

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Centro de Diagnóstico, Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT).
Residencia de Nefrología

PREVALENCIA DE ALTERACIONES DEL PERFIL MINERAL OSEO EN LOS
PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL DE CEDIMAT EN EL
PERÍODO JULIO-DICIEMBRE 2020



Tesis de posgrado para optar por el título de especialista:

NEFROLOGÍA

SUSTENTANTE:

DR. JOSE ERNESTO SEGURA GUABA

ASESOR CLÍNICO:

DR. ALBERTO FLORES, NEFRÓLOGO INTERNISTA

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. ALDO CRESPO

Los conceptos emitidos en la siguiente tesis de posgrado son de la exclusiva responsabilidad del sustentante del mismo.

Santo Domingo, 2021

CONTENIDO

Pag

Agradecimientos	4
Dedicatorias	5
Resumen	6
Abstract	7
I. Introducción	8
I.1. Antecedentes	9
I.2. Justificación	10
II. Planteamiento del problema	12
III. Objetivos	13
III.1. General	13
III.2. Específicos	13
IV. Marco teórico	14
Iv.1. Introducción	14
Iv.2. Conceptos	16
Iv.3. Epidemiología	18
Iv.4 Patofisiología de la enfermedad mineral ósea en el postrasplante.	22
IV.5. Anormalidades del metabolismo del calcio	26
IV.6. Anormalidades del metabolismo del fosforo	29
IV.7. Anormalidades del metabolismo de la vitamina D.	31
IV.8. Anormalidades de la función de las glándulas paratiroides	33
IV.9. Tipos de enfermedad mineral ósea	39
IV.10. Enfermedad de alto recambio	40

IV.11. Enfermedad de bajo recambio	43
IV.12. Recomendaciones KDIGO.	44
IV.13. Fracturas	45
IV.14. Calcificaciones extraesqueléticas	47
IV.15. Biopsia ósea.	48
IV.16. Paratiroidectomía.	50
V. Operacionalización de las variables	51
VI. Material y métodos	55
VI.1. Tipo de estudio	55
VI.2. Área de estudio	55
VI.3. Universo	55
VI.4. Muestra	55
VI.5. Criterio	56
VI.5.1. De inclusión	56
VI.5.2. De exclusión	56
VI. 6. Instrumento de recolección de datos	56
VI. 7. Procedimiento	56
VI.8. Tabulación	56
VI.9. Análisis	56
VI.10. Aspectos éticos	57
VII. Resultados	58
VII.1. Muestra estudiada	58
VII.2. Resultados objetivo primario	58
VII.3. Resultados Objetivos Secundarios.	64
VIII. Discusión.	77
IX. Conclusión	81

X. Recomendaciones	83
XI. Bibliografía	84
XII. ANEXOS	104
XII.1. Cronograma	104
XII.2. Consentimiento informado.	105
XII.3. Instrumento de recolección de datos	107
XII.4. Costos y recursos	108
XII.5. Hoja de Evaluación	109

AGRADECIMIENTOS

A mi Dios altísimo, por permitirme la vida, y el poder realizar esta hermosa profesión que es la medicina.

A mi Esposa Ámbar Medina, por estar a mi lado desde hace 6 años y soportar todo el tiempo que he invertido en mi formación en Medicina interna, y Nefrología ya sea en horas laborales o académicas. Te amo.

A mi Padre, Luis Ernesto Segura Guillermo y a mi Madre Carmen Estela Guaba de Segura, por estar conmigo en mi despertar, mi salida a trabajar muy temprano, durante mis horas laborales y hasta en mi camino a casa. Sin ustedes no pudiera haber logrado esta titulación. Gracias PAPI, gracias MAMI.

A mi querida hermana Estela Vargas Grullón, pocas personas saben, que después de Dios y mis padres, gran parte de lo que soy es gracias a usted. Gracias a Dios por utilizarla y encaminarme por estos caminos.

A mis profesores, Dr. Alberto Flores, Dr. Guillermo Álvarez, Dr. Freddy Mejía y Dr. Francisco Bonnet, gracias por ayudarme en estos 3 años, por encaminarme, y por corregirme en cada momento. Espero ser tan buen nefrólogo como ustedes, y siempre ser agradecido por lo que han hecho por mí.

A mi asesor el Dr. Alberto Flores, gracias por ser una ayuda en estos 7 años que tengo conociéndolo. Gracias por apoyarme en esta etapa final de mi carrera.

Dedicatoria

A mi hija, Mar Estela Segura Medina. Te amo. Espero enseñarte todo lo que mi Dios me ha permitido aprender. Herencia de Jehová son los hijos. Espero que, así como mis padres se esforzaron por mí, yo pueda esforzarme por ti. Te quiero y si dios me permite tener otros hijos, le pido que los pueda amar igual que a ti.

RESUMEN

Las alteraciones minerales óseas ocurren frecuentemente en receptores de trasplantes renal y están asociadas con un alto riesgo de fractura, morbilidad y mortalidad. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de las alteraciones del perfil mineral óseo en los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, en el periodo Julio-Diciembre 2020. Se realizó un estudio descriptivo y prospectivo partir de los pacientes consultados de forma ambulatoria en el área de consulta externa de nefrología del Centro de Diagnóstico, Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT). 45 pacientes fueron enrolados. En estos se reportó un 22.22 por ciento de hipercalcemia y un 0 por ciento de hipocalcemia. Se reporto un 29.51 por ciento de hipoalbuminemia. Se reportó un 4.44 por ciento de hiperfosfatemia y un 4.44 por ciento de hipofosfatemia. Se reporto un 71.42 por ciento de hipovitaminosis D. Un 20 por ciento presento Fosfatasa alcalina elevada. Se observo un 2.22 por ciento de frecuencias de fracturas y un 28.88 por ciento de producto calcio fosforo elevado. La hipovitaminosis D fue el trastorno más común. El hiperparatiroidismo persistente se observó en un 26.66 por ciento.

Palabras claves: Alteraciones minerales óseas. Trasplante renal. Calcio, fosforo, vitamina D, PTH, fosfatasa alcalina, hiperparatiroidismo.

ABSTRACT

Bone mineral abnormalities occur frequently in kidney transplant recipients and are associated with a high risk of fracture, morbidity, and mortality. The objective of this study was to determine the prevalence of bone mineral profile disturbances in the kidney transplant recipients of CEDIMAT, in the July-December 2020 period. A descriptive and prospective study was carried out from patients consulted in the nephrology outpatient area of Centro de Diagnóstico, Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT). 45 patients were enrolled. Of these, 22.22 percent with hypercalcemia and 0 percent with hypocalcemia were reported. 29.51 percent hypoalbuminemia was reported. Likewise, 4.44 percent hyperphosphatemia and 4.44 percent hypophosphatemia were reported. A 71.42 percent of hypovitaminosis D was reported. About 20 percent had elevated alkaline phosphatase. A 2.22 percent of fracture frequencies were observed, and 28.88 percent of high calcium phosphorus product. Hypovitaminosis D was the most common disorder. Persistent hyperparathyroidism was observed in 26.66 percent.

Key words: bone mineral disturbances. Renal transplant. Calcium, phosphorus, vitamin D, PTH, alkaline phosphatase, hyperparathyroidism.

I. INTRODUCCION

Una de las causas más importante de la morbilidad en pacientes trasplantados es la enfermedad ósea postrasplante la cual está asociada a un alto riesgo de fracturas, hospitalización y mortalidad. Hay tres factores patogénicos principales que contribuyen en el desarrollo de la enfermedad ósea postrasplante: la enfermedad mineral ósea asociada a enfermedad renal crónica (CKD-MBD) preexistente, la terapia de glucocorticoides e inmunosupresora y la reducción de la función renal observada luego del trasplante.¹

Antes del trasplante renal, la enfermedad mineral ósea asociada a enfermedad renal crónica (CKD-MBD) es un problema casi universal dentro de los pacientes con enfermedad renal crónica. Luego del trasplante, muchos pacientes continúan teniendo algún grado de enfermedad renal crónica en adición a las anomalías en el metabolismo mineral asociadas al trasplante. Por lo tanto, esta población de pacientes representa un subtipo único en el espectro de los trastornos minerales óseos asociados a enfermedad renal crónica (CKD-MBD).²

El trasplante renal es el mejor tratamiento sustitutivo renal para los pacientes con enfermedad renal crónica, por lo que es importante conocer el estatus mineral óseo de estos pacientes.

El interés de realizar esta investigación ha sido la necesidad de conocer el perfil mineral óseo y cuáles son los trastornos de este en la población de pacientes seguidos vía consulta del departamento de Nefrología de CEDIMAT.

El objetivo primario consistió en valorar cuales son las alteraciones del perfil mineral óseo observado en los pacientes receptores de trasplante renal vistos en la consulta externa de CEDIMAT, así como valorar en los secundarios, las características sociodemográficas, el uso de medicamentos para esta entidad, las comorbilidades, el resultado de la interacción de estas alteraciones en el tiempo y conocer la frecuencia de fracturas.

I.1. Antecedentes

Bouquegneu et al plantea que los trastornos minerales óseos ocurren frecuentemente en receptores de trasplantes renal y están asociadas con un alto riesgo de fractura, morbilidad y mortalidad. Dice que hay un amplio espectro de trastornos óseos que se superponen luego del trasplante, incluyendo la osteoporosis, así como una persistente enfermedad ósea de alto o bajo recambio. La patofisiología subyacente de los trastornos óseos luego del trasplante resultan de una interacción compleja de factores, incluyendo la osteodistrofia renal preexistente y la pérdida de hueso relacionada a causas variadas, como es la inmunosupresión y alteraciones en la hormona PTH, vitamina D, FGF23, así como cambios en el metabolismo mineral.³

Así mismo Ryan et al, ha expuesto que los pacientes con nefropatía terminal tienen un riesgo 4 veces mayor de fractura en relación con la población general. La enfermedad ósea postrasplante es una combinación de trastornos óseos sostenidos pretrasplante y el daño incurrido en el periodo postrasplante, como son los factores de riesgo de la inmunosupresión y la inmovilidad en el periodo postrasplante temprano.⁴

El espectro de enfermedad ósea en los receptores de trasplante renal incluye la osteodistrofia renal, la osteoporosis, la fractura ósea y la osteonecrosis. Estudios en el periodo postrasplante temprano indican que la densidad mineral ósea decae entre un 4-10% en los primeros 6 meses, con una mayor disminución 0.4-5.5% en la densidad lumbar entre los 6-12 meses. Publicaciones más recientes de estudios prospectivos han demostrado que el manejo con inmunosupresores contemporáneo ha reportado pérdidas Oseas de 0.1-5.7% en la zona lumbar. Luego de 1 año, la densidad mineral ósea se mantiene relativamente estable sin una caída significativa, pero a menor nivel que la población sana. Esta reducción contribuye al incremento del riesgo de fracturas. En los primeros 5 años postrasplante, 22.5% de los receptores de trasplante experimentan una fractura.⁵

El manejo es complejo, porque las herramientas no invasivas como las imágenes y biomarcadores óseos no tienen suficiente sensibilidad y especificidad

para determinar estas anomalías en la estructura y función ósea, mientras que la biopsia no es una herramienta diagnóstica ampliamente disponible.⁶

Rivelli et al, plantea que el hiperparatiroidismo persistente postrasplante puede ocurrir en 20-50% de los receptores de trasplante renal.⁷

Vale la pena mencionar lo reportado por Stavroulopoulos et al, quien al evaluar los niveles de vitamina D en 244 pacientes trasplantados, reportó una deficiencia de 29% al año y de 43% a los 6 años., así como una deficiencia de 56% al año y de 46% a largo plazo (media 6 años).⁸

Malysko et al describieron que el trasplante renal satisfactorio revierte muchas de las anomalías asociadas a la enfermedad renal crónica, aunque la mejoría es muchas veces incompleta. Determinaron que, en Polonia se registraban en 100% de los pacientes de hemodiálisis el perfil mineral óseo, vs 80% de los pacientes trasplantados (calcio y fósforo), 40% la actividad de la fosfatasa alcalina, PTH en 10% y vitamina D en menos de 1%. La hipercalcemia se presentó en 10% de los pacientes en hemodiálisis vs 5% de los pacientes trasplantados. análogos de vitamina D fueron administrados en 98% de los pacientes en hemodiálisis vs 28% de los receptores de trasplante renal.⁹

En República Dominicana, es importante mencionar el estudio de Camarena y Hurtado, que mostró que en pacientes postrasplante renal, en su primer año mostraron unos niveles de PTH entre 66-300 pg/ml en 59.1 % de los pacientes. Solo el 13.6 % de los pacientes presentaron niveles de PTH > 300 pg/ml y solo 27.3% niveles menores de 65 pg/ml. 4.5 % presentaron hipercalcemia y 22.7% presentaron hiperfosfatemia.¹⁰

I.2. 1.2 Justificación.

La enfermedad renal crónica (ERC) está presente en 10% de la población mundial según estadísticas actualizadas. Con el aumento de las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus, y el envejecimiento de la población dicha población aumentará. En los últimos 60 años la terapia de sustitución renal tipo trasplante renal ha aumentado significativamente con el desarrollo de técnicas de

inmunosupresión avanzadas. Esto ha permitido el aumento de la sobrevida del injerto renal. Los trastornos minerales óseos constituyen un acápite donde no se observa una mejoría significativa con este tipo de terapia, por lo que el conocimiento de las principales alteraciones de dicho componente podría ayudar a un mejor manejo terapéutico a lo largo de la sobrevida del injerto para disminuir la morbilidad y mortalidad asociada al mismo. La nueva revisión de la guía de metabolismo mineral óseo de la KDIGO 2017, aconseja mediciones del perfil mineral óseo en las consultas del seguimiento de los pacientes con trasplante renal, con mediciones en estadios G1T a G3bT cada 6 a 12 meses y con mayor frecuencia en estadios más avanzados. La importancia de este estudio sería identificar las principales alteraciones minerales óseas en los diferentes periodos de edad en la etapa postrasplante de los pacientes de CEDIMAT, con el objetivo de mejorar el enfoque terapéutico que se les da a los mismos.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El manejo de la enfermedad ósea post trasplante es un problema complejo que permanece poco apreciado en la práctica Clínica. En estos pacientes, los trastornos metabólicos óseos preexistentes son aún más impactados por el uso de medicación inmunosupresora (glucocorticoides e inhibidores de la calcineurina) una función del injerto renal postrasplante variable y la diabetes mellitus post trasplante. Las anormalidades bioquímicas del metabolismo óseo mineral deben ser corregidas antes del trasplante cuando sea posible, debido a que estas anormalidades comúnmente persisten. La hipofosfatemia, hiperparatiroidismo persistente y baja vitamina D post trasplante deben ser monitorizados regularmente y tratados La Pérdida de hueso es mayor en los primeros 6-12 meses post trasplante, por lo que en dicho periodo cualquier intervención es de gran beneficio.¹¹

Los trastornos minerales óseos, constituyen el único eslabón de la enfermedad renal crónica, que no obtiene una mejoría significativa luego del trasplante renal, por lo que el conocimiento del estado mineral óseo en los distintos periodos post trasplante es de relevancia clínica.

El grupo de estudio estará dado por los pacientes del centro de trasplante renal de CEDIMAT. Actualmente dicho centro consta con más de 130 trasplantes renales, de adultos y pediátricos. Todos los pacientes han sido de donación viva relacionada y no relacionados. Dicho centro constituye el 2do centro con más pacientes trasplantados en la República Dominicana, por lo que los valores obtenidos de dichos pacientes pueden generalizarse a nuestra población.

Como las alteraciones minerales óseas son una causa importante de morbilidad y mortalidad tanto cardiovascular como no cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica y pacientes trasplantados, nos hacemos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la prevalencia de las alteraciones del perfil mineral óseo en los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, en el periodo Julio-diciembre 2020?

III. OBJETIVOS

III.1 General.

- Determinar la prevalencia de las alteraciones del perfil mineral óseo en los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, en el periodo Julio-Diciembre 2020?

III.2 Específicos.

- Identificar los datos sociodemográficos (edad, sexo, escolaridad, estado civil y ocupación) de los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, en el periodo Julio-Diciembre 2020?
- Determinar las comorbilidades en los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, en el periodo Julio-Diciembre 2020?
- Medir la Frecuencia de Fracturas en los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, en el periodo Julio-Diciembre 2020?
- Determinar el producto calcio-fosforo en los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, en el periodo Julio-Diciembre 2020?
- Mostrar la prevalencia del hiperparatiroidismo persistente, secundario y terciario, en los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, en el periodo Julio-Diciembre 2020?
- Establecer los tipos de tratamientos para la enfermedad mineral ósea en los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, en el periodo Julio-Diciembre 2020?
- Asociar la prevalencia de las alteraciones en el perfil mineral óseo con el tiempo de trasplante, en los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, en el periodo Julio-Diciembre 2020?

IV. MARCO TEORICO

IV.1 Introducción

El trasplante renal fue el primer procedimiento de trasplante de órganos en desarrollarse debido a la disponibilidad de donantes vivos y al soporte crucial de la diálisis.¹² El primer trasplante renal exitoso fue realizado en 1954 en el Peter Bent Brigham Hospital en Boston, Massachusetts, entre hermanos idénticos.¹³

Para la mayoría de los pacientes con falla renal, el trasplante renal tiene el mayor potencial para restaurar una vida sana y productiva. El trasplante renal no ocurre, a pesar de todo, en un vacío clínico. Virtualmente todos los receptores de trasplantes han sido expuestos a las consecuencias adversas de la enfermedad renal crónica. Los médicos involucrados en trasplante deben considerar el impacto clínico de la enfermedad renal crónica dentro de todo el contexto de la salud de los candidatos a trasplante, cuando esta opción terapéutica es considerada. También deben permanecer conscientes de las consecuencias potenciales a largo plazo, de la enfermedad renal crónica pasada y presente.¹⁴

Los trastornos del metabolismo mineral óseo son comunes, si no omnipresente durante el curso de la enfermedad renal crónica y llevan a complicaciones serias y debilitantes, a menos que estas anomalías sean detectadas y tratadas.¹⁵

Los trastornos del metabolismo mineral son una causa mayor de morbilidad dentro de los pacientes con enfermedad renal crónica. Con el aumento de la prevalencia de la enfermedad renal, al igual que el incremento en las tasas de trasplante renal, hay un incremento en la prevalencia de la enfermedad mineral ósea asociada a enfermedad renal crónica (CKD-MBD). Antes del trasplante renal, la CKD-MBD es un problema casi universal dentro de los pacientes con enfermedad renal crónica. Luego del trasplante, muchos pacientes continúan teniendo algún grado de enfermedad renal crónica en adición a las anomalías en el metabolismo mineral asociadas al trasplante. Por lo tanto, esta población de pacientes representa un subtipo único en el espectro de los trastornos minerales óseos asociados a enfermedad renal crónica (CKD-MBD).¹⁶

Un numero de cambios estratégicos en el metabolismo mineral ocurren en el periodo postrasplante, aunque es importante reconocer que la relación entre las anomalías minerales y los resultados del paciente/ injerto son asociativos en vez de causales, y no se puede asumir que los cambios en el metabolismo mineral per se causan resultados adversos.¹⁷

El metabolismo mineral normal comprende la integración de acciones del riñón, glándula paratiroides, tracto intestinal y el hueso. Estos órganos actúan de una forma encadenada para mantener el balance del calcio, del fosforo y la integridad esquelética. La enfermedad renal crónica resulta en un numero de alteraciones en este sistema que últimamente resultan en la CKD-MBD.¹⁸

Skorecki et al, ha planteado que, en personas con riñones sanos, los niveles séricos de fosforo y calcio están mantenidos por la interacción de 3 hormonas: Parathormona (PTH), 1,25 dihidrovitamina D (calcitriol), y el Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23). El klotho también juega un papel en la homeostasis mineral. Estas hormonas actúan sobre cuatro órganos objetivos: Hueso, riñón, intestino y glándulas paratiroides. Los riñones juegan un papel crítico en la regulación de la concentración de calcio, fosforo sérico y de las tres hormonas. Por esto, las alteraciones son comunes en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).¹⁹

Siguiendo la primera descripción de la osteítis fibrosa quística por Davies en 1915 y el descubrimiento por Bauer y sus colegas, de su asociación con la glándula paratiroides en 1930, el grupo de Albright postuló en 1937 que la retención de fósforo y la concomitante disminución de los niveles sanguíneos de calcio en los pacientes con enfermedad renal crónica podrían causar una hiperplasia paratiroidea y la osteítis renal fibrosa. Para nuestro mejor conocimiento, el término osteodistrofia renal fue acuñado en 1940. Muy tempranamente surgió la pregunta de si la enfermedad ósea renal podría ser también por la deficiencia de la vitamina D o resistencia a su acción, con la expresión histológica de osteomalacia. Los siguientes estudios elegantes por Bricker y Slatopolsky et al, llevaron a creer que en el contexto de la enfermedad renal crónica la pérdida progresiva de nefronas desencadena una serie de mecanismos compensatorios, incluyendo el incremento

de la secreción de la PTH en respuesta a la inhabilidad progresiva del riñón de excretar cantidades apropiadas de fosfato, retardando la ocurrencia de la hiperfosfatemia. Esta teoría, junto con la observación de hiperparatiroidismo secundario severo en pacientes con nefropatía terminal en pacientes en diálisis, llevaron al conocimiento común de que la osteítis fibrosa y la osteodistrofia urémica mixta eran las formas predominantes de osteodistrofia observadas a medida que progresa la nefropatía de estadios tempranos a más avanzados. Posteriormente en la década de 1980, surgirían la osteomalacia y la enfermedad ósea adinámica en los pacientes en diálisis intoxicados con aluminio.²⁰

No hay una relación entre el tipo de enfermedad ósea y la densidad mineral ósea, debido a cambios minerales adicionales presentes en la ERC. En efecto, la baja densidad mineral ósea podría ser debido a baja masa ósea, o a defectos de la mineralización que son más frecuentes en la ERC que en pacientes sin ERC. Por lo tanto, la caracterización adecuada de la enfermedad ósea subyacente por herramientas óseas y minerales es recomendada para alcanzar un diagnóstico acertado y definir el tratamiento específico.²¹

IV.2 Conceptos

La osteodistrofia renal (RO) fue un término utilizado para describir la enfermedad metabólica ósea causada por anomalías en la homeostasis mineral resultante de la falla renal. En años recientes, el reconocimiento de la compleja regulación del metabolismo mineral y óseo, y la asociación entre las anomalías del metabolismo mineral y el incremento de la morbilidad y la mortalidad en pacientes con falla renal ha llevado a sugerir el nuevo término de Alteraciones minerales óseas- enfermedad renal crónica (CKD-MBD).²²

En el 2006, la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) consensus conference acordó una nueva clasificación de la osteodistrofia renal que incluya las más importantes anomalías óseas, tomando en cuenta los cambios en el recambio óseo (T), mineralización (M) y volumen (v).²³

El concepto de Alteraciones minerales óseas- asociadas a enfermedad renal crónica es un desorden sistémico del metabolismo mineral y óseo resultante de la enfermedad renal crónica que puede ser manifestado por uno o la combinación de los siguientes:

