, Fidler ME, Myslak M, Morales P, Kremers WK, Larson TS, et al. Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival. *Am J Transplant* 2007; 7(12): 2748–56.
16. Cantarovich F, Martinez F, Heguilen R, Thervet E, Mamzer-Bruneel M-F, Gonzalez C, et al. Proteinuria >0.5 g/d, a prevalent prognostic factor for patient and graft survival in kidney transplantation: kidney graft and proteinuria > 0.5 g/d. *Clin Transpl* 2010; 24(2): 175–80.
17. Djamali A, Samaniego M, Torrealba J, et al. Increase in proteinuria >200 mg/g after late rejection is associated with poor graft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1300–1306.

18. Oblak M, Kandus A, Mlinšek G, et al. Increase in proteinuria after acute kidney graft rejection is associated with decreased graft function and survival. *Transplant Proc* 2013; 45: 1453–1457.
19. Gill JS, Tonelli M, Mix CH, et al. The change in allograft function among long-term kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1636.
20. Fellstrom B, Jardine AG, Soveri I, et al. Renal dysfunction is a strong and independent risk factor for mortality and cardiovascular complications in renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 1986–1991.
21. Gourishankar S, Hunsicker LG, Jhangri GS, Cockfield SM, Halloran PF. The Stability of the Glomerular Filtration Rate after Renal Transplantation Is Improving. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14(9): 2387-2394.
22. Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic Renal Allograft Dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(10): 3015-3026.
23. Schnitzler MA, Johnston K, Axelrod D, Gheorghian A, Lentine KL. Associations of renal function at 1-year after kidney transplantation with subsequent return to dialysis, mortality, and healthcare costs. *Transplantation* 2011; 91: 1347–1356.
24. Huang E, Vo A, Choi J, Ammerman N, Lim K, Sethi S, Kim I, Kumar S, Najjar R, Peng A, Jordan SC. Three-Year Outcomes of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Assessing Safety and Efficacy of C1 Esterase Inhibitor for Prevention of Delayed Graft Function in Deceased Donor Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15(1): 109-116.
25. Marcén R, Dal Canton A. Glomerular filtration rate: utility for assessing long-term renal allograft outcomes in kidney allograft recipients. *J Nephrol* 2013; 26(6):1009-1024.
26. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1–S266.

27. Erbas B. Peri- and postsurgical evaluations of renal transplant. *Semin Nucl Med* 2017; 47(69): 647-659.
28. Hunsicker LG, Bennett LE. Acute rejection reduces reduces creatinine clearance at 6 months following renal transplantation but does not affect subsequent slope of Ccr. *Transplantation*. 1999; 67(7): S83.
29. Dong JJ, Wang L, Gill J, Cao J. Functional principal component analysis of glomerular filtration rate curves after kidney transplant. *Stat Methods Med Res*. 2018 Dec;27(12):3785-3796.
30. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-884.
31. Marcén R, Morales JM, Fernández-Rodríguez A, et al. Long-term graft function changes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 3: ii2–ii8.
32. Loupy A, Haas M, Solez K, et al. The Banff 2015 kidney meeting report: Current challenges in rejection classification and prospects for adopting molecular pathology. *Am J Transplant* 2017; 17(1):28-41.
33. Moranne O, Maillard N, Fafin C, Thibaudin L, Alamartine E, Mariat C. Rate of renal graft function decline after one year is a strong predictor of all-cause mortality. *Am J Transplant* 2013; 13(3): 695-706.
34. Lenihan CR, O’Kelly P, Mohan P, Little D, Walshe JJ, Kieran NE, Conlon PJ. MDRD-estimated GFR at one year post-renal transplant is a predictor of long-term graft function. *Ren Fail* 2008; 30: 345–352.
35. Lam NN, Tonelli M, Lentine KL, Hemmelgarn B, Ye F, Wen K, Klarenbach S: Albuminuria and posttransplant chronic kidney disease stage predict transplant outcomes. *Kidney Int* 2017; 92: 470–478.


36. Pilch NA, Rohan V, Rao V, Mauldin PD, Su Z, Dubay DA, Morinelli TA, Taber DJ. Renal Function Variability: An Independent Risk Factor for Graft Loss and Death following Kidney Transplantation. *Am J Nephrol* 2018; 47: 191–199.
37. Pham PT, Everly M, Faravardeh A, Pham PC. Management of patients with a failed kidney transplant: dialysis reinitiation, immunosuppression weaning, and transplantectomy. *World J Nephrol* 2015; 4: 148–159.
38. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1859–1865.
39. Brar A, Markell M, Stefanov DG, Timpo E, Jindal RM, Nee R, Sumrani N, John D, Tedla F, Salifu MO. Mortality after Renal Allograft Failure and Return to Dialysis. *Am J Nephrol* 2017; 45(2): 180-186.
40. Clayton PA, Lim WH, Wong G, Chadban SJ. Relationship between eGFR Decline and Hard Outcomes after Kidney Transplants. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(11): 3440-3446.
41. DM, Magee CC. Prevalence of 25(OH) vitamin D (calcidiol) deficiency at time of renal transplantation: a prospective study. *Clin. Transplant* 2007; 21: 683–688.
42. Battaglia Y, Cojocaru E, Fiorini F, Granata A, Esposito P, Russo L, Bortoluzzi A, Storari A, Russo D. Vitamin D in kidney transplant recipients. *Clin Nephrol* 2020; 93: 57-64.
43. Messa P, Regalia A, Alfieri CM. Nutritional Vitamin D in Renal Transplant Patients: Speculations and Reality. *Nutrients* 2017; 9(6): 550.
44. Courbebaisse M, Souberbielle JC, Thervet E. Potential nonclassical effects of vitamin D in transplant recipients. *Transplantation* 2010; 89(2): 131-7.