- Anormalidades de laboratorio asociadas con alteraciones del metabolismo mineral incluyendo calcio, fosforo, parathormona (PTH) o vitamina D.
- Enfermedad ósea definida como osteodistrofia renal, incluyendo anormalidades en el recambio óseo, mineralización, volumen, crecimiento linear o fuerza.
- Calcificaciones extra esqueléticas, que incluirían las vasculares o de tejidos blandos.²⁴

Por lo tanto, según plantea Olivia M, *et al*, el termino de osteodistrofia renal ha quedado relegado para definir “exclusivamente las alteraciones de la morfología y la arquitectura ósea propias de la ERC.²⁵

La KDIGO en su guía de metabolismo mineral óseo actualizada en el 2017, define la osteodistrofia renal como una histología ósea anormal y es uno de los componentes de las anormalidades óseas de la alteraciones minerales óseas- asociadas a enfermedad renal crónica (CKD-MBD). El Gold estándar para el diagnóstico y clasificación de la osteodistrofia renal es la biopsia ósea.²⁶

El espectro de las anormalidades esqueléticas mostradas en la osteodistrofia renal incluye las siguientes:

- Osteítis fibrosa, una manifestación del hiperparatiroidismo caracterizada por un incremento de la actividad osteoclástica y osteoblástica, fibrosis peritrabecular e incremento del recambio óseo.
- Osteomalacia, una manifestación de una mineralización defectuosa de un osteoide recién formado mayormente causado por depósito de aluminio; el recambio óseo esta disminuido.
- Enfermedad ósea adinámica, una condición caracterizada por un recambio óseo bajo.
- Osteopenia y osteoporosis

- Combinación de estas anormalidades, definida como osteodistrofia renal mixta.
- Otras anormalidades con manifestaciones extraesqueléticas (ej. acidosis crónica, Amiloidosis β 2-microglobulina).²⁷

La osteoporosis que lleva a fracturas representa una fuente mayor de morbilidad que complica el trasplante de órganos sólidos. En estudios previos de receptores de trasplante renal, la densidad mineral ósea disminuye un aproximado de 3 a 7 % en los primeros 6-12 meses luego del trasplante, con caídas evidentes significativa desde el primer mes. Altamente consistente con esta data, es la incidencia de fracturas la cual ocurre al menos 5 veces más frecuentemente en pacientes con trasplante renal en relación con adultos sanos.²⁸

La esclerostina es un inhibidor de la vía de señalización de Wnt que es secretado por los osteocitos y contribuyen con el desarrollo de osteoporosis. Se ha encontrado que esta elevado en los pacientes con enfermedad renal crónica. Se ha planteado que disminuye significativamente luego del trasplante, posiblemente en relación con la mejoría de la función renal; a pesar de esto, tiende a aumentar luego de 6 meses. Es más, los niveles de esclerostina luego del trasplante son comparables a los controles sanos. Estos cambios, a pesar de todo, no se han correlacionado con la densidad mineral ósea, y no es conocido si hay una correlación entre la esclerostina y la TFG en pacientes trasplantados.²⁹

IV.3 Epidemiología

El espectro de la enfermedad ósea en los receptores de trasplante renal incluye la osteodistrofia renal, la osteoporosis, las fracturas óseas y la osteonecrosis. Estudios tempranos luego del trasplante indican que la densidad mineral ósea disminuye entre un 4 a 10% en los primeros 6 meses, con una caída posterior de 0.4-4.5% en la densidad mineral ósea lumbar entre los 6-12 meses. Publicaciones más recientes de estudios prospectivos, que incluyen el manejo de los pacientes con protocolos de inmunosupresión contemporáneos han reportado pérdidas

óseas de 0.1-5.7%, en la espina lumbar. Luego de un año, la densidad mineral ósea permanece relativamente estable, sin más disminución, pero con menor nivel que los controles sanos. Esta reducción en la densidad mineral ósea contribuye con el incremento del riesgo de fracturas. En los primeros 5 años luego del trasplante, 22.5% de los receptores de trasplante renal experimentan una fractura, lo que representa una incidencia que es 4 veces mayor que en la población normal. Este riesgo permanece significativamente Elevado aun 10 años luego del trasplante, sugiriendo que el hueso permanece frágil luego del trasplante, a pesar de la mejoría en los parámetros del metabolismo mineral.³⁰

La pandemia de la Enfermedad renal crónica está asociada con una frecuencia de mortalidad alta, en parte debido a complicaciones cardiovasculares. La enfermedad renal produce un incremento del riesgo cardiovascular extendido en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, donde la presencia de enfermedad renal leve a moderada incrementa el riesgo aterosclerótico cardiovascular un 87%. La causa del incremento del riesgo cardiovascular asociada con la enfermedad renal crónica parcialmente reside en las alteraciones minerales óseas (CKD-MBD). Tres nuevos factores de riesgo cardiovascular (hiperfosfatemia, Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) y calcificaciones vasculares) han sido descubiertas dentro de la CKD-MBD, y el factor de riesgo confirmado en población general.³¹

En los últimos 25 años, la enfermedad renal crónica se ha convertido en un enorme problema de salud pública con un alto riesgo de morbilidad y resultados fatales. La enfermedad cardiovascular es la causa de mortalidad más frecuente en esta población (39%), mientras el riesgo de mortalidad CV en estadios tempranos de la enfermedad sobrepasan el riesgo de progresión a diálisis. El compromiso cardiovascular es evidente, iniciando en estadios tempranos de la enfermedad renal crónica, siendo prevalente en cerca del 80% de los pacientes en hemodiálisis. La presencia de las alteraciones minerales óseas- asociadas a Enfermedad renal crónica (CKD-MBD) han mostrado una fuerte correlación con eventos cardiovasculares y mortalidad. Como un proceso no ateromatoso, podría ser parcialmente explicado el por qué la drogas para la enfermedad cardiovascular

estándar no proveen un impacto en la mortalidad en ERC, como se ve en la población general.³²

La prevalencia de las alteraciones minerales óseas en 2300 pacientes indios fue de 81.6%; por estadios se reportaron 63.4% (estadio 3), 76.9% (estadio 4), 87.6% (estadio 5) y 91.3% (estadio 5D). La prevalencia global de hipocalcemia, hiperfosfatemia, fosfatasa alcalina alta e hiperparatiroidismo secundario fue de 27.8%, 48.3%, 26.5% y 75.6%, respectivamente. Estos niveles elevados, fueron vistos dentro del contexto de medicación y suplementos para prevenir las alteraciones minerales óseas.³³

En un estudio 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 Intacta.³⁴

Las alteraciones minerales fueron añadidas a la previamente llamada osteodistrofia renal, la cual estaba previamente basada en biopsias renales. Realmente varias características de la fuerza de los huesos, las cuales también están enlazadas con el metabolismo mineral, están actualmente incluidas, como es el caso de la estructura del hueso, la mineralización, y el nivel de remodelado óseo, que contribuye con la estimación del riesgo de fractura. Por lo tanto, el emparejamiento de las alteraciones minerales óseas a características óseas específicas resalta a la CKD-MBD como una entidad completa dependiente y con interacciones complejas.³⁵

Luo y chen realizaron un estudio publicado en febrero 2020, donde mostraron que los diferentes fenotipos de las alteraciones minerales óseas asociadas a ERC ejercen efectos significativos en la calidad de vida de los pacientes. Mostraron que cuando los objetivos de PTH intacta se cumplen, los pacientes con niveles de calcio sérico levemente bajo y fosforo sérico levemente alto tienen mejores indicadores de calidad de vida debido a mejor estado nutricional y menor riesgo de calcificación orgánica y de tejidos. El control activo de los niveles de PTH, calcio y fosforo durante el tratamiento clínico puede mejorar el pronóstico de la enfermedad.³⁶

En el registro brasileño de biopsias renales (REBRABO), durante el período 2015-2018 se analizaron 250 pacientes biopsiados, estadios 3-5D y se les dió seguimiento por 12–30 meses. En estos la osteítis fibrosa y la osteodistrofia urémica mixta fueron las formas de osteodistrofia renal (RO) más frecuente y fueron detectados en 85 (50%) y 43 (25%) de los pacientes, respectivamente. La enfermedad dinámica mixta se vio en 27 pacientes, la osteomalacia en 10, la osteoporosis en 77 y la acumulación de aluminio en 65 pacientes. Los niveles séricos de PTH se encontraban dentro del rango recomendado por la KDIGO en 88 (34%) de los pacientes. La fosfatasa alcalina sérica y los niveles de 25-OH vitamina D estuvieron dentro del rango recomendado en 162 (62%) y 48 (45%) pacientes, respectivamente; la hiperfosfatemia se observó en 142 (55%) pacientes, mientras que la hipercalcemia se observó en (13%) de los pacientes.³⁷

Los biomarcadores de las alteraciones minerales óseas- enfermedad renal crónica, son los niveles séricos de calcio, fosforo, Parathormona (PTH) y 25(OH) vitamina D3. Al igual que el calcio, los niveles séricos de fosforo permanecen en el rango de normalidad hasta estadios tardíos de la ERC, típicamente cuando la tasa de filtración glomerular este entre 30 a 40 ml/min/m2.³⁸

Las alteraciones minerales óseas- asociadas a la enfermedad renal crónica, definen una disrupción el sistema biológico entre la injuria renal, el esqueleto y el sistema cardiovascular teniendo un profundo impacto en la sobrevida en la enfermedad renal crónica.³⁹

Las alteraciones minerales óseas- asociadas a la enfermedad renal crónica (CKD-MBD) son un trastorno sistémico, cuyo tratamiento o prevención es fundamental para disminuir el riesgo severo de complicaciones como las enfermedades cardiovasculares, perdida de hueso, fracturas, inflamación y mortalidad. Esta contribuye a la iniciación de la hipertrofia ventricular izquierda, en el cual el factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23), producido por el hueso, tiene una participación esencial.⁴⁰

La incidencia de enfermedad renal crónica terminal está estimada en 363 pacientes por millón de personas por año, y en 2017, 19,849 trasplantes renales fueron realizados en Estados Unidos de América. La carga de la enfermedad

mineral ósea en esta población es significativa, debido a que casi todos los pacientes postrasplantes tendrán un componente de CKD-MBD. Clínicamente, hay un amplio espectro de la enfermedad, que comprende el CKD-MBD preexistente y los trastornos del metabolismo mineral postrasplante.⁴¹

La frecuencia de fracturas ha disminuido en los últimos años, con la data del US renal data system mostrando que la incidencia de fractura de cadera siendo un 45% más baja en pacientes trasplantado en el 2010, en relación con pacientes trasplantados en 1997, aunque aún mayor que en la población general. Esta tendencia refleja una reducción en la exposición acumulada a glucocorticoides, pero esto no sería responsable de toda la reducción en fracturas. Otros factores podrían ser importantes como la mejoría en el manejo de la CKD MBD pretrasplante y las estrategias de protección ósea, como la vitamina D y los bifosfonatos en receptores de trasplante renal, así como cambios en el estilo de vida y la actividad física. A pesar de la reducción en la frecuencia de fracturas de caderas, los resultados luego de la misma son pobres, con un análisis reciente de 21,769 receptores de trasplante renal en el reino unido indicando que la fractura de cadera fue independientemente asociado a un incremento por 3 del riesgo de mortalidad.⁴²

IV.4. Patofisiología de la enfermedad mineral ósea en el postrasplante.

A pesar de que el hiperparatiroidismo mejora en la mayoría de los pacientes luego del trasplante renal, en algunos casos la PTH elevada persiste, con efectos deletéreos en la función del injerto renal debido a calcificaciones tubulointersticiales y a vasoconstricción renal.⁴³

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 y fósforo, y disminuir los niveles sanguíneos de PTH, incrementando los niveles de metabolitos de la vitamina D y corrigiendo la acidosis metabólica de la uremia. Estos hechos de por sí deberían mejorar el metabolismo y la integridad del

esqueleto. Sin embargo, tanto en el postrasplante inmediato como en el tardío frecuentemente se observa una elevada incidencia de osteopenia, hipercalcemia, hipofosforemia y, con menos frecuencia, necrosis aséptica ósea, a pesar del buen funcionamiento del injerto. Entre las causas potencialmente responsables de estos trastornos, se puede citar el tipo y la evolución de la osteodistrofia renal pretrasplante (tales como la gravedad del hiperparatiroidismo secundario), la menor movilización por la hospitalización en el postrasplante inmediato y el uso de fármacos inmunosupresores.⁴⁴

La enfermedad ósea postrasplante resulta de la evolución de una enfermedad mineral ósea asociada a enfermedad renal crónica (CKD-MBD), pero también del desarrollo, en algunos pacientes de osteoporosis, y la diferenciación de ambas condiciones subyacentes es esencial para el manejo subsecuente.⁴⁵

Altman et al, establece que los trastornos minerales óseos asociados a enfermedad renal crónica (CKD-MBD) generalmente comprenden 2 componentes, el de la enfermedad mineral pretrasplante, así como los cambios únicos en el metabolismo mineral que ocurren luego del trasplante renal. Los cambios del trasplante renal son secundarios a la medicación inmunosupresora, la función y disfunción del injerto, y los trastornos continuos del metabolismo mineral: Calcio, fosfato, PTH, vitamina D, Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) y esclerostina.⁴⁶

Hay un la Pérdida rápida de la masa ósea en el periodo postrasplante temprano, que frecuentemente afecta el hueso trabecular debido a una disminución de la formación ósea como resultado de la terapia con glucocorticoides. En contraste, antes del trasplante, la pérdida ósea preferentemente afecta el hueso cortical, principalmente debido al hiperparatiroidismo secundario. La evolución de la enfermedad ósea postrasplante esta modificado también por una variedad de factores, incluyendo el uso de drogas inmunosupresoras, el grado de la disfunción del injerto, y los trastornos en el metabolismo mineral, incluyendo un incremento del nivel del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23), el hiperparatiroidismo secundario, y la deficiencia de vitamina D. La pérdida progresiva de la función renal luego del trasplante incrementa el riesgo de empeoramiento o el desarrollo de novo

de hiperparatiroidismo con deficiencia activa de Vitamina D que lleva a cambios en la histomorfometría ósea similar a aquellos observados antes del trasplante. La etnia podría también afectar el tipo de osteodistrofia renal observada luego del trasplante debido a que los pacientes blancos en diálisis son más propensos a tener una enfermedad ósea de bajo recambio que los negros.⁴⁷

La osteodistrofia renal preexistente es un factor de riesgo para fractura y resultados adversos postrasplante. La prevalente de los patrones histológico de la enfermedad ósea postrasplante no está bien definido debido a que se han realizado pocos estudios de biopsia en receptores de trasplante. La osteomalacia y la enfermedad ósea adinámica fueron los 2 tipos más comunes de la osteodistrofia renal descritas. Aunque esto no podría representar el espectro contemporáneo de la osteodistrofia renal observada en el postrasplante debido a los cambios hechos en ambos, el manejo de la CKD MBD y las prácticas inmunosupresoras en años recientes.⁴⁸

En el postrasplante inmediato, el hiperparatiroidismo secundario es un hallazgo casi general, pudiendo persistir durante un largo período después del mismo debido a que la función paratiroidea no se normaliza inmediatamente. Es frecuente la aparición de hipofosfotemia como consecuencia de una disminución de la reabsorción tubular de fosfatos con hiperfosfaturia, en la que está involucrado el hiperparatiroidismo secundario, entre otras causas. A estas alteraciones puede asociarse hipercalcemia, que puede ser persistente, aunque aproximadamente la mitad de los pacientes normalizan las cifras de calcio entre los 6 y 12 meses. Los niveles de 1,25 dihidroxivitamina D₃ aumentan dentro de las 24-48 horas tras un trasplante normofuncionante, alcanzándose niveles normales estables dentro del primer mes. Un factor importante en la recuperación de los niveles normales de vitamina D es el descenso en el fósforo sérico que se produce después de un trasplante exitoso.⁴⁹

A nivel sistémico, el hiperparatiroidismo se manifiesta con pérdida de la densidad mineral ósea, fracturas, calcificaciones ectópicas, y eventos cardiovasculares. Dentro de las alteraciones más frecuentemente asociadas con morbilidad y mortalidad cardiovascular están la hiperfosfatemia y el incremento del

factor de crecimiento fibroblástico 23. Este favorece un efecto antagonista en la PTH. Niveles elevados de FGF 23 están asociados con alteraciones a nivel cardiovascular, como es el caso de hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda y enfermedad cardíaca hipertrófica. Estos actúan como predictores de falla del injerto renal. Los niveles de PTH disminuyen significativamente durante el primer año del trasplante renal.⁵⁰

En el postrasplante tardío, las diferentes alteraciones metabólicas son secundarias a la pérdida progresiva de masa renal y función renal. Moderados descensos del aclaramiento de creatinina provocan un aumento de la fosfatemia y una disminución de los niveles de calcitriol que son responsables de la resistencia esquelética a la acción de la PTH. En las glándulas paratiroides existen al menos dos receptores conocidos a través de los que se canalizan los efectos de las moléculas y hormonas que modulan tanto la síntesis y la secreción de PTH como el tamaño glandular. Estos receptores son: el receptor de la vitamina D, el cual, con la progresión de la ERC, disminuye contribuyendo a la resistencia a la acción de la vitamina D sobre la síntesis de PTH; y el receptor sensor de calcio, que disminuye con el desarrollo progresivo de hiperplasia paratiroidea secundaria a la ERC, contribuyendo a la resistencia a la acción del calcio sobre la glándula paratiroidea, por lo que deja de inhibirse la secreción de PTH.⁵¹

La osteoporosis es definida como una reducción en la masa ósea con deterioro de la microarquitectura ósea y el subsecuente incremento en la fragilidad ósea y la susceptibilidad a fractura. La osteoporosis ha sido también definida cuantitativamente usando la densitometría y puede ser expresado como un SD score comparando la densitometría de un individuo con la de la población de referencia medida por densitometría dual x ray absorptiometry (DXA). Un T-score que es <2.5 es indicativo de osteoporosis. Aunque el uso de glucocorticoide permanece como el factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis luego del trasplante, hay otros factores que contribuyen a la marcada pérdida ósea observada luego del trasplante.⁵²

IV.5. Anormalidades del metabolismo del calcio

Hay tres principales reservorios corporales de calcio: el esqueleto (componente mineral), el componente intracelular (mayormente unido a proteínas) y el componente extracelular. El calcio en el compartimiento extracelular está en intercambio continuo con el del hueso y el intracelular y es alterado por la dieta y la excreción. El metabolismo del calcio depende la cercana interacción de dos sistemas hormonales: PTH y la vitamina D. Las perturbaciones en estos dos sistemas ocurren durante el curso de la enfermedad renal crónica, con consecuencias adversas en el esqueleto. El calcio sérico total tiende a disminuir durante el curso de la enfermedad renal crónica como resultado de la retención de fósforo, y la disminución de la producción de 1,25 dihidroxivitamina D (calcitriol) por el riñón, disminución intestinal de la absorción de calcio, y la resistencia esquelética a la acción de la PTH, pero los niveles de calcio libre permanecen dentro del rango de la normalidad en la mayoría de los pacientes, como resultado de un hiperparatiroidismo compensatorio. Debido a que el calcio es un regulador mayor en la secreción de PTH, la hipocalcemia persistente es un estímulo poderoso para el desarrollo de hiperparatiroidismo y también contribuye con el crecimiento de la glándula paratiroides.⁵³

Las concentraciones séricas del calcio son normalmente fuertemente controladas dentro de un estrecho rango, usualmente 8.5 a 10.5 mg/dl (2.1 a 2.6 mmol/l). Aunque, las concentraciones séricas de calcio son un subrogado pobremente reflejado del calcio corporal total, debido que los niveles séricos son menos de un 1% del calcio corporal total. El remanente del calcio corporal total es almacenado en el hueso. El calcio ionizado, generalmente es el 40% del calcio sérico total, es fisiológicamente activo, mientras que el calcio no ionizado está unido a albumina o aniones como el citrato, bicarbonato, y el ion fósforo. En la presencia de hipoalbuminemia, hay un incremento relativo en el calcio ionizado en relación con el calcio total; por lo que la medición del calcio sérico total podría subestimar el calcio sérico fisiológicamente activo (ionizado). Una forma utilizada comúnmente para estimar el calcio ionizado en relación con el calcio total es añadir 0.8 mg/dl por cada disminución de 1 mg de la albumina sérica, por debajo de 4

mg/dl. Aunque, en un estudio de pacientes enfermos renales crónicos estadios 3 a 5 no en diálisis, la concentración de valores de calcio total y el calcio total corregido por albumina fallaron en clasificar 20% de los pacientes, como hipocalcémicos o hipercalcémicos, cuyos estados fueron documentados por la medición de calcio ionizado. La sensibilidad para detectar una hipocalcemia verdadera o hipercalcemia fue de solo 40% y 21% para la concentración de calcio total, y 36% y 21% para el valor de calcio total corregido por albumina, respectivamente. Las causas primarias de esta discordancia son la albumina, PTH, y pH, aunque el última ha sido cuestionado. Por lo tanto, cuando sea posible, la medición del calcio ionizado debería ser utilizado. Los niveles séricos de calcio ionizado son mantenidos en el rango normal por la secreción de PTH como será discutido luego.⁵⁴

La concentración de calcio extracelular es estrechamente regulada por los cambios en la PTH a través de los receptores sensibles al calcio y a través de la acción de la PTH sobre el hueso y el riñón. En cambio, el calcio controla la secreción, síntesis, y degradación de la PTH, así como la hipertrofia e hiperplasia de las células paratiroides. La PTH regula directamente la excreción de calcio por el riñón y también influye en el intercambio entre hueso y compartimiento extracelular. La PTH estimula indirectamente la absorción intestinal de calcio a través de la estimulación de la producción de 1,25 dihidroxivitamina D por el riñón, el cual activa la absorción de calcio a través de un mecanismo dependiente del receptor de vitamina D (VDR). La disminución de los niveles de 1,25 dihidroxivitamina D ocurren previamente a la elevación de la PTH durante la progresión de la pérdida de la tasa de filtración glomerular (GFR). El incremento de la PHT mantiene las concentraciones de calcio sérico en el rango normal, hasta estadios tardíos de la enfermedad renal crónica.⁵⁵

Los estudios fisiológicos en animales y humanos en el 1980 han demostrado una rápida liberación de la PTH en respuesta a reducciones pequeñas en el calcio ionizado sérico, apoyando la existencia de los receptores sensibles al calcio (CaSR) en las glándulas paratiroides, los cuales fueron clonados en 1993. Los CaSR pertenecen a la super familia de receptores unidos a proteína G, y son

proteínas glicosiladas con un gran dominio extracelular, siete segmentos membranosos y un relativamente grande dominio citoplasmático. El ligando primario para el CaSR es el calcio, pero también censa otros cationes polivalentes como el Mg^{2+} , Be^{2+} , La^{3+} , Gd^{3+} , y la poliarginina. El calcio extracelular se une a múltiples lugares, llevando a cambios conformaciones que resultan en la activación de la fosfolipasa C, α_2 , y D, así como una inhibición de la producción de AMPc. La activación del CaSR estimula la fosfolipasa c, produciendo un incremento en el inositol 1,4,5 trifosfato (IP3), el cual moviliza el calcio intracelular y disminuye la secreción de PTH. En contraste, la inactivación de los CaSR reduce el calcio intracelular e incrementa la secreción de PTH. El ARN mensajero CaSR es ampliamente expresado en múltiples tejidos, incluyendo órganos responsables para el metabolismo mineral óseo (glándulas paratiroides, riñón, tiroides, hueso, intestino, y vasculatura).⁵⁶

El calcio y el fósforo permanecen normales hasta que la tasa de filtración glomerular (GFR) alcanza menos de 30 a 40 ml/min/1.73 mts² y luego el calcio tiende a caer mientras el fósforo aumenta. Sin embargo, la hipercalcemia puede también ser observada dentro del contexto de la administración de altas dosis de Vitamina D, especialmente mientras se usan los quelantes de fósforo que contienen calcio, o con el desarrollo de una enfermedad ósea por hiperparatiroidismo severo. El ion fósforo es uniformemente alto en pacientes no tratados con nefropatía terminal; aunque normofosfatemia e hipofosfatemia pueden observarse con malnutrición concomitante.⁵⁷

El calcio sérico usualmente sigue un patrón bifásico luego del trasplante renal con una caída inicial en los niveles de calcio en las primeras semanas, probablemente secundario a una caída significativa en la PTH luego del trasplante. Esto es seguido por un incremento en el calcio sérico reflejando una combinación de un incremento de la producción de $1,25(OH)_2D$ del injerto y un hiperparatiroidismo secundario persistente.⁵⁸

La caída inicial de las concentraciones de calcio luego del trasplante renal podría ser secundarias a la parada del calcitriol y de otros análogos del receptor de vitamina D (VDRA) así como de los quelantes de fosfato en base a calcio.

Subsecuentemente, la concentración de calcio se incrementa, con el desarrollo de hipercalcemia en un gran subtipo de pacientes durante los primeros 3 meses luego del trasplante. Mientras que estos cambios son usualmente transitorios, persistiendo por 6 a 9 meses, también podrían permanecer por muchos años como resultado de un hiperparatiroidismo persistente.⁵⁹

La hipercalcemia ha sido reportada en cerca de 5-15% de los pacientes luego del trasplante y es más prevalente en 3-6 meses luego del trasplante, particularmente en pacientes con PTH alta. La persistencia de niveles elevados de calcio y PTH están asociados con microcalcificaciones intersticiales y peores resultados del injerto a largo plazo.⁶⁰

IV.5 Anormalidades del metabolismo del fosforo

Las fallas en la excreción de fosfato y la producción renal de calcitriol subyacen a muchos de los cambios vistos en la enfermedad renal crónica temprana y tardía. En estadios tempranos de los cambios de la enfermedad renal crónica sobre los valores séricos de fosfato, estos son minimizados por un aumento de las hormonas fosfáticas, como son la PTH y el FGF 23, produciendo inicialmente un balance apropiado del fosforo. La hiperfosfatemia usualmente no se presenta antes de que la tasa de filtración glomerular cae por debajo de 30 ml/min/1.73mts², momento en el que las respuestas adaptativas son sobrepasadas.⁶¹

La hiperfosfatemia es una condición patológica relacionada con la enfermedad renal crónica (ERC) y más recientemente encontrada en los síndromes de envejecimientos prematuros. Altas concentraciones de fosforo sérico tienen profundos efectos en el comportamiento de las células vasculares, en la función vascular, y ha sido asociado a enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica. La toxicidad por fosforo ha sido relacionado con muchas disfunciones orgánicas revisada por Ra (Ohnishi & Razzaque, 2010; Razzaque, 2011), como es el caso de la infertilidad, incremento de la oncogénesis pulmonar e incremento de la muerte celular. Algunos estudios han descrito que unos niveles de fosfato extracelular alto inducen disfunción endotelial por varios mecanismos,

incluyendo una disminución de la liberación de óxido nítrico, debido al estrés oxidativo, asociado con reducción del calcio intracelular, incremento de la Protein Kinasa c-b2, reducción de la viabilidad celular, e incremento de la apoptosis o vía la fosforilación inhibitoria de la oxido nítrica sintetasa endotelial. Además, Van et al, demostraron que una restricción dietética de fosfato reduce no solo la hiperfosfatemia, sino también la vasodilatación de la aorta.⁶²

Niveles elevados de fosforo sérico se han revelado como un factor de riesgo no tradicional para eventos cardiovasculares en la Enfermedad renal crónica y parcialmente explican el incremento del riesgo de mortalidad en la ERC. El rol del fosfato en las calcificaciones vasculares han sido el foco de intensas investigaciones en las décadas pasadas. En condiciones de hiperfosfatemia, la biología de la Túnica media arterial es encontrada ampliamente alterada; hay células musculares lisas en transición a un fenotipo óseo, inactivación de factores anti calcificantes locales y degradación de la elastina.⁶³

El FGF-23 elevado, produce todas las causas de mortalidad y un rápido desarrollo de la nefropatía terminal. Por lo tanto, los niveles de FGF-23 podrían ser un marcador pronostico útil; aunque, su determinación solo está disponible en investigación experimental.⁶⁴

Previo al trasplante, hay un marcado incremento de las concentraciones del FGF-23 consistente con la progresión de la enfermedad renal crónica. Luego del trasplante hay una rápida disminución de la concentración de FGF-23 con restauración del aclaramiento renal y corrección de la hiperfosfatemia. La concentración de FGF-23 continúa disminuyendo en el curso del primer año luego del trasplante y alcanza niveles estables de referencia dentro de los 3 a 12 meses. Mientras que las concentraciones de FGF3 son substancialmente más bajas que en pacientes en hemodiálisis, aun son más altos que la de los controles sanos, y inapropiadamente elevados para sus correspondientes niveles de fosforo. Con la progresión leve o persistente de la enfermedad renal crónica luego del trasplante, las concentraciones de FGF-23 van a aumentar y podrían contribuir con la hipofosfatemia y el hiperparatiroidismo persistente. En adicción, una asociación

independiente entre el FGF-23 elevado y tanto el fallo del trasplante renal y mortalidad han sido observados.⁶⁵

La hiperfosfatemia es común en el periodo postrasplante temprano, y ocurre en 50% de los receptores de trasplante renal. Es usualmente autolimitada reflejando una mejoría en la función de excreción del riñón, elevación de los niveles de PTH, y un incremento de la sensibilidad tubular renal a la PTH y FGF-23.⁶⁶

Subsecuentemente, una mayoría de pacientes experimentan hipofosfatemia dentro de los primeros 3 meses luego del trasplante, secundario a una lenta atenuación del FGF-23 y PTH, cuyas concentraciones están unidas con una mejoría en la excreción renal de fosfato debido a la restauración de la función renal. Es más, la frecuencia de hipofosfatemia significativa podría ocurrir en hasta 40% de los pacientes a los 6 meses del periodo postrasplante. En la mayoría de pacientes, la homeostasis del fosfato es usualmente restaurada dentro de 1 año. La hipofosfatemia se piensa que es causada por un trastorno de la reabsorción en el túbulo proximal, hiperparatiroidismo, la deficiencia persistente de calcitriol, la terapia de glucocorticoides, y el incremento en la producción de FGF-23. En cambio, la hipofosfatemia resultante podría causar enfermedad ósea al disminuir la actividad osteoblástica y al alterar la mineralización.⁶⁷

IV.7. Anormalidades del metabolismo de la vitamina D.

La conversión de 25 hidroxivitamina D (25 OH D) a su metabolito activo 1,25 dihidroxivitamina D (1,25 (OH)₂ D) ocurren principalmente en los riñones por la enzima 1 α -hidroxilasa. La producción extrarrenal de calcitriol también ocurre y contribuye en los niveles circulantes de calcitriol. La producción renal de calcitriol disminuye progresivamente durante el curso de la enfermedad renal crónica como resultado de diversos mecanismos.⁶⁸

La deficiencia de 25-hidroxivitamina D es común en los pacientes con enfermedad renal crónica. La hidroxivitamina D ha mostrado correlación con los niveles de PTH y la frecuencia de recambio óseo, y es considerada como el mejor indicador del estado de la vitamina D en los pacientes con enfermedad renal

crónica debido a su semivida (cerca de 3 semanas) y la habilidad de acceder a fuentes exógenas y endógenas de vitamina D. Adicionalmente, los niveles de 25-hidroxivitamina D positivamente se correlaciona con la 1,25 (OH)₂ D sérica, en los pacientes con enfermedad renal crónica, pero no en individuos sanos, sugiriendo que la producción de 1,25(OH)₂ D es más dependiente de la disponibilidad de substratos en la ERC. La 1,25(OH)₂ D no es rutinariamente medida en los pacientes con enfermedad renal crónica, debido a que sus niveles no se diferencian entre las variantes histológicas de la osteodistrofia renal o producen cualquier otro resultado clínico.⁶⁹

La deficiencia de 25-Hidroxi vitamina D es vista en 30% de los receptores de trasplante renal, y aun la función del injerto se normalice, los niveles de 25 OH D usualmente permanecen bajos. Esta persistencia en la deficiencia de la vitamina D llevan a hipocalcemia y una mineralización anormal del hueso. Es más, bajos niveles de 25- OHD podrían estar asociados con malos resultados del injerto, incluyendo un incremento del riesgo de rechazo celular agudo, posiblemente a través del efecto inmunomodulador de la vitamina D sobre el sistema inmune, el cual podría ser mediado a través de efectos directos de las células T y también indirectos vía la modificación de la función de células dendríticas. Un estudio prospectivo de Francia mostro que niveles bajos de 25 OH D 3 meses luego del trasplante fueron independientemente asociados con una Tasa de filtración glomerular baja y con un alto riesgo de fibrosis intersticial a los 12 meses. No hay estudios randomizados de suplementación de 25-OH D, pero data no publicada del estudio VITA D, sugiere que la suplementación no tiene efecto en la función del injerto, así como de la enfermedad mineral ósea.⁷⁰

Sarno et al, expone que la insuficiencia o deficiencia de vitamina D es común en pacientes luego del trasplante renal y en la mayoría de las series es de 70-90% en el seguimiento a corto o largo plazo. La evidencia sugiere que los niveles insuficientes de 25 (OH)D en los receptores de trasplante renal se correlacionan con un incremento del riesgo de resultados pobres y de nefropatía crónica del injerto, enfermedades cardiovasculares y malignidad. Mas aun, la hipovitaminosis D también juega un papel importante en los resultados endocrinos de estos

pacientes, particularmente en el mantenimiento del metabolismo óseo mineral y en el desarrollo de la diabetes mellitus postrasplante.⁷¹

IV.8. Anormalidades de la función de las glándulas paratiroides

La función primaria de la PTH es el mantener la homeostasis del calcio al 1) incrementar la resorción ósea, por lo tanto, liberando calcio y fosfato, 2) incrementando la reabsorción renal y excreción de ion fosfato, 3) incrementando la actividad de la enzima renal CYP27B1 para convertir el 25 (OH)D a 1,25 (OH)₂ D, y 4) mejorando la absorción gastrointestinal de ambos el calcio y el ion fosfato indirectamente a través de sus efectos en la síntesis de 1,25 (OH)₂ D. En individuos sanos, el incremento en la concentración sérica de PTH en respuesta a la hipocalcemia, efectivamente restaura los niveles séricos de calcio y mantiene los niveles de ion fosfato. Los riñones son críticos para esta respuesta homeostática normal, y por lo tanto los pacientes con más severidad de enfermedad renal crónica, podrían no ser capaces de mantener la homeostasis del calcio.⁷²

Las alteraciones minerales óseas en la enfermedad renal crónica son comunes y primariamente provocadas por el hiperparatiroidismo secundario. El hiperparatiroidismo secundario (HPT) ha sido largamente enlazado a síntomas como el dolor óseo, el prurito, así como el incremento de la frecuencia de fracturas y la calcificación acelerada de la vasculatura y los tejidos blandos, con resultados adversos incluyendo las fracturas y el incremento de la mortalidad cardiovascular.⁷³

La interrelación del calcio, ion fosfato, FGF-23, y calcitriol en el Desarrollo de hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica es compleja y casi imposible de evaluar completamente en humanos, debido a cambios en uno de estos, llevan a un rápido cambio en los otros. La respuesta a una disminución del calcio ionizado mediada por los receptores sensibles al calcio (CaSR) es probablemente el estímulo más potente para la liberación de PTH. El ion fosfato incrementa la producción de PTH al amplificar la estabilidad del ARNm de la PTH. El FGF-23 estimula directamente la liberación de PTH mediante un mecanismo

independiente del Klotho. La 1,25 (OH)₂ D suprime la liberación de PTH vía el receptor de vitamina D (VDR) mediante la supresión génica directa. Otros componentes de la vitamina D que se unen al receptor de la vitamina D, con baja afinidad aun reducen la liberación de PTH si se administran en suficientes cantidades. Aunque la señalización inducida por PTH predominantemente afecta el metabolismo mineral, hay también muchas manifestaciones extraesqueléticas del exceso de PTH en la enfermedad renal crónica. Estas incluyen la encefalopatía, anemia, calcificaciones extraesqueléticas, neuropatía periférica, disfunción cardíaca, hiperlipidemia, dolor, prurito e impotencia.⁷⁴

Hay anomalías intrínsecas de la función de la glándula paratiroides durante el curso de la enfermedad renal crónica en adición a aquellos causados por hipocalcemia, bajos niveles de calcitriol y resistencia esquelética a la acción de la PTH. La hiperplasia paratiroidea es un hallazgo temprano en la enfermedad renal crónica. En modelos experimentales, la hiperplasia comienza dentro de pocos días luego de la inducción de la enfermedad renal crónica y puede prevenirse por la restricción dietética de fosfato o por el uso de agentes calcimiméticos. Las paratiroides removidas de los pacientes con hiperparatiroidismo severo tienen áreas nodulares a través de la glándula, que representan una expansión monoclonal de las células paratiroides. Dentro de estos nódulos, hay una disminución de los receptores de vitamina D, así como los receptores de calcio. La disminución de la expresión de los receptores de calcio dificulta los esfuerzos para afectar terapéuticamente estas glándulas hiperplásicas agrandadas.⁷⁵

El hiperparatiroidismo secundario es una consecuencia común de las alteraciones minerales óseas- asociadas a ERC que se desarrollan tempranamente durante el curso progresivo de la insuficiencia renal como una respuesta adaptativa para mantener la homeostasis del calcio y fosforo. Para mantener los niveles séricos de calcio dentro del estrecho rango terapéutico, la glándula paratiroides secretan la PTH. Esta acción incrementa los niveles de calcio al estimular la resorción ósea y promocionando la alfa-1 hidroxilasa por la acción de la 25- hidroxivitamina D sintetizada en el hígado. Las investigaciones dan soporte a que este incremento de la resorción tiene un efecto concurrente que

aumenta el fosfato sérico vía incremento del flujo desde el hueso. La evidencia da soporte a un efecto directo del calcio y fosforo en la función de la paratiroides acoplado con el efecto directo de la PTH sobre los niveles de calcio y fosforo demostrando la interdependencia de los marcadores del metabolismo mineral y provee más soporte para manejo simultáneo. Así mismo, niveles elevados de PTH, calcio, y fosforo han sido independientemente asociados con un alto riesgo de muerte y eventos cardiovasculares. La hipofosfatemia ha sido identificada como uno de los más importantes factores de riesgo con enfermedad cardiovascular en los pacientes con enfermedad renal crónica.⁷⁶

Los pacientes con hiperparatiroidismo secundario frecuentemente permanecen asintomáticos aun con enfermedad renal avanzada y presencia de anomalías bioquímicas y de imagen. En general, signos y síntomas no son específicos y relacionados con osteítis fibrosa o cambios electrolíticos como la hipercalcemia y/o hiperfosfatemia. La severidad de los síntomas también varía de dolores articulares y óseos, así como deformidades y fracturas hasta calcifilaxis y enfermedad cardiovascular que comprometan la vida, como resultado del depósito de calcio en la vasculatura y otros órganos.⁷⁷

El hiperparatiroidismo secundario es una respuesta adaptativa que se desarrolla a medida que la función renal declina, debido a una alteración en la excreción de fosforo, hipercalcemia secundaria y disminución de la síntesis de vitamina D.⁷⁸

El hiperparatiroidismo secundario es una complicación frecuente de la enfermedad renal crónica (ERC), caracterizada por un incremento en la síntesis y secreción de PTH por una glándula paratiroides hiperplásica. Altos niveles de PTH tienen un impacto en el sistema cardiovascular aparte de la regulación del calcio y la homeostasis del fosfato. La PTH elevada son hallazgos comunes en los pacientes urémicos que aparecen más temprano que la hiperfosfatemia. La PTH y el FGF-23 tienen ambos un efecto fosfatúrico. La diferencia permanece en que solo la PTH tiene un impacto en el incremento del calcio. Mientras el receptor del PTH (PTH1R), está presente en huesos y riñón, el correceptor Klotho está solo expresado en el riñón. En adición, la PTH estimula la síntesis de calcitriol, el cual

contribuye al incremento sérico de calcio, mientras el FGF-23 tiene un efecto opuesto a la vitamina D y al calcio. En el estado fisiológico, el FGF-23 actúa en la glándula paratiroides al reducir la expresión génica y la secreción, mientras que en la ausencia del Klotho, la glándula paratiroides muestra resistencia al FGF-23, por lo que aumenta la secreción de PTH. Data experimental ha mostrado que la PTH puede directamente afectar el miocardio, aunque el efecto de la PTH en el sistema cardiovascular esta aún bajo estudio.⁷⁹

El receptor paratiroides de calcio esta centralmente comprometido en la regulación de la secreción de PTH por el calcio. Su expresión y síntesis están disminuidas en las glándulas paratiroides por pacientes hiperparatiroides, llevando a una alteración de la regulación de la secreción de PTH regulada por calcio. El incremento de la concentración de calcio es requerido in vitro para suprimir la secreción de PTH de las glándulas paratiroides de los pacientes urémicos comparado con aquellos controles normales. Por lo tanto, el valor de la concentración de calcio requerida para disminuir la liberación de PTH un 50%, parece estar aumentado.⁸⁰

Los marcadores de formación ósea como la fosfatasa alcalina total y la fosfatasa alcalina fracción ósea son marcadores óseos útiles del recambio óseo en la enfermedad renal crónica. Importante, el metabolismo de la fosfatasa alcalina total y la fracción ósea no son trastornadas por la presencia de una tasa de filtración glomerular reducida y altos niveles de la fracción ósea de la fosfatasa alcalina se correlacionan con una alta frecuencia de recambio óseo y PTH. La utilidad de la fosfatasa alcalina fracción ósea en la predicción de la enfermedad de recambio alta y baja es ampliamente incrementada si la fracción ósea es combinada simultáneamente con la medición de la PTH intacta.⁸¹

Las estrategias actuales se han orientado en el uso de la PTH como un marcador del recambio óseo y los tratamientos están dirigidos hacia bajar los niveles de PTH con activadores del receptor de la vitamina D o con calcimiméticos. Sin embargo, un control exitoso de la enfermedad ósea depende en varios factores como el país de origen, las características de la población en diálisis, los recursos para prevención y tratamiento de CKD-MBD, así como acceso a nuevas

medicaciones entre otros. En consecuencia, es importante conocer estos detalles, en orden de establecer estrategias para el tratamiento de la enfermedad mineral⁸²

El diagnóstico y manejo de estas alteraciones es complejo, pero la medición y el lograr el blanco de PTH ha sido el objetivo del tratamiento por décadas. La controversia persiste sobre cuál debería ser el nivel óptimo de PTH en la enfermedad renal crónica, y como estos objetivos, deben cambiar a medida que la ERC progresa, así como manejar mejor a medida que se elevan los niveles de PTH. El objetivo de la terapia es lograr un nivel de PTH que resulte en un recambio óseo normal, con la esperanza de que esto podría minimizar las consecuencias de los problemas óseos y las secuelas metabólicas. A pesar de esto, las mediciones y monitorizaciones del recambio óseo permanece un desafío.⁸³

El hiperparatiroidismo secundario es casi un hallazgo universal en pacientes con enfermedad renal crónica terminal. Cuando es dejado sin tratamiento, el hiperparatiroidismo secundario resulta en litiasis renal, osteoporosis, y fracturas patológicas. Estos síntomas y la necesidad de diálisis tienen serias implicaciones en la calidad de vida de los pacientes. El trasplante renal permanece como el tratamiento de elección en la falla renal y se ha reportado como solución a muchos de los trastornos metabólicos y endocrinos del hiperparatiroidismo.⁸⁴

El hiperparatiroidismo secundario usualmente revierte luego del trasplante renal alcanzando unos niveles normales de PTH al final del primer año luego del trasplante. Cerca de un 20% de los receptores de trasplante renal persistente con niveles de PTH elevados luego del 1er año, y de estos, cerca del 40% pueden presentar hipercalcemia persistente. El hiperparatiroidismo postrasplante persistente incrementa el riesgo de progresión de enfermedad renal, fracturas óseas, eventos cardiovasculares y disfunción crónica del injerto renal.⁸⁵

El Hiperparatiroidismo terciario en pacientes con ERC se define como la incapacidad en obtener niveles satisfactorios de PTH a pesar de la terapia médica aplicada. Esta última ha evolucionado desde la utilización de calcio en sus diversas presentaciones (carbonato, acetato), vitamina D activa (calcitriol), agonistas selectivos del receptor de la vitamina D (Paricalcitol), hasta los más recientes calcimiméticos de uso oral (Cinacalcet) o parenteral (Etecalcetide).⁸⁶

En los pacientes trasplantados cuando está presente, el hiperparatiroidismo persistente o terciario, usualmente llevan a una mayor reabsorción de calcio, incremento de la liberación de calcio del hueso debido a la estimulación ósea de la PTH y a un incremento de la producción endógena de calcitriol el cual mejora la absorción intestinal de calcio.⁸⁷

El hiperparatiroidismo terciario (HPT3) se caracteriza por la presencia de hipercalcemia e hiperparatiroidismo autónomo en el contexto de un paciente con hiperparatiroidismo secundario (HPT2) persistente. El HPT3 puede estar presente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), sin embargo, ha sido predominante en pacientes con trasplante renal. La presencia de mutaciones monoclonales en la célula paratiroidea, aunado a la falta de involución y persistencia de hiperplasia policlonal postrasplante renal, promueve el desarrollo de una o más lesiones, la mayoría adenomas, productoras de parathormona (PTH). La producción autónoma de PTH promueve hipercalcemia y , con ello, la presencia de síntomas y signos relacionados, sobre todo a nivel osteomuscular, neurológico, cardiovascular y gastrointestinal, sin embargo, algunos pacientes pueden cursar asintomáticos, implicando un reto diagnóstico. El HPT3 se relaciona con la presencia de calcificaciones extraesqueléticas o calcifilaxis, fracturas o dolor óseo, pérdida progresiva de la densidad mineral ósea, nefrocalcinosis, litiasis, disfunción o rechazo del injerto renal, alteraciones neuropsiquiátricas, enfermedad cardiovascular y aumento de la morbimortalidad. El tratamiento de elección es quirúrgico, siendo ideal la paratiroidectomía subtotal, con tasas de curación reportadas de más del 95%.⁸⁸

La PTH desciende un 50% a los 6 meses postrasplante, pero permanece alto en cerca de 45% de los receptores de trasplante renal 2 años postrasplante, debido a mejorías en el calcio, fósforo, 1,25 dihidroxivitamina D asociado con mejoría de la función renal. La PTH alta se correlaciona con una pérdida ósea significativa de la cadera, preferentemente catabólica hacia el hueso cortical que el trabecular.⁸⁹

En un estudio unicéntrico de 140 receptores de trasplante renal, el hiperparatiroidismo persistente (PTH >130 ng/l) a los 3 meses fue asociado como

un factor de riesgo independiente de fractura, con 7.5 veces de incremento del riesgo. Así mismo, en un análisis reciente de 1609 receptores de trasplante renal mostro que el hiperparatiroidismo persistente fue independientemente asociado con un empeoramiento de la sobrevida del injerto. A pesar de la fuerte evidencia observacional que asocia la PTH alta con resultados adversos, los niveles óptimos de PTH postrasplante permanecen desconocidos.⁹⁰

Los resultados de Roodnat et al, mostraron que las concentraciones pretrasplante de PTH tienen un significativo y exponencial influencia en el riesgo de falla del injerto por muerte. A un nivel de PTH de 7 pmol/l el riesgo de falla del injerto es de 1, pero a un valor de 90 pmol/l, el riesgo de falla del injerto se duplica.⁹¹

IV.9. Tipos de enfermedad mineral ósea

La prevalencia de los patrones histológicos de la enfermedad ósea postrasplante no está bien definida, debido a que se han realizado pocos estudios de biopsia en los receptores de trasplante renal. La osteomalacia y la enfermedad ósea adinámica fueron los tipos de osteodistrofia renal más comunes descritas previamente; aunque, esto no representaría el espectro contemporáneo de la osteodistrofia renal observada postrasplante debido a los cambios marcados en tanto el manejo de la CKD-MBD y las practicas inmunosupresoras en los últimos años. En otra cohorte de 20 receptores de trasplante renal, la enfermedad ósea adinámica fue la lesión más común observada en las biopsias óseas realizadas 6 meses postrasplante, mientras que en un estudio diferente de 57 receptores de trasplante renal (biopsiados con un intervalo medio de 53.5 meses luego del trasplante), la osteítis fibrosa (enfermedad de alto recambio) fue la lesión histomorfométrica más vista, con la enfermedad adinámica solo en 5% de los receptores de trasplante renal. Esta discrepancia en las biopsias óseas podrían reflejar los tiempos diferentes en el que se toman las mismas luego del trasplante, sugiriendo que la enfermedad ósea continua evolucionando por muchos años luego del trasplante.⁹²

Hasta un tercio de los pacientes trasplantados se pueden presentar con hiperparatiroidismo persistente, el cual está asociado a complicaciones como disminución de la densidad mineral ósea, miopatías, y calcificaciones del injerto. García Padilla et al, encontraron en su estudio que hasta un 32% de los pacientes trasplantados presentaron un hiperparatiroidismo terciario. Algunos estudios han especificado periodos de 12 meses luego del trasplante, para la restauración de la PTH. Perrin encontró que valores de PTH por encima de 2 veces el valor de normalidad (> de 130 pg/ml) eran sugestivos de un hiperparatiroidismo persistente y fueron asociados con un incremento del riesgo de fracturas.⁹³

iv.10. Enfermedad de alto recambio.