45. Dedinska I, Laca L, Miklusica J, Palkoci B, Skalova P, Kantarova D, Galajda P, Mokan M. The role of proteinuria, paricalcitol and vitamin D in the development of post-transplant diabetes mellitus. *Bratisl Lek Listy* 2018; 119(7): 401-407.
46. McGregor R, Li G, Penny H, Lombardi G, Afzali B, Goldsmith DJ. Vitamin D in renal transplantation - from biological mechanisms to clinical benefits. *Am J Transplant* 2014; 14(6): 1259-70.
47. Bienaimé F, Girard D, Anglicheau D, Canaud G, Souberbielle JC, Kreis H, Noël LH, Friedlander G, Elie C, Legendre C, Prié D. Vitamin D status and outcomes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(5): 831-41.
48. De Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H, Wenger J, Thadhani R, Goldsmith DJ. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(11): 1863-71.
49. Falkiewicz K, Boratynska M, Speichert-Bidzińska B, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency predicts poorer outcome after renal transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41: 3002–3005.
50. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, Steele D, Chang Y, Camargo CA Jr, Tonelli M, Thadhani R: Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 72:1004–1013, 2007.
51. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, Chazot C. Evidence for persistent vitamin D 1-alpha-hydroxylation in hemodialysis patients: evolution of serum 1,25-dihydroxycholecalciferol after 6 months of 25-hydroxycholecalciferol treatment. *Nephron Clin Pract.* 2008;110(1):c58-65.
52. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, Mallamaci F, Zoccali C. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009 Jan;75(1):88-95.

53. Astor BC et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int.* 2011 Jun;79(12):1331-40.
54. Brogan M, Astor BC, Melamed ML. Vitamin D in chronic kidney disease: is there a role outside of PTH control? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020 Mar;29(2):243-247.
55. Taal MW, Brenner BM. Renal risk scores: progress and prospects. *Kidney Int.* 2008 Jun;73(11):1216-9.
56. Gilbert RE. Proximal Tubulopathy: Prime Mover and Key Therapeutic Target in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes.* 2017 Apr;66(4):791-800.
57. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med.* 2011 Aug;59(6):881-6.
58. Laird E, Rhodes J, Kenny RA. Vitamin D and Inflammation: Potential Implications for Severity of Covid-19. *Ir Med J.* 2020 May 7;113(5):81.
59. Zheng CM, Zheng JQ, Wu CC, Lu CL, Shyu JF, Yung-Ho H, Wu MY, Chiu IJ, Wang YH, Lin YF, Lu KC. Bone loss in chronic kidney disease: Quantity or quality? *Bone.* 2016 Jun;87:57-70.
60. Hou YC, Liu WC, Zheng CM, Zheng JQ, Yen TH, Lu KC. Role of Vitamin D in Uremic Vascular Calcification. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2803579.
61. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002 Jul;110(2):229-38.
62. Golzarand M, Shab-Bidar S, Koochakpoor G, Speakman J R, Djafarian K. Effect of vitamin D3 supplementation on blood pressure in adults: An updated meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016 Aug;26(8):663-73.