Las anomalías en el recambio óseo son bien conocidas en los pacientes con enfermedad renal crónica. Estas anomalías comprenden un espectro que va desde la supresión severa hasta un marcadamente elevado recambio óseo. El recambio óseo anormal ocurre en aproximadamente 85% de los pacientes enfermos crónicos estadio 5 en diálisis (CKD 5D) y dentro de este grupo de pacientes, hay un mayor riesgo de fracturas óseas que en la población general.⁹⁴

Clínicamente, las biopsias óseas son más útiles para diferenciar el recambio óseo, al igual que el volumen y la mineralización. A pesar de esto, con el advenimiento de varios nuevos marcadores de recambio óseo, el uso de la biopsia ósea ha sido reservada primariamente para el diagnóstico de la osteodistrofia renal y para investigación. El recambio refleja la frecuencia de remodelado esquelético, el cual es normalmente el proceso emparejado con la resorción ósea y la formación ósea. Es evaluado con la histomorfometría con mediciones dinámicas de la función del osteoblasto usando un etiquetado doble con tetraciclinas.⁹⁵

La prevención es el objetivo primario en el manejo de la osteodistrofia renal. La terapia para el hiperparatiroidismo debe ser idealmente iniciada en la enfermedad renal crónica estadio 3, ya que la hiperplasia de la glándula paratiroides pueda ser prevenida. Debido a que la osteodistrofia renal es usualmente asintomática en el curso de la enfermedad renal crónica, la atención es usualmente no enfocada

en el hiperparatiroidismo. Para el tiempo en el que la enfermedad renal crónica es avanzada, los pacientes ya habrán desarrollado anormalidades esqueléticas e hiperplasia paratiroidea nodular significativas, y una terapia más agresiva se necesita para prevenir las consecuencias de la enfermedad renal ósea más tardías. El abordaje exitoso para la prevención y el manejo de estos trastornos comprenden la integración de una variedad de medidas dirigidas hacia la supresión de la secreción de la PTH y la prevención de la hiperplasia paratiroidea.⁹⁶

Los enfoques para el manejo de hiperparatiroidismo severo varían marcadamente de médico a médico, reflejando la pobre evidencia para el manejo adecuado. No hay un consenso sobre una definición de hiperparatiroidismo severo internacionalmente aceptada. En general, la definición podría incluir la combinación de una PTH intacta circulante elevada (ej. >9 veces por encima del valor mayor de normalidad), acompañada de síntomas (prurito, dolor óseo y miopatía proximal), evidencia de enfermedad ósea (recambio óseo muy alto o pérdida de hueso cortical), desajustes de los laboratorios minerales óseos (hipercalcemia) y síndromes clínicos (calcifilaxis, trastornos neuromusculares y enfermedad vascular calcificante).⁹⁷

En pacientes en diálisis, la terapia con calcitriol puede ser intensificada, con atención a los niveles de calcio, fosfato y monitorizando la PTH. En ERC estadio 5, los niveles de PTH deben ser mantenidos aproximadamente entre 2 a 9 veces por encima del límite mayor del estudio para mantener un recambio óseo normal. El calcitriol puede ser administrado oral diario o intermitente, así como endovenoso a pacientes en hemodiálisis. Durante la terapia con calcitriol, es imperativo el asegurar que el fosforo sérico permanezca controlado y la elevación del calcio no ocurra para prevenir las calcificaciones metastásicas. Los análogos de la vitamina D, los cuales son menos calcemiantes y fosfatemiantes que el calcitriol, aun manteniendo la capacidad de suprimir los niveles de PTH, son útiles. Los calcimiméticos proveen un control efectivo adicional para el paratiroidismo en pacientes con nefropatía terminal y puede ser usado solo o en combinación con otra estrategia si la PTH no cae al rango objetivo. La paratiroidectomía necesita ser considerada en circunstancias selectas. La biopsia ósea puede ser indicada en

pacientes seleccionados, particularmente si se sospecha una sobrecarga de aluminio.⁹⁸

Hay estudios limitados que evalúen la histología ósea luego del trasplante; a pesar de esto la osteodistrofia renal es muy común en la población de pacientes trasplantados. Cuando es evaluado, hasta el 100% de los pacientes tienen evidencia de osteodistrofia y osteopenia luego del trasplante. Cambios en la mineralización ósea han sido notados tan temprano como 6 meses postrasplante, y una disminución significativa en la densidad mineral ósea usualmente ocurre dentro de los primeros 12 meses. Los más comunes cambios en el remodelado del hueso luego del trasplante son secundarios a la disminución de la formación y mineralización ósea luego del trasplante. Los trastornos en la función osteoblástica, la disminución de la formación osteoblástica, la apoptosis osteoblástica, y el incremento de la resorción ósea todos se combinan para crear una pérdida ósea significativa. En un estudio prospectivo de receptores de trasplante renal, rojas et al, encontraron que el ostiote y las superficies osteoblásticas disminuyen dentro de los 35 días de trasplante mientras que las superficies osteoclasticas permanecen elevadas.⁹⁹

Las manifestaciones más comunes de enfermedad ósea son la de bajo recambio (low turnover), o enfermedad ósea adinámica la cual es vista en hasta un 50% de las biopsias óseas postrasplante. Por otro lado, la enfermedad ósea de alto recambio debido a un hiperparatiroidismo persistente puede ser vista en hasta 25-50% de las biopsias postrasplante. La enfermedad ósea urémica mixta caracterizada por la presencia de un recambio alto y bajo y un defecto de la mineralización, podría contabilizar una pequeña proporción de la patología ósea. Por último, un defecto primario en la mineralización u osteomalacia es raro (<5%). Clínicamente esto se traduce en un amplio espectro de la enfermedad ósea en la población con trasplante renal y juega un papel crítico en la patogénesis de las fracturas postrasplante.¹⁰⁰

IV.11. Enfermedad de bajo recambio

La osteodistrofia renal ocurre temprano en el curso de la enfermedad renal crónica (ERC) para presentarse universalmente en pacientes en estadios avanzados de la enfermedad. La osteodistrofia renal (ROD) esta mayormente caracterizada en pacientes con nefropatía terminal. En estos pacientes, las razones, las cuales no están completamente claras, un cambio se ha observado en las últimas décadas desde una predominancia de alto recambio a una enfermedad de bajo recambio óseo. En estudio de cohortes recientes, hasta un 60% de los pacientes enfermos renales crónicos estadios 5D, presentaron una enfermedad de bajo recambio óseo. Interesantemente, el bajo recambio óseo es significativamente más prevalente en blancos que en negros. A diferencia del recambio óseo, la mineralización solo es ocasionalmente trastornada en diálisis en los pacientes de hoy. Un volumen óseo alto, normal y bajo, finalmente es observado en proporciones iguales en pacientes en diálisis, al menos en blancos.¹⁰¹

La enfermedad ósea adinámica se caracteriza por la reducción en la síntesis de la matriz ósea, debido a una disminución de la actividad osteoblástica y osteoclastica. Se asocia a una reducción en la frecuencia de formación ósea; existiendo una falta de acumulación de osteoide, diferenciando esta anormalidad de la osteomalacia.¹⁰²

Un problema mayor y persistente es la dificultad que tenemos en la predicción de los cambios óseos de la bioquímica y PTH, debido a que niveles elevados de la misma no siempre son indicadores de un recambio óseo alto, y PTH baja no necesariamente indica una enfermedad ósea adinámica. Aun las imágenes son actualmente de poca ayuda, y mientras las nuevas tecnologías se desarrollan, en la práctica los patrones de la enfermedad ósea son tan complejas que solo la única forma confiable de evaluar la histología ósea es actualmente la biopsia ósea.¹⁰³

El abordaje terapéutico específico en el tratamiento de la enfermedad ósea adinámica es evitar una sobre expresión de la PTH, y restaurar niveles adecuados de la misma, sin disparar el desarrollo progresivo del hipertiroidismo secundario.

Este abordaje inteligente puede incluir la reducción o retiro de los metabolitos activos de la vitamina D, reducción o retiro de los quelantes de fosforo que contengan calcio, y una reducción en la concentración de calcio del dializado (usualmente 1.25 mmol/l). debe retirarse cualquier fuente de aluminio. Luego de estas intervenciones, los parámetros bioquímicos (PTH, calcio, Fosforo, fosfatasa alcalina y especialmente la fracción ósea) deben ser monitorizados frecuentemente.¹⁰⁴

IV.12. Recomendaciones KDIGO.

La guía KDIGO 2017 del metabolismo mineral óseo, recomienda que los pacientes en el periodo postrasplante renal inmediato tengan la medición del calcio sérico y fosfato al menos semanal, hasta la estabilización. Luego es razonable realizar la frecuencia de monitorización del calcio sérico, fosfato y PTH en la presencia y la magnitud de las anomalías y la frecuencia de progresión de la enfermedad renal crónica. Unos intervalos de monitoreo razonable serian: En la ERC G1T-G3bT, para el calcio y fosforo, cada 6 a 12 meses y para PTH una, con intervalos subsecuentes dependiendo del nivel basal y la progresión de la enfermedad renal crónica. En ERC G4T, para el calcio y fosforo, cada 3 a 6 meses, y para la PTH cada 6-12 meses. En la ERC 5T, para el calcio y fosforo, cada 1-3 meses y para la PTH cada 3-6 meses. En la ERC G3aT-G5T, las mediciones de fosfatasa alcalina son anuales, o con mayor frecuencia en presencia de PTH elevada. Así mismo, en la ERC G1T-G5T, se sugiere que los niveles de 25 (OH) D (calcidiol) sean medidos, y que se repitan las pruebas según los parámetros basales y las intervenciones.¹⁰⁵

En pacientes en los primeros 12 meses luego del trasplante renal y con tasa de filtración glomerular estimada mayor de 30 ml/min/1.73 mts² y baja densidad mineral ósea, se sugiere el tratamiento con vitamina D, calcitriol/ alfacalcidol, y/o agentes resortivos. Se sugiere que el tratamiento sea influenciado por la presencia de CKD-MBD, como es indicado por niveles anormales de calcio, fosforo, PTH,

fosfatasa alcalina y 25 (OH) D. Es razonable el considerar la biopsia ósea para guiar el tratamiento.¹⁰⁶

IV.13. Fracturas

La enfermedad mineral ósea post trasplante es una causa mayor de morbilidad en receptores de trasplante renal, con un significativo riesgo mayor de fracturas, así como de un incremento de los costos, hospitalizaciones y mortalidad. La enfermedad mineral ósea post trasplante se caracteriza por cambios en la calidad y densidad ósea, así como del metabolismo mineral, el cual contribuye en incrementar el riesgo de fractura y por lo tanto, es significativamente diferente del espectro de la enfermedad mineral ósea asociada a enfermedad renal crónica pretrasplante.¹⁰⁷

En pacientes con enfermedad renal crónica, aun no en diálisis, hay un incremento de la incidencia de fracturas. La incidencia de fractura ha sido encontrada aumentada a medida que progresa la enfermedad renal, sugiriendo que la enfermedad renal está asociada con un deterioro óseo progresivo. Aunque en otros estudios, no se confirmaron un aumento en la frecuencia de fracturas muñeca, caderas y vertebras, en pacientes con enfermedad renal crónica independientemente de su edad o sexo.¹⁰⁸

El Grupo de trabajo de la KDIGO recomienda el uso de la misma definición de la organización mundial de la salud (OMS) para la osteoporosis, en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), que en la población general. Esta definición permanece aceptable para el diagnóstico de la osteoporosis en los estadios 1-3a de la ERC. En cambio, la enfermedad ósea en estadios de enfermedad renal 3b a 5d, los pacientes con ERC muestran un espectro amplio de fenotipos en relación con las alteraciones minerales óseas.¹⁰⁹

La frecuencia de fracturas en los receptores de trasplante renal es 34% mayor en los primeros 3 meses luego del trasplante, pero a partir de ahí, el riesgo de fractura es menor que en pacientes comparables que permanecen en diálisis. La localización más común de fractura son la cadera, y el tobillo-pie, con la fractura de

cadera usualmente asociada con osteoporosis. Debido a que el esqueleto distal es un lugar atípico para fracturas osteoporóticas, la relativa alta frecuencia de fracturas de tobillo-pie probablemente reflejan el hecho de que la osteoporosis y la osteodistrofia renal coexisten en el postrasplante. Los resultados de los receptores de trasplante renal que presentan una fractura son significativamente peor, con un incremento de 60% de la mortalidad comparado con la población general. El US renal data system (USRDS) muestra la importancia de la diabetes con el riesgo de fractura en pacientes masculinos con diabetes, que fueron sometidos a trasplante renal, siendo un 31% mayor que los que recibieron un trasplante simultáneo páncreas- riñón, un hallazgo consistente con los recientes estudios que muestran que los pacientes con diabetes tienen una densidad mineral y fuerza ósea reducida.¹¹⁰

Altman et al, plantean que las ramificaciones clínicas de los trastornos minerales óseos en pacientes luego del trasplante renal son significativas. La prevalencia de osteoporosis en la población postrasplante está estimada cerca del 30%. Un estimado del 22.5% de los pacientes van a experimentar una fractura dentro de los próximos 5 años luego del trasplante. Así mismo expresan que cuando se comparan los pacientes con nefropatía terminal en lista de trasplante, el riesgo relativo de una fractura de cadera en la población postrasplante es 34% mayor durante los primeros 6 meses luego del trasplante, y posteriormente disminuye. Aunque es importante notar que hay una amplia variación en la incidencia de fracturas postrasplante. Una revisión sistemática de la literatura ha encontrado que la frecuencia de fracturas va de 3.3 a 99.6 fracturas por 1000 personas con una incidencia a 5 años que va de 0.85 a 27%. Estas diferencias en frecuencias son producidos secundario a una amplia variación de la calidad de los estudios, la definición usada para fracturas, así como el cambio en los tratamientos y en las características de los pacientes incluidos en estos estudios. Aun así, las ramificaciones clínicas de una fractura son aún más severas en esta población de pacientes, comparados con la población general, con una morbilidad y mortalidad significativa. Hay un incremento en el riesgo de muerte asociado con una fractura

de cadera, estimado en 60%, en la población postrasplante comparada con la población general.¹¹¹

IV.14. Calcificaciones extraesqueléticas

Las calcificaciones vasculares son un hecho frecuente en pacientes con ERC tanto en diálisis como después del trasplante renal. Al analizar las calcificaciones vasculares y sus consecuencias en pacientes con ERC, debemos diferenciar dos entidades que frecuentemente coinciden en pacientes con ERC, pero que son diferentes en cuanto a su etiología, histología y repercusión clínica: 1) La aterosclerosis con placas de ateroma calcificadas, que afecta principalmente a arterias de gran y mediano tamaño (aorta, musculares, carótidas, cerebrales, coronarias...). Su presencia en pacientes con ERC está en relación con los factores de riesgo cardiovascular conocidos en la población general. La ERC y el trasplante renal influyen acelerando el proceso ateromatoso. 2) Una arteriopatía calcificante propia de insuficiencia renal crónica, similar a la arteriosclerosis calcificada de Monckeberg, pero que a diferencia de esta afecta a arterias de todos los calibres incluidas las arterias de pequeño tamaño. Wilkinson y cols. en un exhaustivo estudio necrópsico en un paciente que presentó gangrena acral simétrica después del trasplante renal, encuentran calcificación de la capa media y proliferación de la capa íntima en todas las arterias excepto las arterias Aorta, pulmonar y la del riñón trasplantado.¹¹²

La calcifilaxis o arteriopatía urémica calcificante es una rara y a veces una complicación fatal de las Alteraciones minerales óseas se asociadas a enfermedad renal crónica. Es parte del espectro de las calcificaciones vasculares en la ERC avanzada, más frecuentemente vista en la población de diálisis. La presentación inicial es con lesiones cutáneas superficiales, violáceas dolorosas, o pruríticas. Las infecciones secundarias y la sepsis pueden presentarse. Las áreas más afectadas son los muslos, las nalgas y el abdomen, aunque las lesiones distales pueden verse.¹¹³

El término calcifilaxis fue acuñado por Selye en su descripción de calcificación extraesquelética experimental. Es una complicación grave de los pacientes con ERC que puede presentarse aún antes del inicio de diálisis, y en el paciente trasplantado. La manifestación clínica inicial es una coloración violácea de la piel con un patrón de livedo reticularis que progresa a necrosis superficial, dolorosa y pruriginosa. Puede afectar la piel de las extremidades y tronco y en ocasiones se acompaña de gangrena de zonas acras. El diagnóstico diferencial debe establecerse con vasculitis, enfermedad ateroembólica, crioglobulinemia, síndrome antifosfolípido, necrosis cumarínica, endocarditis infecciosa.¹¹⁴

IV.15. Biopsia ósea.

La Guía KDIGO 2017 “clinical practice guideline update on diagnosis, evaluation, prevention and treatment of CKD-MBD” especifica que en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3a-5D, es razonable realizar biopsia ósea si el conocimiento del tipo de osteodistrofia renal va a impactar en las decisiones de tratamiento.¹¹⁵

La biopsia ósea que cuantifica un análisis histomorfométrico es el Gold estándar en el diagnóstico de la osteodistrofia renal. A pesar de esto, la biopsia ósea no es rutinariamente realizada debido a su naturaleza invasiva y su habilidad de la PTH de predecir el tipo de enfermedad ósea en los pacientes con enfermedad renal crónica, debido a la correlación confiablemente razonable entre los niveles de PTH y la histología ósea.¹¹⁶

Los biomarcadores óseos, la imagen y la histomorfometría podría ayudar en la evaluación de la salud ósea. Todas estas técnicas tienen limitaciones inherentes y proveen información complementaria y por lo tanto deberían ser consideradas en el concierto, en vez que usarse solas en el manejo complejo de la enfermedad mineral metabólica como la osteodistrofia renal. Los expertos europeos en CKD-MBD acordaron las siguientes indicaciones clínicas para realizar una biopsia ósea:

- Fractura de bajo impacto

- Dolor óseo inexplicable previo a la paratiroidectomía (para confirmar enfermedad de alto recambio).
- Iniciación de terapia antiresorptiva (para excluir enfermedad de bajo recambio).
- Hipercalcemia inexplicable
- Anormalidades radiológicas
- Sobrecarga sospechada o probada o toxicidad de metales pesados o raros.
- Discordancia entre la PTH y la fosfatasa alcalina es considerada una indicación para biopsia ósea (50% de los expertos).¹¹⁷

La biopsia renal con tinción doble de tetraciclinas es el gold Estándar para diagnóstica acertadamente el tipo de enfermedad ósea postrasplante, pero usualmente no es realizada. La Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD guideline establece que es razonable considerar la biopsia ósea para guiar el tratamiento en los primeros 12 meses postrasplante, pero esta recomendación no está graduada debido a la ausencia de evidencia. Idealmente, los receptores de trasplante renal que tienen persistencia de dolor óseo, fracturas por fragilidad, o osteoporosis severa necesitan una biopsia para excluir la enfermedad ósea adinámica antes del inicio de terapia antiresorptiva, debido a que los niveles de PTH son pobremente predictores de la enfermedad ósea subyacente. Aunque es importante reconocer que muchos pacientes encuentran este procedimiento invasivo inaceptable, y el procedimiento y análisis de las biopsias óseas requiere una experiencia significativa lo cual excluye su amplio uso. Es más, no hay estudios publicados que busquen el valor predictivo de las biopsias óseas en identificar el riesgo de fractura de los receptores de trasplante renal. Mas estudios son necesarios para aclarar la utilidad clínica de la biopsia renal en el manejo práctico de la enfermedad mineral ósea postrasplante y los efectos de las terapias antiresorptivas en la histología ósea de esta población.¹¹⁸

IV.16. Paratiroidectomía.

La paratiroidectomía es recomendada para el Hiperparatiroidismo que no responde a la terapia con fármacos, pero la definición de ese fallo de fármacos es engañosa. Generalmente, este debería incluir la falla del calcitriol (con o sin cinacalcet) para limitar el incremento de la PTH, efectos adversos no aceptables con el tratamiento, o respuestas bioquímicas, particularmente la hipercalcemia no controlada. Las guías KDIGO sugieren la paratiroidectomía para pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3-5D, que fallan a responder a terapia farmacológica/médica. Hay data de resultados bioquímicos y niveles de PTH, calcio sérico, fósforo, y fosfatasa alcalina, los cuales están reducidos por hasta 5 años post cirugía en la mayoría de los pacientes. Mientras hay alguna data de complicaciones sobre hipocalcemia, hipoparatiroidismo, calcificaciones y muerte, por lo que necesitamos aun estudios de alta calidad que muestren efectos beneficiosos o lesivos de resultados clínicos relevantes como la calidad de vida, control de síntomas, morbilidad y mortalidad. Los resultados de estudios observacionales de cirugía versus manejo médico son variables; con un beneficio de la mortalidad a largo plazo sugerida por uno, pero no otros estudios. Otra adición de complejidad es la relativa ausencia de información en los méritos de una paratiroidectomía parcial vs completa (+/- reimplantación parcial).¹¹⁹

El estudio de Perrin describe a la hipercalcemia como la indicación más frecuente de paratiroidectomía luego del trasplante. García reportó en su estudio que 15 de 22 pacientes que no fueron paratiroidectomizados previo al trasplante, presentaron niveles de PTH menor a 130 pg/ml, a los 3 años luego del trasplante.¹²⁰

La práctica actual en la comunidad de trasplante es esperar 12 meses luego del trasplante antes de considerar la paratiroidectomía. Esto se basa en estudios previos que demuestran que la hipercalcemia postrasplante típicamente se resuelve dentro del 1er año luego de un trasplante exitoso. Así mismo, un acercamiento solo de observación es típicamente empleada para pacientes asintomáticos con niveles de PTH elevadas en el año luego del trasplante.¹²¹

V. Operacionalización de las variables

Variables.

- Alteraciones en perfil mineral óseo: Calcio, fosforo, vitamina D, PTH Intacta, Fosfatasa alcalina
- Características sociodemográficas: Grupo etario, género, estado civil, escolaridad, nivel de desempleo
- Comorbilidades:
 - Hiperparatiroidismo persistente
 - Hiperparatiroidismo secundario
 - Hiperparatiroidismo terciario
- Enfermedad mineral ósea adinámica
- Enfermedad mineral ósea de alto recambio (dinámica)
- Fracturas
- Tipos de tratamiento
- Tiempo de trasplante

Variable	Definición	Indicador	Escala
Normocalcemia	Valores séricos de catión CA ⁺⁺ dentro del rango de normalidad	Ordinal	8.4-10.2 mg/dl
Hipercalcemia	Valores séricos de catión CA ⁺⁺ > de su rango	Ordinal	>10.2 mg/dl
Hipocalcemia	Valores séricos de catión CA ⁺⁺ < de su rango	Ordinal	<8.4 mg/dl
Normofosfatemia	Valores séricos de Fosforo dentro de rango de normalidad	Ordinal	2.5-4.5 mg/dl
Hiperfosfatemia	Valores séricos de Fosforo > de rango de normalidad	Ordinal	>4.5 mg/dl

Hipofosfatemia	Valores séricos de Fosforo < de rango de normalidad	Ordinal	<2.5 mg/dl
Albumina	Principal proteína sérica que determina los niveles de calcio	Ordinal	3.5-5 gr/dl
Vitamina D	Valores séricos de Vitamina D	Ordinal	<10 ng/ml: Deficiencia 10-30 ng/ml: Insuficiencia 30-100 ng/ml: Suficiencia >100 ng/ml: Toxicidad
PTH Intacta	Substrato de Parathormona con efecto sobre los niveles de calcio y fosforo séricos, así como su eliminación renal, y deposito óseo.	Ordinal	15-65 pg/ml nl 35-130 en pacientes trasplantados
Hiperparatiroidismo	Elevación de PTH Intacta 2 veces por encima del rango de la normalidad.	Ordinal	130 Pg/ml
Fosfatasa alcalina	Forma total es Predictor de recambio óseo.	Ordinal	38-126 U/L
Características sociodemográficas	Propiedades sociales y demográficas de la población	Edad, sexo, escolaridad, estado civil, ocupación	Nominales
Comorbilidad	Presencia de uno o más trastornos o enfermedades	dicotómica	Glomerulopatía Diabetes hipertensión

	adicionales a la enfermedad primaria		Cardiopatía isquémica Enfermedad poliquística autosómica dominante del adulto Falla cardiaca IAM previo
Hiperparatiroidismo persistente	PTH intacta no menor a 130 pg/ml luego de 1 año de trasplante.	Ordinal	PTH >130 pg/ml.
Hiperparatiroidismo secundario	Presencia de calcio bajo o nl, y PTH alto	Ordinal	Ca<8.4 o nl, PTH :130 pg/ml
Hiperparatiroidismo terciario	Presencia de calcio alto, y PTH alto	Ordinal	Ca>10.2, PTH I >130 pg/ml
EMO Adinámica	PTH intacta menor a 2 veces su rango mayor, Fosfatasa alcalina nl o baja.	Ordinal	PTH < 35 pg-ml FA <126 mg/dl
EMO dinámica o de alto recambio	PTH Intacta alta, Fosfatasa alcalina alta.	Ordinal	PTH >130 pg-ml FA >126 mg/dl
Producto calcio-fosforo	Resultado del múltiplo de los valores séricos de calcio por fosforo.	Ordinal	<35 mg ² /dl ²
Fracturas	Perdida de continuidad ósea	dicotómicas	Si o no

Tipos de tratamiento	Tratamiento de enfermedad mineral ósea, médico y quirúrgico	dicotómicas	Quelantes cálcicos y no cálcicos. Calcitriol, análogos de vitamina d calcimiméticos paratiroidectomía
Tiempo de trasplante	Perfil temporal medido en años que tiene el paciente en terapia de trasplante renal	Formulario de recolección	De intervalo <1 año 1-2 años 3-4 años 6-10 años 10-15 años 15-20 años >20 años

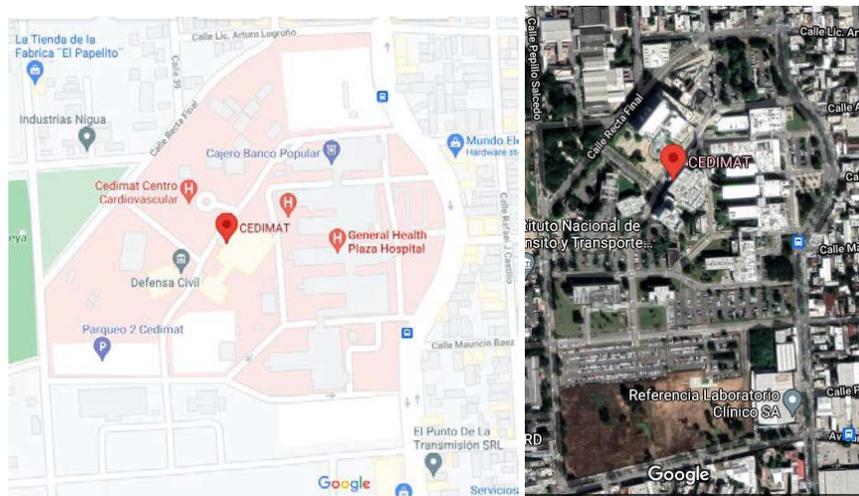
VI. MATERIAL Y METODOS

VI.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo y prospectivo partir de los pacientes consultados de forma ambulatoria en el área de consulta externa de nefrología del Centro de Diagnóstico, Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT).

VI.2. Área del estudio

El estudio se realizó en la unidad de consulta externa de nefrología, del departamento de Medicina, del Centro de Diagnóstico, Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT), ubicado en la calle pepillo salcedo, plaza de la salud, ensanche la fe, Distrito nacional. VER MAPA Y VISTA AEREA.



VI.3. Universo.

Los pacientes vivos receptores de trasplante renal de CEDIMAT.

VI.4. Muestra.

Como muestra se tomarán el 100% de los pacientes vistos por consulta, que acepten ingresar al estudio y cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. El tipo de muestreo será a conveniencia, no aleatorio, por lo tanto, no probabilístico.

VI.5. Criterios

VI.5.1 Criterios de inclusión

- -Todos los pacientes > de 18 años de edad, receptores de trasplante renal de CEDIMAT, vistos por consulta externa en el periodo Julio-Diciembre 2020?

VI.5.2. Criterios de exclusión

- -Pacientes menores de 18 años.
- -Paciente trasplantados fuera de CEDIMAT.
- -Pacientes con injerto renal no funcional.
- -Pacientes que no firmen el consentimiento informado

VI.6. Instrumento de recolección de datos.

Se elaboró un formulario, a través del cual se obtendrán datos directamente de los pacientes.

VI.7. Procedimiento.

Se aplicó un formulario elaborado a partir de las variables de estudio. Además, los datos cuantitativos fueron obtenidos al revisar de forma prospectiva los laboratorios indicados a los pacientes que acepten participar en el estudio en consulta externa del Centro de Diagnóstico, Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT), durante el periodo Julio-DICIEMBRE 2020.

VI.8. Tabulación

La información fue tabulada y computarizada e ilustrada en cuadros y gráficos para mejor interpretación y análisis de la misma utilizando medidas estadísticas apropiadas, tales como porcentajes.

VI.9. Análisis.

Los datos fueron procesados y analizados estadísticamente con el objetivo de obtener estadística descriptiva, con frecuencias simples y medidas de tendencia

central. para esto utilizaremos los programas “statistical package for the social sciences” (spss) versión 19, junto con Microsoft excel versión office 365.

VI.10. Aspectos éticos

Esta investigación cumplió con los principios éticos, tanto institucionales como internacionales. El protocolo de investigación fue sometido al comité institucional de ética de investigación. Se cumplió con el protocolo de Helsinki de 1967 sobre investigación en seres humanos. Así mismo se tuvo un manejo ético de los datos de los pacientes, con el objetivo de preservar dichas informaciones y que no se produzca una filtración de estos a un ambiente no médico.

Los resultados obtenidos por esta investigación permitirán realizar las intervenciones necesarias por parte de la división de nefrología, para la prevención, contención y resolución final de este aspecto que afecta a los pacientes con enfermedad renal crónica.

VII. RESULTADOS

VII.1. Muestra estudiada

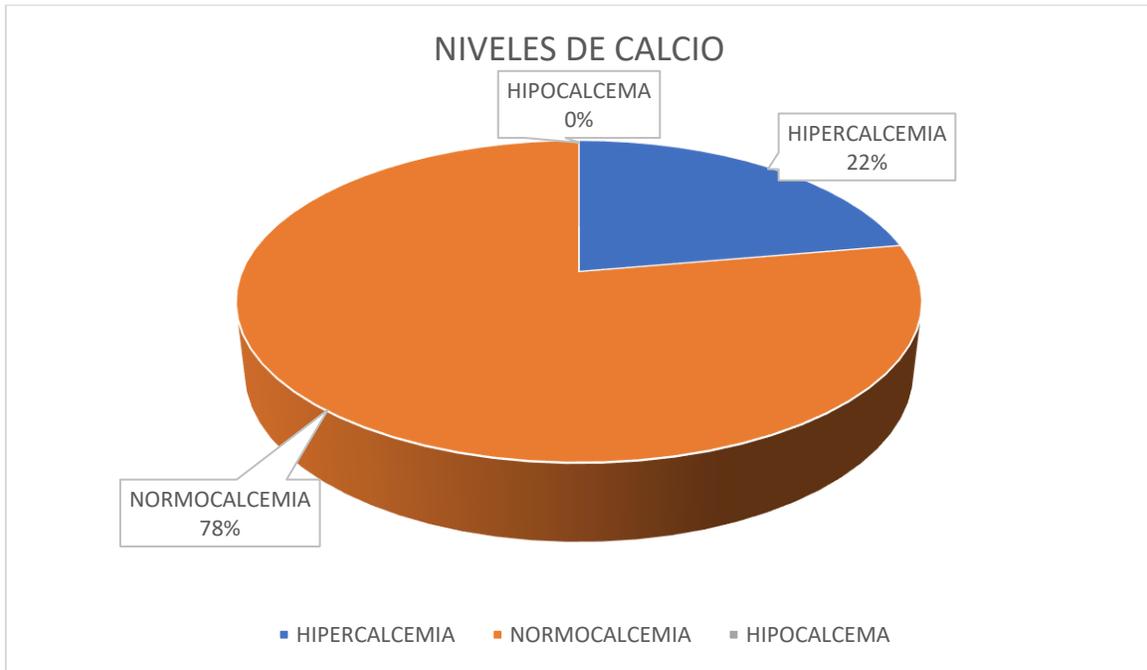
Hasta diciembre del 2020 han sido receptores de trasplante renal 130 pacientes en el programa de CEDIMAT. De estos han fallecido 38 pacientes, hay 8 en terapia de diálisis, 6 en seguimiento extrainstitucional, 11 fuera del país y 9 excluidos por ser pediátricos. Hay que agregar 4 pacientes receptores de órganos, que recibieron sus órganos fuera de la institución (2 de los cuales han recibido su 2do y 3er trasplante en CEDIMAT), lo cuales tienen su seguimiento clínico dentro del departamento de Nefrología de CEDIMAT.

Actualmente se encuentran 62 pacientes en seguimiento institucional. Durante el periodo julio- diciembre 2020 visitaron la consulta de Nefrología 51 pacientes trasplantados, de los cuales aceptaron participar en el estudio 51, aunque 2 pacientes fueron excluidos por cumplir con los criterios de exclusión (no habían recibido su injerto renal dentro de CEDIMAT). De estos 49 pacientes, 45 lograron completar todos los estudios, mientras que 4 al final no pudieron completar los laboratorios. Nuestro universo fue por tanto de 62 pacientes, cumpliendo los criterios de inclusión 45.

vii.2. Resultados objetivo primario

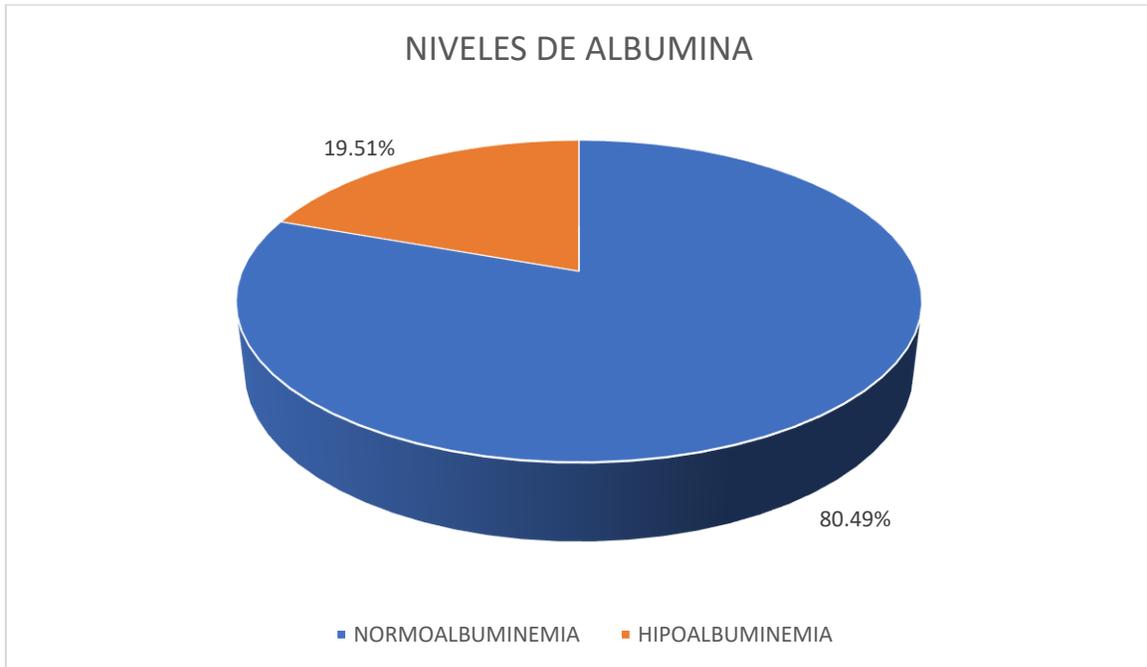
En la evaluación del calcio tenemos que, de 45 pacientes enrolados, se reportó hipercalcemia en 10 pacientes, para un 22.22 %, se reportó normocalcemia en 35 pacientes de 69, para un 77.77%, y se reportó hipocalcemia en 0 pacientes de 69 para un 0.0 %. SE observo una media de calcemia de 9.75 mg/dl. VER GRAFICO 1.

GRAFICO 1. ALTERACIONES DEL CALCIO EN PACIENTES TRASPLANTADOS



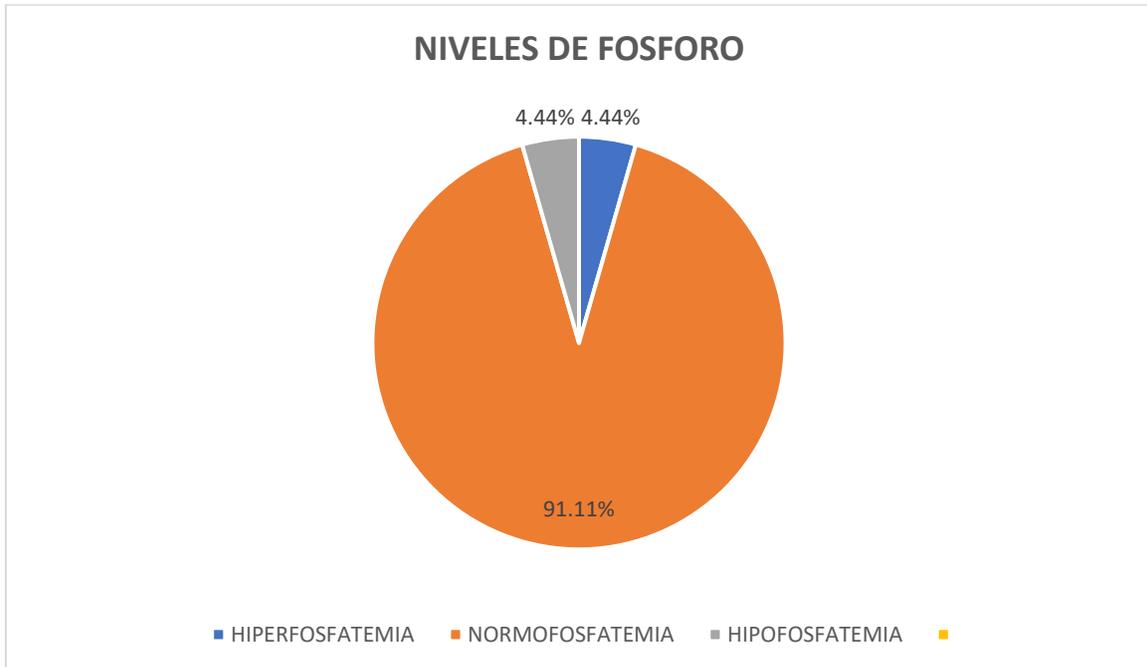
Los niveles de albúmina estuvieron disponibles en 41 pacientes, para un 91.11%, y esta permitió la corrección de calcio corregido en 8 pacientes, con niveles de albumina menores a 4 gr/dl, para un 19.51%, pero sin observarse cambios en la clasificación de la calcemia. VER GRAFICO 2.

GRAFICO 2. NIVELES DE ALBUMINA Y EFECTO DEL CALCULO DEL CALCIO CORREGIDO.



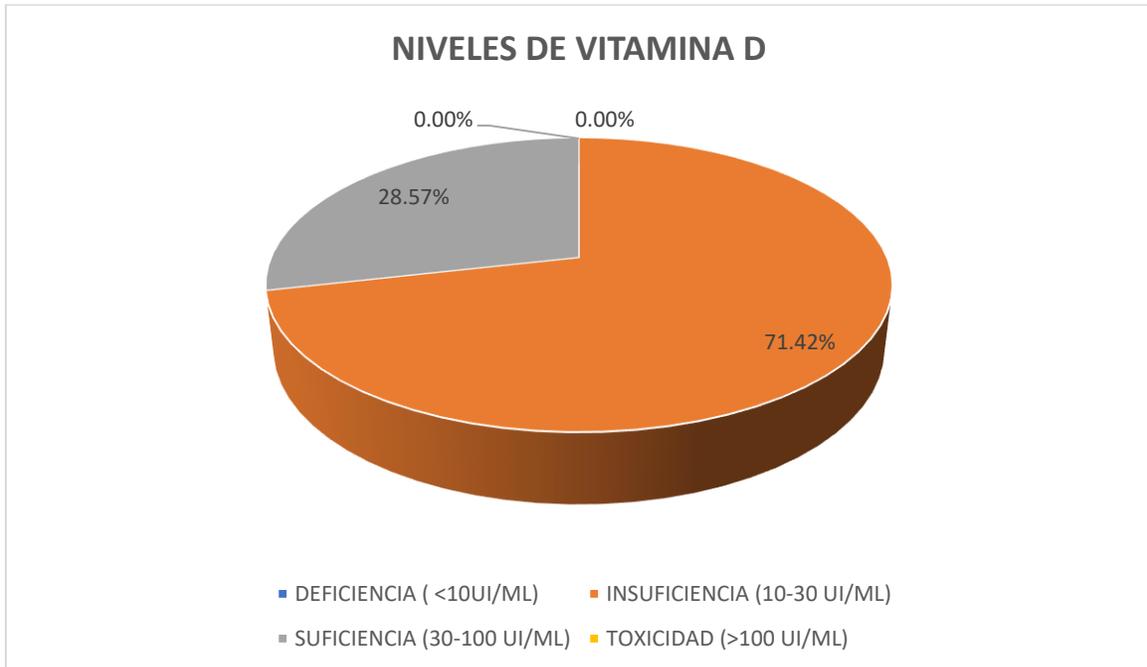
En la evaluación del fósforo tenemos que, de 45 pacientes enrolados, se reportó el fósforo en 45 de los mismos. En estos tenemos que 2 pacientes presentaron hiperfosfatemia, representando un 4.44%, 41 presentaron normofosfatemia, representando un 91.11 % y 2 presento hipofosfatemia, para un 4.44%. VER GRAFICO 3.

GRAFICO 3. ALTERACIONES DEL FOSFORO EN PACIENTES EN TRASPLANTADOS.