ANEXOS.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

	<p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</p> <p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)</p>
Nombre del estudio:	CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN EFECTO DE COLECALCIFEROL SOBRE LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR Y PROTEINURIA EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL
Patrocinador externo (si aplica):	---
Lugar y fecha:	México, D.F.; Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	<p>¿Por qué se realiza esta investigación? Los pacientes con trasplante renal pueden presentar alteraciones del estado del hueso, calcio y función del riñón que pueden resultar contraproducentes durante su evolución. Una de ellas son la falta de vitamina D, la presencia de proteínas aumentadas en orina y la disminución de la función de su riñón. El tratamiento con colecalciferol puede mejorar esas alteraciones al normalizar los niveles de la sangre de vitamina D. Nos interesa tener mas información médica al respecto de usted y su enfermedad para poder entenderlo mejor, por lo que estamos solicitando a los pacientes como usted participar en este estudio.</p>
Procedimientos:	<p>¿Qué procedimientos se realizarán en caso de que usted acepte participar? Su participación en este estudio consistiría en los siguiente:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Permitir obtener la información de su expediente relacionada a su diagnóstico, sus estudios realizados y los aspectos relacionados al motivo por el cual está usted en vigilancia en este hospital para poder ingresarla a una lista de pacientes con características similares.2. Toma de muestra de sangre para medir sustancias del hueso, función de su riñón, así como orina de 24 hrs para medir la cantidad de proteínas que desecha, tanto antes como después de tomar el tratamiento con colecalciferol o vitamina D
Posibles riesgos y molestias:	Usted no será sometido a ningún riesgo adicional por participar en este estudio ya que la vitamina D es un medicamento o vitamina que se usa con frecuencia en pacientes con trasplante. No se le solicitarán visitas ni estudios especiales y no tendrá ningún retraso o modificación en el proceso de manejo de su enfermedad. Usted continuará con su tratamiento y citas normalmente programadas. Si presenta molestias como piedras, calambres, contracciones de los músculos de manera anormal o alteraciones de la mente o dolor de pecho deberá acudir de inmediato a urgencias.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Usted no recibe ningún beneficio directo al participar en este estudio. Sin embargo con la información obtenida se llegará a un mejor entendimiento de las enfermedades del hueso y del riñón después del trasplante renal como las que usted presenta y contribuirá al avance del conocimiento en esta área.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados de este estudio pueden generar cambios en el manejo de su enfermedad, sin implica riesgos adicionales para usted ni sus familiares o personas cercanas.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted puede

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

Privacidad y confidencialidad:

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

En caso de colección de material biológico:

No autoriza que se revise mi expediente.

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

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

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

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

Colaboradores: Dr. Abel Humberto Villanueva Compean, Dra. Guadalupe Vargas Ortega, Dr. Baldomero González Virla, en los mismos teléfonos, en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades de la UMAE Siglo XXI, IMSS con dirección Av. Cuauhtémoc #330, Col. Doctores, Del Cuauhtémoc, México DF, CP 06720, dentro del horario de 8:00-14:00. También puede dirigir un correo a la Dra. Lourdes Balcázar dra.lourdesbalcazar@gmail.com

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

Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-013

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.



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



EFFECTO DE COLECALCIFEROL SOBRE LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR Y PROTEINURIA EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

Folio: _____ Fecha de captura: _____

Ficha de identificación del paciente

Nombre: _____ Afiliación: _____

Sexo: M F Teléfono: (_____) _____ Ocupación: _____

Edad: _____ Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ Cintura: _____ Cadera: _____

Antecedentes familiares

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

Comentarios _____

Antecedentes personales

Diabetes mellitus Sí No Hipertensión Sí No Dislipidemia Sí No
Cardiopatía Sí No Peso bajo Sí No Obesidad Sí No
Enfermedad autoinmune Sí No Cáncer Sí No Tumor endocrino Sí No
Insuficiencia renal Sí No Radiación Sí No
Medicamentos que alteren metabolismo óseo Sí No
¿Cuáles medicamentos, dosis y tiempo? _____

Tabaquismo Sí No tiempo _____ # cigarros/día _____

Cancerígenos Sí No ¿cuáles? _____ IVU repetición Sí No

Litiasis Sí No ¿cuántas ocasiones? _____

Osteoporosis Sí No tiempo de diagnóstico _____ tratamiento Sí No

Tipo de tratamiento _____

Fecha de última evaluación _____

Gastritis Sí No Pancreatitis Sí No Otras Sí No

ENFERMEDAD RENAL Y TRASPLANTE

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

Fecha de diagnóstico de ERC KDOQI V: _____

Etiología de ERC: _____

Tratamiento sustitutivo de la función renal: Sí No

Diálisis peritoneal: Sí No Modalidad: _____ Tiempo: _____

Hemodiálisis: Sí No Tiempo: _____

DATOS SOBRE TRASPLANTE:

Fecha de evaluación por clínica de trasplante: _____

Fecha de evaluación por clínica de metabolismo óseo endocrinología: _____

Fecha de trasplante renal: _____

Donador vivo relacionado Donador vivo NO relacionado Donador cadavérico Otro

¿Cuál? _____

Medicamentos pre trasplante (nombre y dosis):

Medicamentos post trasplante (nombre y dosis): _____

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

Complicaciones durante el post trasplante: Sí No ¿Cuál?: _____

Resultados de laboratorio más relevantes antes del tratamiento con colecalciferol

Urea		Creatinina		PTH		Vitamina D	
albúmina		Calcio		Calcio corregido		Fósforo	
Magnesio		Proteínas en orina		Proteínas en orina de 24 hrs		TFG por CKD-EPI	

Resultados de laboratorio más relevantes después del tratamiento con colecalciferol

Urea		Creatinina		PTH		Vitamina D	
albúmina		Calcio		Calcio corregido		Fósforo	
Magnesio		Proteínas en orina		Proteínas en orina de 24 hrs		TFG por CKD-EPI	

Dosis a la que normalizó vitamina D: _____ -

Tiempo en el que normalizó vitamina D: _____