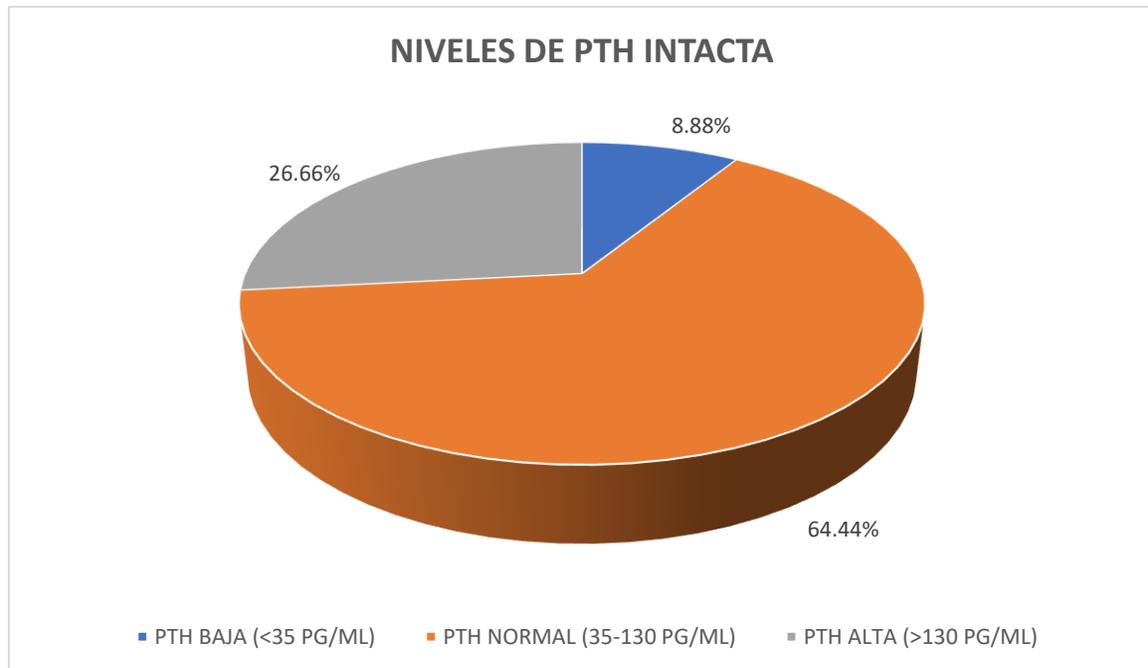
En la evaluación de la vitamina D tenemos que, fueron realizadas las mismas en 42 de 45 pacientes, para un total de 93.33%. De estos 42 pacientes, 0 presentaron deficiencia (<10UI/ml), para un 0.00%, 30 mostraron insuficiencia (10-30 UI/ml), para un 71.42%, 12 pacientes mostraron suficiencia (30-100 UI/ML), para un 28.57%, y cero pacientes reportaron toxicidad por vitamina D (>100 UI/ml), para un 0.00%. VER GRAFICO 4.

GRAFICO 4. ALTERACIONES DE LA VITAMINA D EN PACIENTES TRASPLANTADOS



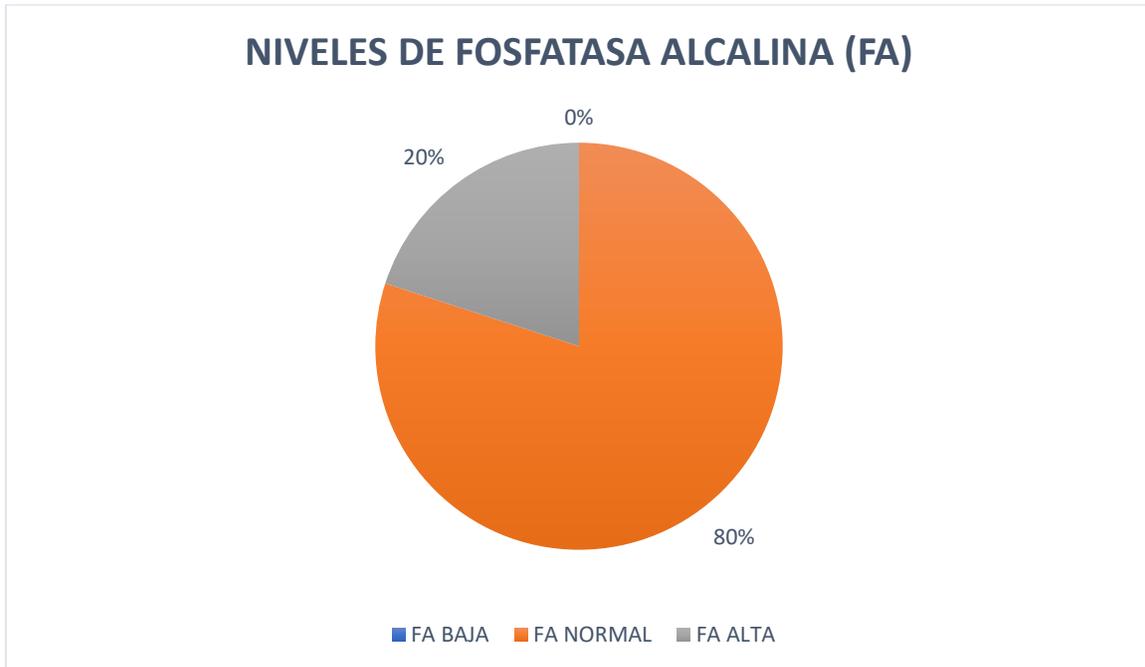
En la evaluación de la PTH intacta tenemos que, fueron reportadas en 45 pacientes, de los cuales 4 pacientes presentaron PTH baja (sugestivo de enfermedad mineral ósea adinámica), para un 8.88%, PTH normal en 29 pacientes, para un 64.44%, y 12 pacientes presentaron PTH alta (sugestivo de enfermedad ósea dinámica), para un 26.66%. VER GRAFICO 5.

GRAFICO 5. ALTERACIONES DE LA PTH EN PACIENTES TRASPLANTADOS.



En la evaluación de la Fosfatasa alcalina tenemos que, esta fuere reportada en 45 de 45 pacientes, para un 100% de dicho total. De estas tenemos que 0 pacientes presentaron valores de fosfatasa alcalina por debajo de la normalidad, 36 pacientes presentaron valores normales de la misma, para un 80%, y 9 pacientes mostraron un aumento de la fosfatasa alcalina para un 20%. VER GRAFICO 6.

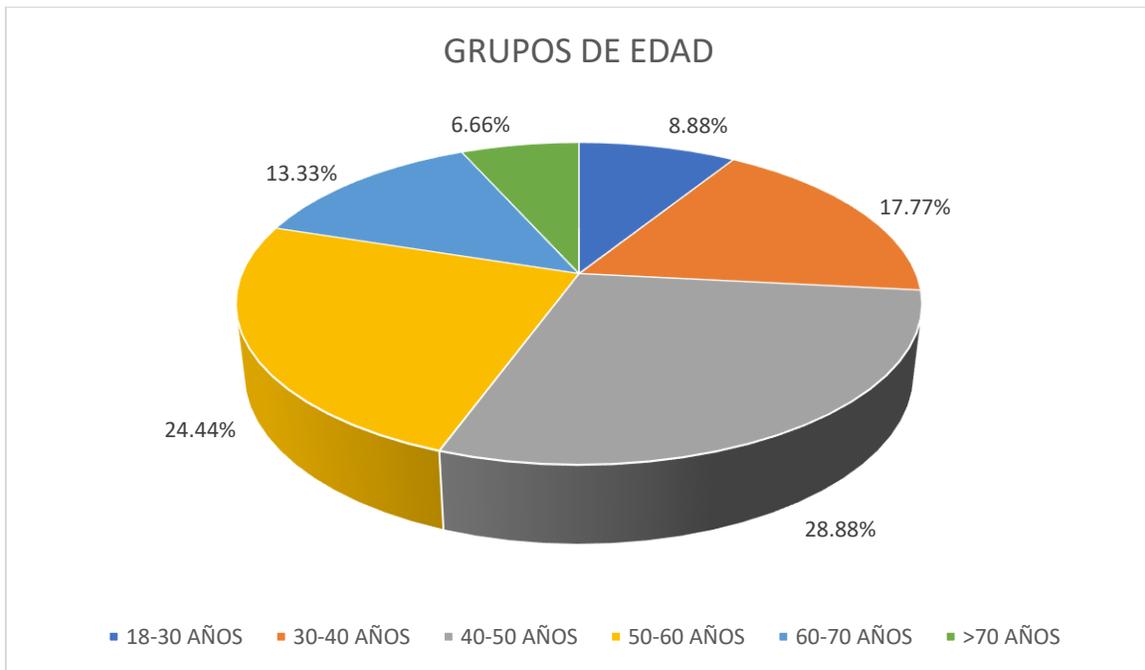
GRAFICO 6. ALTERACIONES DE LA FOSFATASA ALCALINA EN PACIENTES TRASPLANTADOS.



VIII.3. Resultados Objetivos Secundarios.

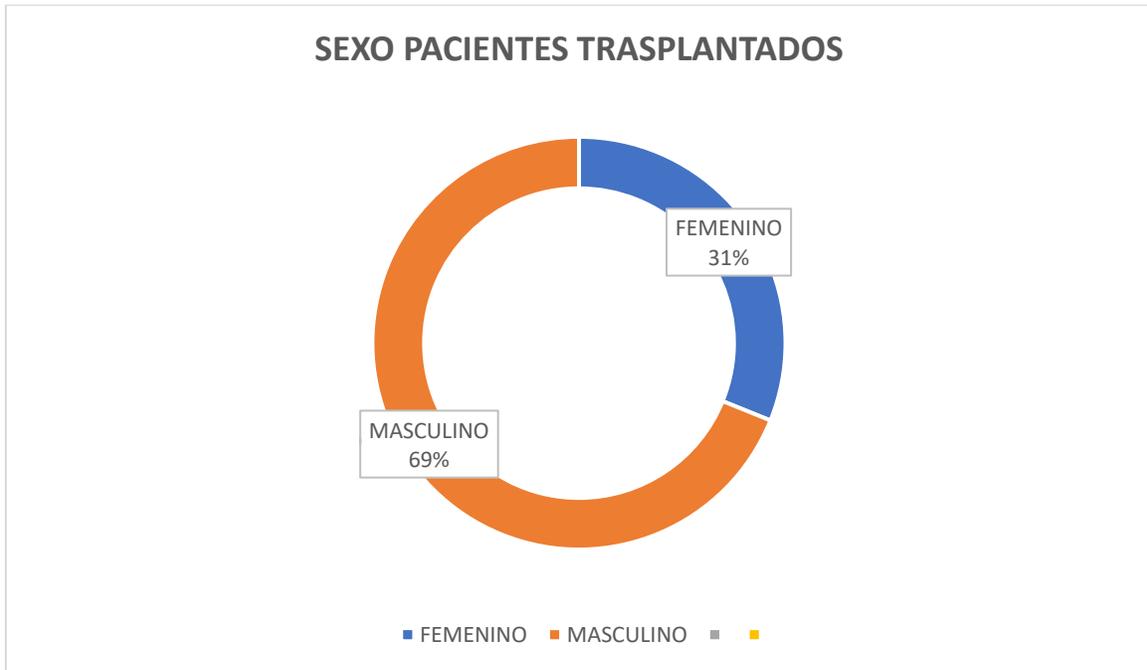
Dentro de los **objetivos secundarios**, tenemos las siguientes características sociodemográficas. De los 45 pacientes enrolados, los grupos de edad más frecuentes fueron los de 40-50 años, así como los 50-60 años. Los pacientes de 18-30 años fueron 4, representando un 8.88%, los pacientes de 30-40 años fueron 8, representando un 17.77%, los de 40-50 años fueron 13, representando un 28.88%, los de 50-60 años fueron 11, representando un 24.44%, los de 60-70 años fueron 6 pacientes, representando un 13.33%, y los mayores de 70 años fueron 3, representando un 6.66%. VER GRAFICA 7.

GRAFICA 7. Grupos de edades de los pacientes trasplantados.



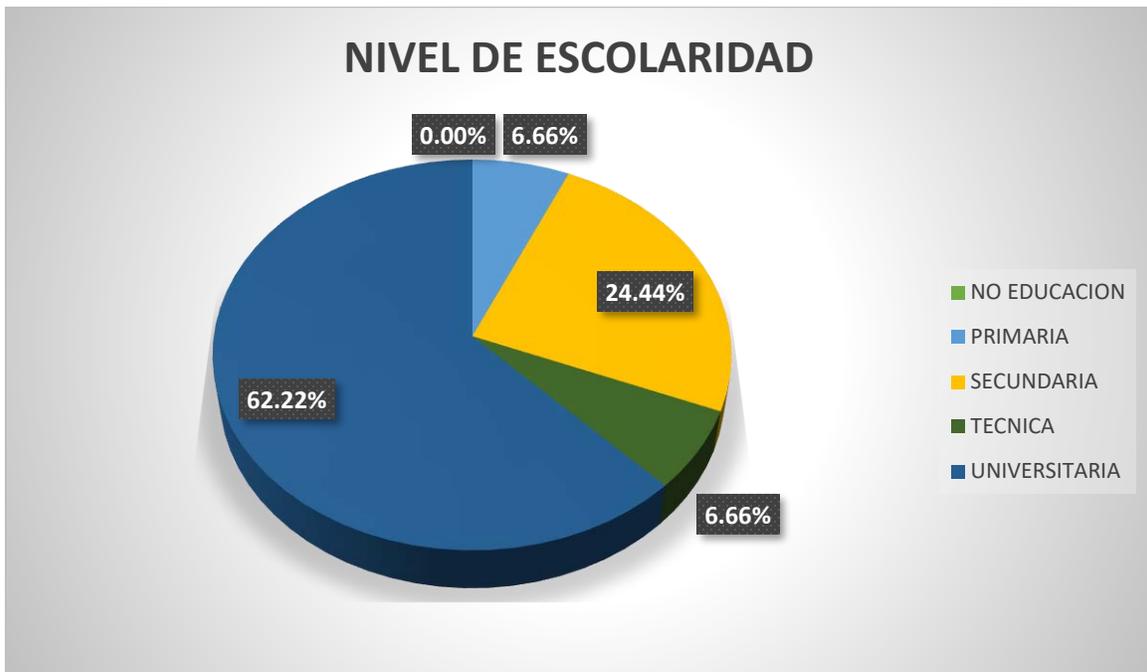
Con respecto al sexo, la mayoría de los pacientes fueron masculinos con 31 pacientes, representando un 68.88%, mientras que las mujeres fueron 14 pacientes, representando un 31.11% de los mismos. VER GRAFICA 8.

GRAFICA 8. SEXO DE LOS PACIENTES TRASPLANTADOS



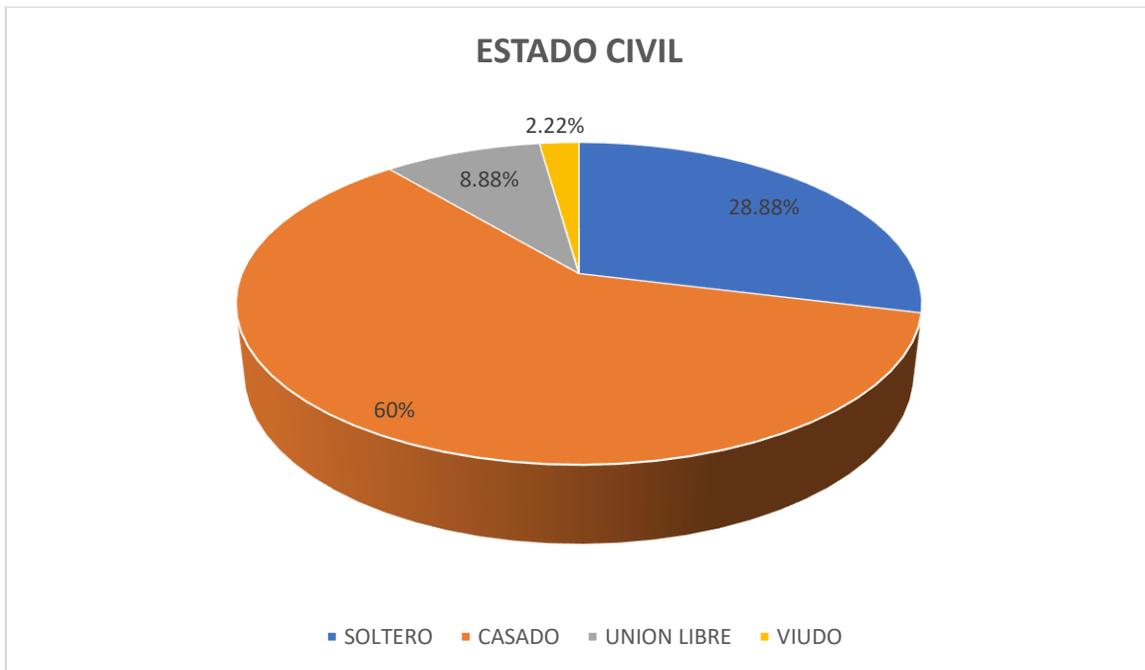
Con respecto a la escolaridad de los pacientes de hemodiálisis, se reportaron 0 pacientes sin ningún tipo de educación para un 0.00%, 3 pacientes con educación primaria para un 6.66%, 11 con educación secundaria para un 24.44%, 3 con educación técnica para un 6.66% y 28 con educación universitaria para un 62.22%. VER GRAFICO 9.

GRAFICO 9. NIVEL DE ESCOLARIDAD



Con respecto a el estado civil de los pacientes de trasplantados, se reportaron 13 pacientes solteros, para un 28.88%, 27 pacientes casados para un 60%, 4 pacientes en unión libre, para un 8.88%, y 1 pacientes viudos para un 2.22%. VER GRAFICO 10.

GRAFICO 10. ESTADO CIVIL DE LOS PACIENTES TRASPLANTADOS.



Con respecto a las ocupaciones de los pacientes de hemodiálisis, las más comunes fueron el estar retirado con 12 pacientes, para un 26.66%, el de comerciante o empleado privado, con 10 pacientes, para un 22.22%, así como las ingenierías y los abogados con 5 pacientes cada uno, para un 11.11%. VER TABLA 1.

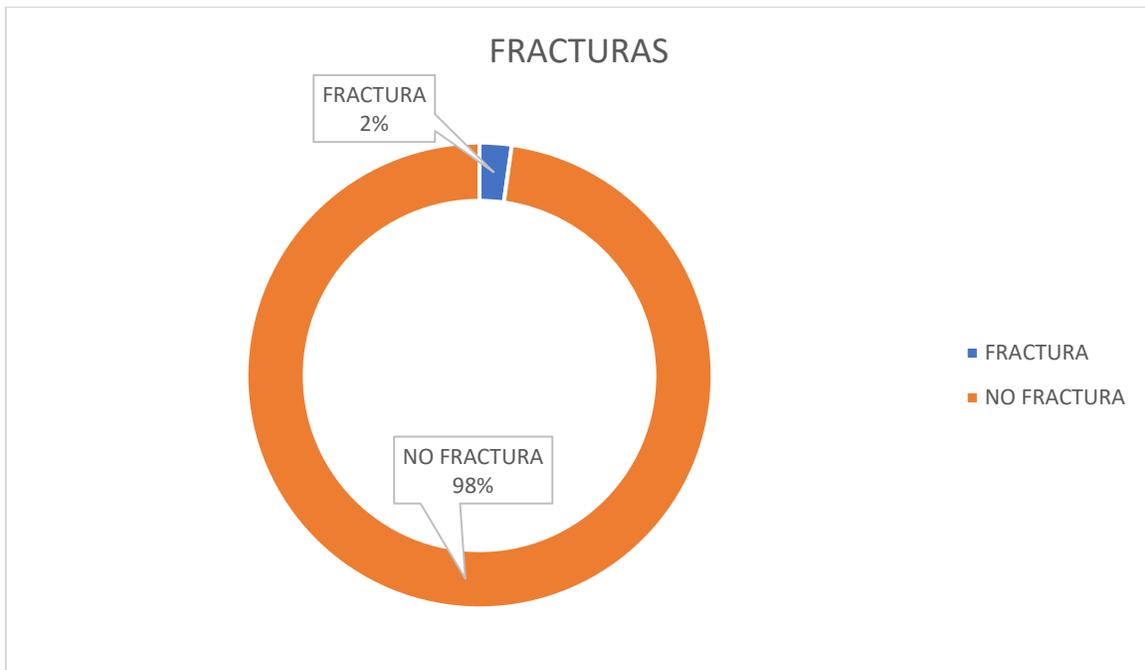
TABLA 1. OCUPACION PACIENTES TRASPLANTADOS		
OCUPACIONES	# DE PACIENTES	%
RETIRADOS	12	26.66
COMERCIANTE O EMPLEADO PRIVADO	10	22.22
INGENIERIAS	5	11.11
ABOGADOS	5	11.11
CONTABLES	3	6.66
RELIGIOSOS	2	4.44
MILITARES	1	2.22
MEDICOS	1	2.22
ELECTRICISTA	1	2.22
MECANICO	1	2.22
GANADERA	1	2.22
PERIODISTA	1	2.22
MUSICO	1	2.22
FARMACEUTICO	1	2.22
TOTAL	45	100%

Con respecto a las comorbilidades de los pacientes trasplantados , dentro de las más comunes fueron la hipertensión arterial sistémica, reportándose en 34 de 45 pacientes, para un 75.55%, diabetes mellitus, presente en 13 pacientes, para un 28.88%, glomerulopatías en 6 de 45 pacientes, para un 13.33%, enfermedad poliquística autosómica dominante (EPAD) en 3 de 45 pacientes, para un 6.66% trasplante renal previo y lupus eritematoso sistémico (LES) en 2 de 45 pacientes, para un 4.44% cada uno, mientras que los accidentes cerebrovasculares (ACV) previo, infarto agudo al miocardio (IAM) previo, la uropatía obstructiva y el cáncer solo se vieron en 1 de cada 45 pacientes, respectivamente, para un 2.22% cada uno. VER TABLA 2.

TABLA 2. COMORBILIDADES DE LOS PACIENTES DE HD.		
COMORBILIDADES	# DE PACIENTES	%
HIPERTENSION ARTERIAL	34	75.55
DIABETES MELLITUS	13	28.88
GLOMERULOPATIAS	6	13.33
EPAD	3	6.66
TRASPLANTE RENAL PREVIO	2	4.44
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	2	4.44
ACV PREVIO	1	2.22
IAM PREVIO	1	2.22
UROPATIA OBSTRUCTIVA	1	2.22
CANCER	1	2.22

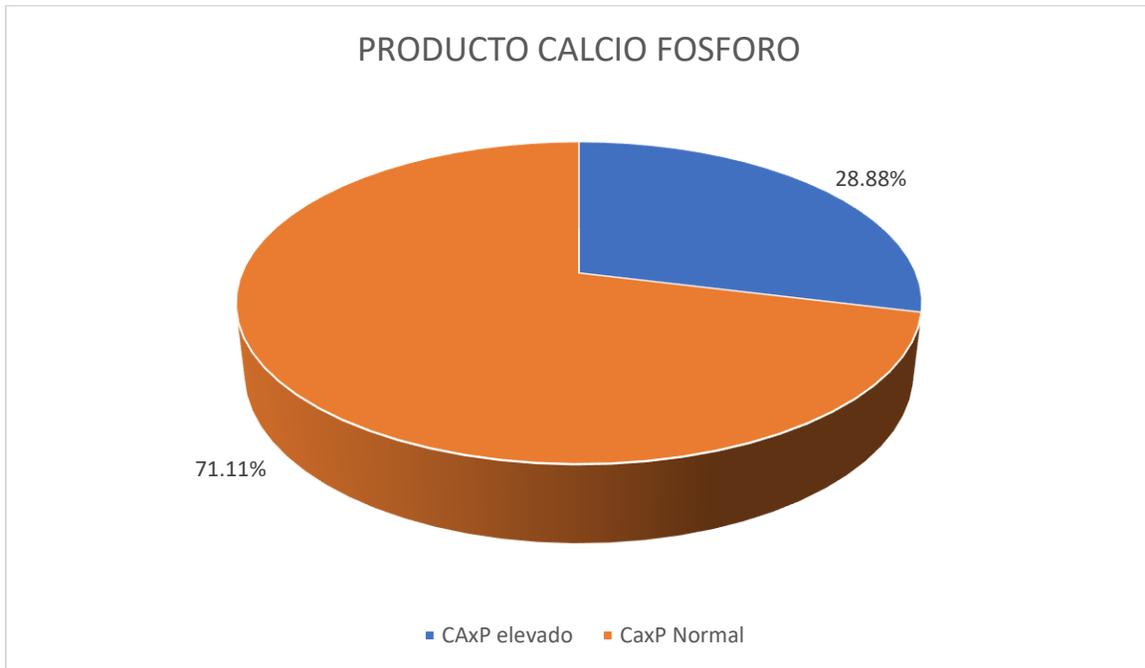
La frecuencia de fracturas en los pacientes trasplantados de CEDIMAT, se presentaron en 1 paciente, para una frecuencia de 2.22% del total de pacientes enrolados, mientras que 97.77% no presentaron fracturas. VER GRAFICO 11.

GRAFICO 11. FRACTURAS EN PACIENTES DE HD.



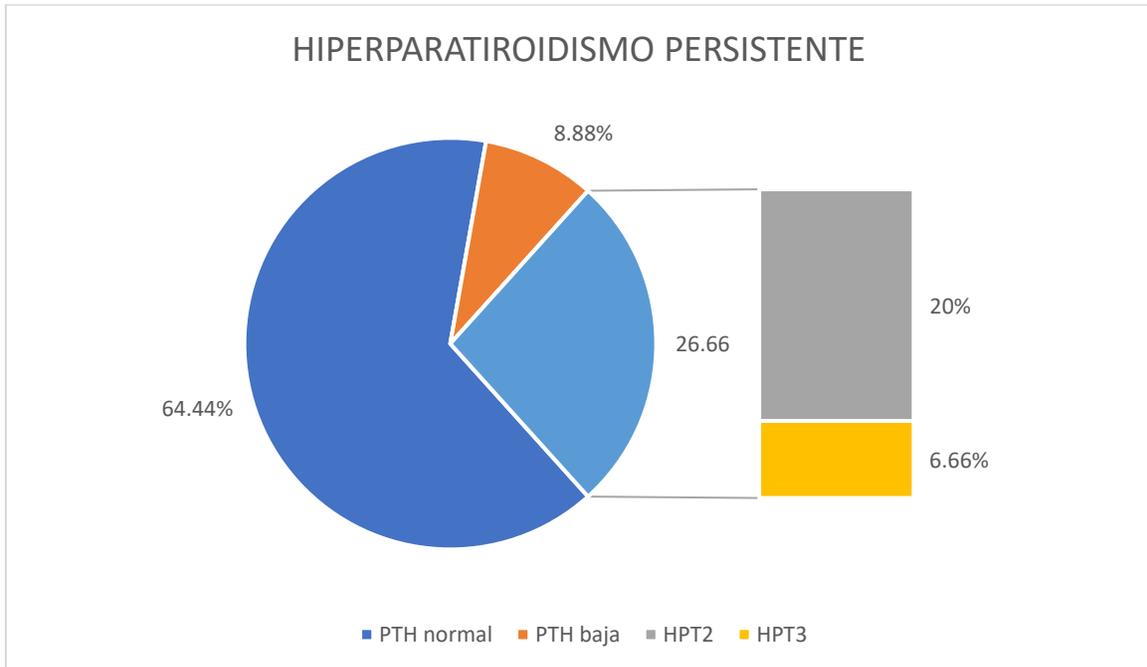
El producto calcio fosforo de los pacientes trasplantados fue el siguiente. Este se reportó elevado (CAxP > de 35 mg²/dl²), en 13 de 45 pacientes enrolados, representando un 28.88%, mientras que se reporto normal en 32 de 45, representado un 71.11%. El CAxP promedio fue de 31 mg²/dl², mientras que el valor máximo fue de 49.62 mg²/dl². VER GRAFICO 12

GRAFICO 12. PRODUCTO CALCIO-FOSFORO EN LOS PACIENTES TRASPLANTADOS DE CEDIMAT



Con respecto al hiperparatiroidismo, se reportó PTH elevada en 12 pacientes (para un 26.66%), los cuales tenían más de 1 año de trasplantados, cumpliendo de esta forma con el diagnóstico de hiperparatiroidismo persistente. De estos 12, 3 pacientes presentaron hipercalcemia concomitante, por lo que se pueden clasificar como hiperparatiroidismo terciario, para un 6.66% mientras que el resto eran clasificados como hiperparatiroidismo secundario, para un 20%. VER GRAFICO 13.

GRAFICO 13. TIPOS DE HIPERPARATIROIDISMO



Sobre los tipos de tratamientos utilizados por los pacientes trasplantados de CEDIMAT, tenemos que solo 1 paciente recibía tratamiento con vitamina D, para un 2.22%, mientras que 44 de 45 pacientes enrolados, no utilizaban ningún tratamiento para su enfermedad mineral ósea luego del trasplante, para un 97.77%. VER TABLA 3.

TABLA 3. TIPOS DE TRATAMIENTO DE ALTERACIONES MINERALES OSEAS DE LOS PACIENTES DE HD.			
TIPOS DE TRATAMIENTOS	DE	# DE PACIENTES	%
NINGUN TRATAMIENTO		44	97.77
QUELANTES CALCICOS	NO	0	0
VITAMINA D		1	2.22
CALCITRIOL		0	0
CALCIMIMENTICOS		0	0
QUELANTES CALCICOS		0	0
PARATIROIDECTOMIA		0	0
ANALOGOS DE VITAMINDA D		0	0

Al analizar la información de la prevalencia de las alteraciones minerales óseas y subclasificar la misma de acuerdo con el tiempo de trasplante, se observaron las siguientes informaciones. Tenemos que la mayoría de pacientes correspondieron al grupo etario de 6 a 10 años, con 20 de 45 pacientes, representando un 44.44%, y los de 1- a 2 años, con 9 de 45 pacientes, para un 20%. Así mismo tenemos a los de 10-15 años con 6 de 45 pacientes, para un 13.33%, los menores de 1 año, con 4 de 45 pacientes para un 8.88%, los de 3 a 5 años, con 4 de 45 pacientes, para un 8.88%, y los mayores de 20 años, con 2 pacientes, para un 4.44%. En menores de 1 año se observó la presencia de hipercalcemia en 75% de los pacientes, hipocalcemia 0%, hiperfosfatemia 0%, hipofosfatemia 0%, hipovitaminosis D en 50%, la enfermedad mineral ósea (EMO) dinámica en 0% y la EMO adinámica en 0% de los pacientes. En el grupo de 1-2 años se observó la presencia de hipercalcemia en 22% de los pacientes, hipocalcemia 0%, hiperfosfatemia 0%, hipofosfatemia 0%, hipovitaminosis D 77%, EMO dinámica en 66.66%, y EMO adinámica en 0% de los pacientes. En el grupo de 3-5 años se observó la presencia de hipercalcemia en 0%, hipocalcemia en 0%,

hiperfosfatemia en 0%, hipofosfatemia en 0%, hipovitaminosis D en 75%, EMO dinámica en 25%, y EMO adinámica en 0% de los pacientes. En el grupo de 6-10 años se observó hipercalcemia en 15%, hipocalcemia en 0%, hiperfosfatemia en 0%, hipofosfatemia en 0%, hipovitaminosis D en 82.35%, EMO dinámica en 20% y EMO adinámica en 10% de los pacientes. En el grupo de 10-15 años se observó hipercalcemia en 33.33%, hipocalcemia en 0%, hiperfosfatemia en 16.66%, hipofosfatemia en 0%, hipovitaminosis D en 83.33%, EMO dinámica en 16.66% y EMO adinámica en 50% de los casos. En el grupo de 15-20 años no se reportaron pacientes. En el grupo mayor de 20 años se observó hipercalcemia en 0%, hipocalcemia en 0%, hiperfosfatemia en 0%, hipofosfatemia en 0%, hipovitaminosis D en 0%, EMO dinámica en 0% y EMO adinámica en 0% de los pacientes. VER TABLA 4.

TABLA 4. PREVALENCIA DE ALTERACIONES MINERALES OSEAS Y TIEMPO DE TRASPLANTE DE LOS PACIENTES DE CEDIMAT JULIO-DICIEMBRE 2020

TMO	TIEMPO DE TRASPLANTE						
	< 1 AÑO	1-2 AÑOS	3-5 AÑOS	6-10 AÑOS	10-15 AÑOS	15-20 AÑOS	>20 AÑOS
NO. DE PACIENTES	4	9	4	20	6	0	2
% del total de pacientes	8.88 %	20%	8.88%	44.44 %	13.33 %	0%	4.44 %
HIPERCALCEMIA	75%	22%	0%	15%	33.33 %	0%	0%
HIPOCALCEMIA	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
HIPERFOSFATEMIA	0%	0%	0%	0%	16.66 %	0%	0%
HIPOFOSFATEMIA	0%	11.11 %	0%	0%	0%	0%	0%
HIPOVITAMINOSIS D	50%	77%	75%	82.35 %	83.33 %	0%	0%
EMO DINAMICA	0%	66.66 %	25%	20%	16.66 %	0%	0%
EMO ADINAMICA	0%	0%	0%	10%	50%	0%	0%

VIII. DISCUSION

En este estudio se observó, en la evaluación del objetivo primario lo siguiente. Dentro de las alteraciones minerales óseas se observó, que, en el perfil del calcio, los pacientes trasplantados de CEDIMAT, presentaron hipercalcemia en 22.22%, hipocalcemia en 0%, y 77.77% normocalcemia. Estos datos son diferentes a los encontrados por Muijrhead et al, donde analizando 1000 pacientes trasplantados en Canadá, reporto una hipercalcemia persistente a 5 años de 12% en la población canadiense estudiada.¹²²

La corrección del calcio usando los niveles de albumina sérica en aquellos casos con menos de 4 gr/dl, se realizó en 19.51%, produciendo un cambio de clasificación de la calcemia en 0% de los casos. Estos resultados son parecidos a los reportados en el estudio de Guijarro et al, donde se reportó la presencia de hipoalbuminemia en 14% a los 4 años, 20% a los 8 años y en 29% a los 12 años luego del trasplante.¹²³ No encontramos estudios sobre hipo o hipercalcemia oculta en pacientes trasplantados, con los cuales comparar.

Sobre los niveles del fosforo se observó, la presencia de hiperfosfatemia en 4.44% de los casos, y la presencia de hipofosfatemia en 4.44%. Estos datos son menores a los obtenidos por Alagoz et al, quien luego de evaluar de forma retrospectiva 176 trasplantes renales reporto la prevalencia de hipofosfatemia en 33% en el primer mes, con descenso hasta 8.6% a los 12 meses y 8.9% a los 10 años luego del trasplante.¹²⁴ Con respecto a la hipofosfatemia difiere a lo expuesto por Marco V, et al, quien ha reportado la incidencia de hipofosfatemia en el primera a; o de trasplante en un 86%.¹²⁵ No hemos encontrado estudios sobre hipofosfatemia en etapas tardías del trasplante.

Acerca de los niveles de vitamina D, esta se pudo realizar en 42 de 45 pacientes, por la no cobertura de esta prueba por el plan básico de salud, y tener un costo de 1500 pesos. SE reporto una deficiencia (<10UI/ml) de 0.00%, insuficiencia (10-30 UI/ml) en 71.42%, suficiencia (30-100 UI/ML) de 28.57% y toxicidad (>100 UI/ml) de 0%. Estos datos son menores a los presentados por Sarno, quien reporto una prevalencia de deficiencia (<10UI/ml) en hasta 30% y de

insuficiencia (10-30 UI/ml) de hasta 81% de los pacientes receptores de trasplante renal.¹²⁶

Sobre los niveles de PTH, esta se registró en 45 de 45 pacientes, reportando un 8.88% de PTH baja (sugestivo de enfermedad mineral ósea adinámica, y un 26.66% con PTH alta, lo cual es sugestivo de enfermedad mineral ósea dinámica e hiperparatiroidismo secundario. Así mismo, vale la pena aclarar que todos los casos de PTH elevada se mostraron en pacientes con más de 1 año de trasplante, por lo que se pueden catalogar como hiperparatiroidismo persistente. Estos datos de hiperparatiroidismo coinciden con lo expuesto por Gabril Giollo Rivelli, quien establece que el hiperparatiroidismo persistente postrasplante puede ocurrir en 20-50% de los receptores de trasplante renal.¹²⁷ No se encontraron para comparar niveles bajos de PTH.

Acerca de los niveles de fosfatasa alcalina, se observó una elevación de esta en 20% de los casos. Estos datos son contrarios a los de Reinhardt¹, quien en 114 pacientes trasplantados reporto un pico de la misma al 5to mes postrasplante y una normalización de esta a los 12 meses luego del trasplante.¹²⁸ Así mismo, estos datos son mayores a los encontrados por Withold, quien reporto niveles de fosfatasa alcalina total elevados en pacientes trasplantados de 17%.¹²⁹

Con respecto a los **objetivos secundarios**, el primero de estos identifique las características sociodemográficas de los pacientes, y se determinó que el 53.32% de los pacientes tienen entre 40 a 60 años, un 68.88% son hombres, un 52.22% son universitarios, un 62.22% son casados y un 73.34% son laboralmente activos. Estos datos coinciden parcialmente con los del estudio de Dweib k, et al, quien reporto que, en 109 pacientes palestinos receptores de trasplante renal, un 79.8% eran hombres, con edad media de 41 años, 32.1% universitarios, 81.7% casados, y con 54.1% laborando activamente.¹³⁰

Acerca de las comorbilidades de los pacientes trasplantados, las más comunes fueron la hipertensión arterial sistémica en un 75.55%, diabetes mellitus, en un 28.88%, glomerulopatías en un 13.33%. Estos datos son diferentes a los encontrados por Kleinstauber quien reporto en 839 pacientes receptores de trasplante renal, que las comorbilidades más frecuentes fueron la cardiopatía

isquémica en 25.3%, seguido de la diabetes con 16.4%, la enfermedad arterial periférica en 11%, y la falla cardiaca en 8%.¹³¹

Con respecto a la frecuencia de fracturas en los pacientes trasplantados de CEDIMAT, se reportó la frecuencia de esta en 2.22% de la población estudiada. Estos datos son menores a los reportados por Evenepoel et al, quien reporto que en 518 trasplantados en Bélgica, se reportó fracturas en 7.3% de estos.¹³²

El producto calcio fosforo de los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT se reportó elevado (CAxP > de 35 mg²/dl²), en 28.88%, de los pacientes estudiados. Estos valores son mayores a los reportados por Egbuna et al, quien estudiando a 422 pacientes receptores de trasplante renal mostro una prevalencia de 20% de CAxP elevado.¹³³

El hiperparatiroidismo persistente, representado en 26.66 % de los pacientes, está compuesto por 20% de pacientes con hiperparatiroidismo secundario y 6.66% de los pacientes con hiperparatiroidismo terciario. Estos datos son superiores a los presentados por Alagoz, quien plantea un hiperparatiroidismo persistente de 9.2% a los y 10.7% a los 10 años. No encontramos estudios donde se porten subclasificación de HPT secundario y HPT terciarios.¹³⁴

Sobre los tipos de tratamientos utilizados por los pacientes trasplantados de CEDIMAT, tenemos que solo 1 paciente recibía tratamiento con vitamina D, para un 2.22%, mientras que 44 de 45 pacientes enrolados, no utilizaban ningún tratamiento para su enfermedad mineral ósea luego del trasplante, para un 97.77%. estos datos son muy diferentes a los encontrados por Malyszko J, et al, quien, al evaluar a 200 pacientes receptores de trasplante renal, reporto uso de análogos de la vitamina D en 28% de los pacientes.¹³⁵

Al analizar la información de la prevalencia de las alteraciones minerales óseas y subclasificar la misma de acuerdo con el tiempo de trasplante, se observaron una mayor prevalencia de hipercalcemia en el grupo menor a 1 año reportándose en un 75%, seguido de un segundo pico en el grupo de 10-15 años con 33%. No se presentaron casos de hipocalcemia. La hiperfosfatemia solo se presentó en el grupo de 10-15 años, reportándose en un 16.66%. la hipofosfatemia solo se observó en el grupo de 1-2 años, reportándose en un 11.11%. La

hipovitaminosis D se observó en todos los grupos, salvo en los mayores de 15 años. Esta fue más frecuente en el grupo de 10-15 años, con una prevalencia en el 83.33% de los casos. La enfermedad mineral ósea dinámica fue más frecuente en el grupo de 1-2 años, con un 66.66% de los casos, con un patrón de reducción en los grupos siguientes (25% a los 5 años y 16.66 a los 10-15 años.) La enfermedad mineral ósea adinámica fue mayor en el grupo de 10'15 años, reportándose en un 50% de los pacientes. Estos datos son muy diferentes a los reportados por en su estudio de los trastornos del perfil mineral ose a largo plazo, quien reporto los siguientes datos. Con respecto a la hipercalcemia, la prevalencia a los 5 años fue de 13.2% y a los 10 años fue de 5.9%. La hipofosfatemia fue de 11.4 % a los 5 años y 8.9% a los 10 años. La prevalencia del hiperparatiroidismo fue de 29.4% al primer año, de 9.2% a los 5 años y de 10.7 %a los 10 años.¹³⁶ Así mismo Sarno G, etl, plantean data similar sobre el hiperparatiroidismo persistente a los 5 años, mostrando una prevalencia de 23%. Importante comparar la data de la vitamina D con lo reportado por Stavroulopoulus et al, quien al evaluar 244 pacientes trasplantados, reporto una deficiencia de 29% al año y de 43% a los 6 años., así como una deficiencia de 56% al ano y de 46% a largo plazo (media 6 años).¹³⁷ Por ultimo vale la pena mostrar la coincidencia del patrón de reducción de EMO dinámica y aumento de EMO adinámica visto en nuestro estudio, lo cual va en contra de lo observado por Bouquegneau quien plantea que a los 6 meses los estudios han mostrado preeminencia de la EMO dinámica, mientras que a los 53 meses se ve un predominio de la EMO adinámica.¹³⁸

IX. CONCLUSIONES

Los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, presentaron mayores prevalencias de hipercalcemia (22.22%) en relación con la referencia bibliográfica encontrada. No encontramos referencias bibliográficas sobre la tasa de hipocalcemia, con que comparar.

Los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, presentaron niveles de hipoalbuminemia de 19.57%, similares a la referencia bibliográfica encontrada. A pesar de esto, esta no modifico la clasificación de la calcemia, previamente establecida.

Los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, presentaron niveles de hipofosfatemia (4.44%) e hiperfosfatemia (4.44%) menores a las referencias bibliográficas encontradas.

Los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, registraron una hipovitaminosis D en 71.42% de los casos, lo cual es levemente menor a la referencia internacional consultada, pero observándose una tendencia progresiva en los diferentes grupos de edad. La hipovitaminosis D fue el trastorno más frecuentemente encontrado dentro de los objetivos primarios fijados.

Los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, presentaron PTH baja (sugestivo de EMO adinámica) en 8.88% de los casos y PTH alta (EMO dinámica) en 26.66%, lo cual coincide con la referencia bibliográfica encontrada. Así mismo, todos los casos de hiperparatiroidismo se presentaron en pacientes con mas de un año de trasplante, por lo que se pueden catalogar como hiperparatiroidismo persistente.

Los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, presentaron niveles de fosfatasa alcalina elevados en 20% de los casos, lo que es mayor a lo reportado en las referencias bibliográficas encontradas.

Los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, se caracterizan por ser la mayoría de 40-60 años, ser hombres, universitarios, casados y laboralmente activos. Las principales comorbilidades encontradas fueron hipertensión, diabetes mellitus, y glomerulopatías.

Los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, mostraron menor frecuencia de fracturas que la encontrada en las referencias bibliográficas.

Los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, tienen un producto calcio fosforo mayor (28.88%) al de la referencia bibliográfica encontrada. Los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, carecen de tratamiento para la CKD-MBD en la mayoría de los casos, en relación a las referencias encontradas y de acuerdo a la prevalencia de los trastornos minerales óseos encontrados en el estudio.

El hiperparatiroidismo persistente, se vio en 26.66% de los casos. de estos un 25% fueron HPT terciarios.

Los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, tienen la mayoría entre 6- 10 años y entre 1-2 años de trasplantados.

Los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, tienen mayor prevalencia de hipercalcemia en menores de 1 año, no tienen hipocalcemia, solo hipercalcemia en 10-15 años, baja prevalencia de hipofosfatemia (solo en 1-2 años), y alto déficit de hipovitaminosis D. Así mismo muestran un patrón de EMO dinámica mayor al inicio y EMO adinámica mayor a medida que progresa el trasplante. Estos datos coinciden parcialmente con las referencias bibliográficas encontradas.

X. RECOMENDACIONES

- Agregar un nuevo segmento en el protocolo de preparación de los nuevos pacientes para trasplante renal, ya que esta entidad está presente en todos los estadios de la enfermedad renal, y debe hacerse hincapié en el manejo de esta previo al trasplante.
- Recomendamos seguir las recomendaciones de la guía KDIGO sobre el metabolismo mineral óseo del 2017, sobre la frecuencia de medición del calcio, fosforo, albumina, fosfatasa alcalina, PTH intacta y vitamina D.
- Crear un protocolo departamental de manejo de la enfermedad mineral ósea en el paciente trasplantado
- Recomendamos tratar de garantizar la cobertura por parte del plan básico de salud de los niveles de 25-hidroxivitamina D total, los cuales actualmente no forman parte del mismo.
- Recomendamos mejorar el acceso a medicamentos de alto costo, como es el caso de los calcimiméticos y análogos del receptor de vitamina D.
- Recomendamos el referimiento temprano (<1 año) de los casos de hiperparatiroidismo persistente, luego de tratamiento previo con calcimiméticos sin obtener respuesta a consulta de cirugía de paratiroides.
- Recomendamos la realización de densitometría ósea en los pacientes trasplantados según las recomendaciones de la guía KDIGO de metabolismo mineral óseo del 2017.

XI. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Sarno G, et al. *Current evidence on vitamin D deficiency and kidney transplant: What's new?. Rev Endocr Metab Disord. [Internet]2017. [consultado el 23 de abril del 2021]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11154-017-9418-z>*
- ² Altman A, et al. Mineral and bone Disease in kidney transplant recipients. *Curr Osteoporos Rep [internet] 2018 [consultado el 4 de abril del 2021]; 16: p703–711. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0490-4>*
- ³ Bouquegneu A, Salam S, Perre Delanaye et al. Bone disease after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol. [Revista en internet] 2016;11:1282–1296.[consultado 2020 junio 27]. Disponible en: doi: <https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/11/7/1282.full.pdf?with-ds=yes>*
- ⁴ Ryan L, Ruane E, Watson A et al. MINERAL BONE DISEASE (MBD) IS THE POST KIDNEY TRANSPLANTATION POPULATION. *Nephrology dialysis Transplantation. [revista en internet]. 2020; 35 (3). [Consultado 2020 junio 27]. Disponible en <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P1733>*
- ⁵ Bouquegneu A, Salam S, Perre Delanaye et al. Bone disease after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol. [Revista en internet] 2016;11:1282–1296.[consultado 2020 junio 27]. Disponible en: doi: <https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/11/7/1282.full.pdf?with-ds=yes>*
- ⁶ Bouquegneu A, Salam S, Perre Delanaye et al. Bone disease after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol. [Revista en internet] 2016;11:1282–1296.[consultado 2020 junio 27]. Disponible en: doi: <https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/11/7/1282.full.pdf?with-ds=yes>*
- ⁷ Rivelli G et al. Safety and Efficacy of a 3-Year Therapy With Cinacalcet in Persistent Hyperparathyroidism After Renal Transplant. *Transplant. Proc. 2020;52(5):1284-1286.*
- ⁸ Stavroulopoulus A, et al. Vitamin D Status in Renal Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.[Internet]. 2020.[consultado el 24 de abril del 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-6143.2007.01978.x>*

-
- ⁹ Malysko et al. Underrecognition and underestimation of disturbances in calcium-phosphate balance in kidney transplant recipients. *Transplantation proceedings*. [revista en internet]. 2018; 50(6): 1790-1793. [Consultado 2020 julio 28]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134518303439>
- ¹⁰ Camarena G y Hurtado M. Niveles de paratohormona en pacientes pre y pos trasplante renal en el hospital general plaza de la salud agosto 2017- enero 2018. Repositorio UNPHU [INTERNET]. [Consultado 2020 Junio 21]. Disponible en: <https://repositorio.unphu.edu.do/bitstream/handle/123456789/924/Niveles%20de%20paratohormona%20en%20pacientes%20pre%20y%20pos%20trasplante%20renal%20en%20el%20Hospital%20General%20Plaza%20de%20la%20Salud%20agosto%202017%20-%20enero%202018.pdf?sequence=1>
- ¹¹ Damasiewicz M, Rebeling P. Management of mineral and bone disorders in renal transplant recipients. *Nephrology* [revista en internet]. 2017; 22(2): 65–69 [Consultado 2020 Junio 27]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/nep.13028>
- ¹² Morris P, Knechtle S. *Kidney Transplantation: Principles and practice*. 7th. China: Elsevier; 2014.
- ¹³ Moe S et al. Chronic Kidney Disease– Mineral Bone Disorder. En: Skorecki et al. *Brenner and rector's the kidneys*. 5^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.p1822-1852.
- ¹⁴ Danovicht G, et al. *Handbookd of kidney Transplantation*.6th. china: wolters Kluwer;2017
- ¹⁵ Martin K, Floege J, Ketteler M. Bone and mineral metabolism in chronic kidney disease. En: Johnson R. *Comprehensive clinical nephrology*. 5^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. P975-999.
- ¹⁶ Altman A, et al. Mineral and bone Disease in kidney transplant recipients. *Curr Osteoporos Rep* [internet] 2018 [consultado el 4 de abril del 2021]; 16: p703–711. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0490-4>
- ¹⁷ Bouquegneau A, et al. Bone disease after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet] 2016 [Consultado el 3 e febrero 2021];11:p1282–1296. Disponible en: <https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/11/7/1282.full.pdf?with-ds=yes>

¹⁸ Fish R, Cunningham J. Chronic Kidney Disease: Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). En : Haber M. Practical Nephrology.1ed. London: Springer-Verlag London; 2014. p.581-587.

¹⁹ Moe S et al. Chronic Kidney Disease– Mineral Bone Disorder. En: Skorecki et al. Brenner and rector's the kidneys. 5ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.p1822-1852.

²⁰ Drüeke t, Massy Z. Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016; 89. p289-302

²¹ Cohen M, Funck T, Urena P. Bone fragility in patients with chronic kidney disease. *Endocr. Connect* [internet].2020 [consultado 10 de octubre 2020]; 9(4): p93-101. Disponible en: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/9/4/EC-20-0039.xml>

²² Hadian B, Zafarmohtashami A, Hasanvand A. Assessment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder in hemodialysis patients according to biomarkers value. *J parathyroid dis.*[Internet].2020 [Consultado el 10 de octubre 2020];8(1):e05. Disponible en: <http://www.jparathyroid.com/Article/jpd-2129>

²³ Evenepoel, P et al. *Update on the role of bone biopsy in the management of patients with CKD–MBD.* *J Nephrol*[Internet]. 2017[consultado el 10 de octubre del 2020];30(5):p 645–652. Disponible en: doi:10.1007/s40620-017-0424-8

²⁴ Sprague S et al. Renal osteodystrophy. En: Lerma E et al. *Nephrology secrets.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. P148-155.

²⁵ López M, et al. Alteraciones del metabolismo óseo mineral en la enfermedad renal crónica del paciente trasplantado renal. *Nefrología* [Internet]. 2009. [Consultado el 25 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-alteraciones-del-metabolismo-oseo-mineral-articulo-X0211699509004524>

²⁶ KDIGO WORKING GROUP. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease- mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements.* 2017; 7(1): p1–59.

²⁷ Martin K, Floege J, Ketteler M. Bone and mineral metabolism in chronic kidney disease. En: Johnson R. *Comprehensive clinical nephrology*. 5^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. P975-999.

²⁸ Milkus T, A et al. Bone mineral density changes within six months of renal transplantation. *Transplantation* [Internet] 2003[consultado el 3 de febrero 2021]; 75(1): p49-54. Disponible en: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2003/01150/Bone_mineral_density_changes_within_six_months_of.9.aspx

²⁹ Altman A, et al. Mineral and bone Disease in kidney transplant recipients. *Curr Osteoporos Rep* [internet] 2018 [consultado el 4 de abril del 2021]; 16: p703–711. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0490-4>

³⁰ **Bouquegneau A, et al. Bone disease after kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol [Internet] 2016 [Consultado el 3 e febrero 2021];11:p1282–1296. Disponible en: <https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/11/7/1282.full.pdf?with-ds=yes>**

³¹ Hruska, K. A., Sugatani, T. *Bone* [Internet]. 2017 [Consultado el 10 de octubre 2020]; 100: p80-86. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S8756328217300236>

³² Rroji, M.; Figurek, A.; Spasovski, G. Should We Consider the Cardiovascular System While Evaluating CKD-MBD? *Toxins* [Internet]. 2020 [consultado el 10 de octubre 2020]; 12(4), p140. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6651/12/3/140>

³³ Choudhary R et al. Prevalence of Mineral Bone Disease in Chronic Kidney Disease Patients using Biochemical Markers. *Journal of Clinical & Diagnostic Research* [Internet]. 2020 [Consultado el 10 de octubre 2020]; 14 (8), P1-5.

Disponible en:
<https://web.b.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&auth type=crawler&jrnl=0973709X&AN=145181353&h=UaYUfC9o8iE2tGXTIfycP7KfxM eg5PkjLXsyeQlDOIcnPwmlJsKbAo9RYkhN931kisXicpy5bxTk9gEw1jvA%3d%3 d&crl=c&resultNs=AdminWebAuth&resultLocal=ErrCrINotAuth&crlhashurl=login.a spx%3fdirect%3dtrue%26profile%3dehost%26scope%3dsite%26auth type%3dcra wler%26jrnl%3d0973709X%26AN%3d145181353>

³⁴ López M, *et al.* Alteraciones del metabolismo óseo mineral en la enfermedad renal crónica del paciente trasplantado renal. Nefrología [Internet]. 2009. [Consultado el 25 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-alteraciones-del-metabolismo-oseo-mineral-articulo-X0211699509004524>

³⁵ Cohen M, Funck T, Urena P. Bone fragility in patients with chronic kidney disease. *Endocr. Connect* [internet]. 2020 [consultado 10 de octubre 2020]; 9(4): p93-101. Disponible en: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/9/4/EC-20-0039.xml>

³⁶ 17- Luo L, Chen Q. Effect of CKD–MBD phenotype on health-related quality of life in patients receiving maintenance hemodialysis: A cross-sectional study. *J INT MED RES*. [INTERNET]; 2020; [consultado 2020 junio29]. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0300060519895844>

³⁷ Moraes C. Renal osteodystrophy and clinical outcomes: data from the Brazilian Registry of Bone Biopsies – REBRABO. *Braz. J. Nephrol* [intenet]; 2020; [Consultado 10 de octubre 2020]; 42(2): Disponible en : https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002020005002101&script=sci_arttext

³⁸ Hadian B, Zafarmohtashami A, Hasanvand A. Assessment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder in hemodialysis patients according to

biomarkers value. *J parathyroid dis.*[Internet].2020 [Consultado el 10 de octubre 2020];8(1):e05. Disponible en: <http://www.jparathyroid.com/Article/jpd-2129>

³⁹ Hruska, K. A., Sugatani, T., Agapova, O. *The chronic kidney disease — Mineral bone disorder (CKD-MBD): Advances in pathophysiology. Bone*[Internet].2017[Consultado el 10 de octubre 2020];100: p80-86. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S8756328217300236>

⁴⁰ Custódio M. CKD-MBD in Brazil: the gap between reality and the recommended guidelines. *Braz. J. Nephrol* [internet]; 2018; [Consultado 10 de octubre 2020]; 40(1): p4-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-jbn-201800010003>

⁴¹ Altman A, et al. Mineral and bone Disease in kidney transplant recipients. *Curr Osteoporos Rep* [internet] 2018 [consultado el 4 de abril del 2021]; 16: p703–711. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0490-4>

⁴² Bouquegneau A, et al. Bone disease after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet] 2016 [Consultado el 3 e febrero 2021];11:p1282–1296. Disponible en: <https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/11/7/1282.full.pdf?with-ds=yes>

⁴³ Garcia-Padilla, P, Quijano, J, Navarro, K.. *Behavior of Bone Mineral Metabolism in Renal Posttransplantation Patients with Severe Hyperparathyroidism. Transplant. Proc.*.2020; 52:p1143-1146

⁴⁴ López M, et al. Alteraciones del metabolismo óseo mineral en la enfermedad renal crónica del paciente trasplantado renal. *Nefrología* [Internet]. 2009. [Consultado el 25 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-alteraciones-del-metabolismo-oseo-mineral-articulo-X0211699509004524>

⁴⁵ Bouquegneau A, et al. Bone disease after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet] 2016 [Consultado el 3 e febrero 2021];11:p1282–1296.

Disponible en:
<https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/11/7/1282.full.pdf?with-ds=yes>

⁴⁶ Altman A, et al. Mineral and bone Disease in kidney transplant recipients. *Curr Osteoporos Rep* [internet] 2018 [consultado el 4 de abril del 2021]; 16: p703–711. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0490-4>

⁴⁷ Bouquegneau A, et al. Bone disease after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet] 2016 [Consultado el 3 e febrero 2021];11:p1282–1296. Disponible en:
<https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/11/7/1282.full.pdf?with-ds=yes>

⁴⁸ Bouquegneau A, et al. Bone disease after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet] 2016 [Consultado el 3 e febrero 2021];11:p1282–1296. Disponible en:
<https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/11/7/1282.full.pdf?with-ds=yes>

⁴⁹ López M, et al. Alteraciones del metabolismo óseo mineral en la enfermedad renal crónica del paciente trasplantado renal. *Nefrología* [Internet]. 2009. [Consultado el 25 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-alteraciones-del-metabolismo-oseo-mineral-articulo-X0211699509004524>

⁵⁰ Garcia-Padilla, P, Quijano, J, Navarro, K.. *Behavior of Bone Mineral Metabolism in Renal Posttransplantation Patients with Severe Hyperparathyroidism. Transplant. Proc.*2020; 52:p1143-1146

⁵¹ López M, et al. Alteraciones del metabolismo óseo mineral en la enfermedad renal crónica del paciente trasplantado renal. *Nefrología* [Internet]. 2009. [Consultado el 25 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-alteraciones-del-metabolismo-oseo-mineral-articulo-X0211699509004524>

⁵² Bouquegneau A, et al. Bone disease after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet] 2016 [Consultado el 3 e febrero 2021];11:p1282–1296.

Disponibile

en:

<https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/11/7/1282.full.pdf?with-ds=yes>

⁵³ Martin K, Floege J, Ketteler M. Bone and mineral metabolism in chronic kidney disease. En: Johnson R. *Comprehensive clinical nephrology*. 5^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. P975-999.

⁵⁴ Moe S et al. Chronic Kidney Disease– Mineral Bone Disorder. En: Skorecki et al. *Brenner and rector's the kidneys*. 5^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.p1822-1852.

⁵⁵ Elvira o et al. Mineral and Bone Disorder in Chronic Kidney Disease Elvira. En: Coffman T et al. *Schrier's diseases of the kidney*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & wilkins; 2013. P2257-2272.

⁵⁶ Moe S et al. Chronic Kidney Disease– Mineral Bone Disorder. En: Skorecki et al. *Brenner and rector's the kidneys*. 5^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.p1822-1852.

⁵⁷ Elvira o et al. Mineral and Bone Disorder in Chronic Kidney Disease Elvira. En: Coffman T et al. *Schrier's diseases of the kidney*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & wilkins; 2013. P2257-2272.

⁵⁸ Bouquegneu A, Salam S, Perre Delanaye et al. Bone disease after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. [Revista en internet] 2016;11:1282–1296.[consultado 2020 junio 27]. Disponible en: doi: <https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/11/7/1282.full.pdf?with-ds=yes>

⁵⁹ Altman A, et al. Mineral and bone Disease in kidney transplant recipients. *Curr Osteoporos Rep* [internet] 2018 [consultado el 4 de abril del 2021]; 16: p703–711. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0490-4>

⁶⁰ Bouquegneau A, et al. Bone disease after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet] 2016 [Consultado el 3 e febrero 2021];11:p1282–1296.

Disponible

en:

<https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/11/7/1282.full.pdf?with-ds=yes>

⁶¹ Fish R, Cunningham J. Chronic Kidney Disease: Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). En : Haber M. Practical Nephrology.1ed. London: Springer-Verlag London; 2014. p.581-587.

⁶² Olmos G, et al. Hyperphosphatemia induces senescence in human endothelial cells by increasing endothelin-1 production. *Aging cell*. 2017;16 p1300-1312

⁶³ Rroji, M.; Figurek, A.; Spasovski, G. Should We Consider the Cardiovascular System While Evaluating CKD-MBD? *Toxins [Internet]*. 2020 [consultado el 10 de octubre 2020; 12(4), p140. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6651/12/3/140>

⁶⁴ Elvira o et al. Mineral and Bone Disorder in Chronic Kidney Disease Elvira. En: Coffman T et al. Schrier's diseases of the kidney. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & wilkins; 2013. P2257-2272.

⁶⁵ Altman A, et al. Mineral and bone Disease in kidney transplant recipients. *Curr Osteoporos Rep* [internet] 2018 [consultado el 4 de abril del 2021]; 16: p703–711. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0490-4>

⁶⁶ Bouquegneau A, et al. Bone disease after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol [Internet]* 2016 [Consultado el 3 e febrero 2021];11:p1282–1296. Disponible en: <https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/11/7/1282.full.pdf?with-ds=yes>

⁶⁷ Altman A, et al. Mineral and bone Disease in kidney transplant recipients. *Curr Osteoporos Rep* [internet] 2018 [consultado el 4 de abril del 2021]; 16: p703–711. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0490-4>

⁶⁸ Martin K, Floege J, Ketteler M. Bone and mineral metabolism in chronic kidney disease. En: Johnson R. Comprehensive clinical nephrology. 5^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. P975-999.

⁶⁹ Elvira o et al. Mineral and Bone Disorder in Chronic Kidney Disease Elvira. En: Coffman T et al. Schrier's diseases of the kidney. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & wilkins; 2013. P2257-2272

⁷⁰ Bouquegneau A, et al. Bone disease after kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol [Internet] 2016 [Consultado el 3 e febrero 2021];11:p1282–1296. Disponible en: <https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/11/7/1282.full.pdf?with-ds=yes>

⁷¹ **Sarno G, et al. *Current evidence on vitamin D deficiency and kidney transplant: What's new?. Rev Endocr Metab Disord. [Internet]2017. [consultado el 23 de abril del 2021]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11154-017-9418-z>***

⁷² Moe S et al. Chronic Kidney Disease– Mineral Bone Disorder. En: Skorecki et al. Brenner and rector's the kidneys. 5^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.p1822-1852.

⁷³ Hawley C, Holt S. Parathyroid hormone targets in chronic kidney disease and managing severe hyperparathyroidism. Nephrology [Internet] 2017[consultado el 17 de octubre 2020];22(2): p47-50. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/nep.13029>

⁷⁴ Moe S et al. Chronic Kidney Disease– Mineral Bone Disorder. En: Skorecki et al. Brenner and rector's the kidneys. 5^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.p1822-1852.

⁷⁵ Martin K, Floege J, Ketteler M. Bone and mineral metabolism in chronic kidney disease. En: Johnson R. Comprehensive clinical nephrology. 5^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. P975-999.

⁷⁶ Beto J et al. Overview of the 2017 KDIGO CKD-MBD Update: Practice Implications for Adult Hemodialysis Patients. J. Ren. Nutr..2019; 29(1): 2-15.

⁷⁷ Elvira o et al. Mineral and Bone Disorder in Chronic Kidney Disease Elvira. En: Coffman T et al. Schrier's diseases of the kidney. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & wilkins; 2013. P2257-2272.

⁷⁸ Garcia-Padilla, P, Quijano, J, Navarro, K.. *Behavior of Bone Mineral Metabolism in Renal Posttransplantation Patients with Severe Hyperparathyroidism. Transplant. Proc..2020; 52:p1143-1146*

⁷⁹ Rroji, M.; Figurek, A.; Spasovski, G. Should We Consider the Cardiovascular System While Evaluating CKD-MBD? *Toxins [Internet].* 2020 [consultado el 10 de octubre 2020; 12(4), p140. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6651/12/3/140>

⁸⁰ Martin K, Floege J, Ketteler M. Bone and mineral metabolism in chronic kidney disease. En: Johnson R. Comprehensive clinical nephrology. 5^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. P975-999.

⁸¹ Elvira o et al. Mineral and Bone Disorder in Chronic Kidney Disease Elvira. En: Coffman T et al. Schrier's diseases of the kidney. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & wilkins; 2013. P2257-2272.

⁸² Custódio M. CKD-MBD in Brazil: the gap between reality and the recommended guidelines. Braz. J. Nephrol [intenet]; 2018; [Consultado 10 de octubre 2020]; 40(1): p4-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-jbn-201800010003>

⁸³ Hawley C, Holt S. Parathyroid hormone targets in chronic kidney disease and managing severe hyperparathyroidism. *Nephrology* [Internet] 2017[consultado el 17 de octubre 2020];22(2): p47-50. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/nep.13029>

⁸⁴ Lou I, Foley D, Odorico SK, et al. How Well Does Renal Transplantation Cure Hyperparathyroidism?. *Ann Surg.* [Internet] 2015 [consultado el 10 de abril del 2021] ;262(4):653-659. Disponible en: doi:10.1097/SLA.0000000000001431

⁸⁵ Rivelli G et al. Safety and Efficacy of a 3-Year Therapy With Cinacalcet in Persistent Hyperparathyroidism After Renal Transplant. *Transplant. Proc.* 2020;52(5):1284-1286.

⁸⁶ Sanint Valentina, Restrepo César Augusto, Chala Andrés Ignacio. Experiencia con paratiroidectomía quirúrgica en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo terciario. *Acta Med Colomb* [Internet]. 2018 Sep [cited 2020 Oct 25] ; 43(3): 136-141. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482018000300136&lng=en.

⁸⁷ Altman A, et al. Mineral and bone Disease in kidney transplant recipients. *Curr Osteoporos Rep* [internet] 2018 [consultado el 4 de abril del 2021]; 16: p703–711. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0490-4>

⁸⁸ Balcazar L, et al. Hiperparatiroidismo terciario como presentación de enfermedad ósea metabólica en Trasplante Renal: Un reto diagnóstico-terapéutico. Presentación de un caso clínico. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2021;41(1):72-78.

⁸⁹ Bouquegneau A, et al. Bone disease after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet] 2016 [Consultado el 3 e febrero 2021];11:p1282–1296.

Disponible en:
<https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/11/7/1282.full.pdf?with-ds=yes>

⁹⁰ Bouquegneau A, et al. Bone disease after kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol [Internet] 2016 [Consultado el 3 e febrero 2021];11:p1282–1296. Disponible en:
<https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/11/7/1282.full.pdf?with-ds=yes>

⁹¹ Roodnat, J, et al. High Pretransplant Parathyroid Hormone Levels Increase the Risk for Graft Failure after Renal Transplantation. Transplantation [Internet] 2006 [consultado el 10 de abril del 2021]; 82(3): p 362-367. Disponible en: doi: 10.1097/01.tp.0000228923.75739.88

⁹² Bouquegneau A, et al. Bone disease after kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol [Internet] 2016 [Consultado el 3 e febrero 2021];11:p1282–1296. Disponible en:
<https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/11/7/1282.full.pdf?with-ds=yes>

⁹³ Garcia-Padilla, P, Quijano, J, Navarro, K.. *Behavior of Bone Mineral Metabolism in Renal Posttransplantation Patients with Severe Hyperparathyroidism. Transplant. Proc..2020; 52:p1143-1146*

⁹⁴ Hartmut H, et al. Differences in Bone Quality in Low- and High-Turnover Renal Osteodystrophy. JASN[Internet].2012.[consultado el 31 de octubre 2020];23(3):p525-532. Disponible en: DOI: 10.1681/ASN.2010121253

⁹⁵ Moe S et al. Chronic Kidney Disease– Mineral Bone Disorder. En: Skorecki et al. Brenner and rector's the kidneys. 5^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.p1822-1852.

⁹⁶ Martin K, Floege J, Ketteler M. Bone and mineral metabolism in chronic kidney disease. En: Johnson R. *Comprehensive clinical nephrology*. 5^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. P975-999.

⁹⁷ Hawley C, Holt S. Parathyroid hormone targets in chronic kidney disease and managing severe hyperparathyroidism. *Nephrology* [Internet] 2017[consultado el 17 de octubre 2020];22(2): p47-50. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/nep.13029>

⁹⁸ Martin K, Floege J, Ketteler M. Bone and mineral metabolism in chronic kidney disease. En: Johnson R. *Comprehensive clinical nephrology*. 5^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. P975-999.

⁹⁹ Altman A, et al. Mineral and bone Disease in kidney transplant recipients. *Curr Osteoporos Rep* [internet] 2018 [consultado el 4 de abril del 2021]; 16: p703–711. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0490-4>

¹⁰⁰ Altman A, et al. Mineral and bone Disease in kidney transplant recipients. *Curr Osteoporos Rep* [internet] 2018 [consultado el 4 de abril del 2021]; 16: p703–711. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0490-4>

¹⁰¹ Evenepoel, P et al. *Update on the role of bone biopsy in the management of patients with CKD–MBD*. *J Nephrol*[Internet]. 2017[consultado el 10 de octubre del 2020];30(5):p 645–652. Disponible en: doi:10.1007/s40620-017-0424-8

¹⁰² Haris A et al. Reversal of adynamic bone disease by lowering of dialysate calcium. *Kid Int*.[Internet]. 2006.[consultado el 1 de noviembre del 2020]; 70(5): p931–937. Disponible en: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)52036-X/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)52036-X/fulltext)

¹⁰³ Hawley C, Holt S. Parathyroid hormone targets in chronic kidney disease and managing severe hyperparathyroidism. Nephrology [Internet] 2017[consultado el 17 de octubre 2020];22(2): p47-50. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/nep.13029>

¹⁰⁴ Hawley C, Holt S. Parathyroid hormone targets in chronic kidney disease and managing severe hyperparathyroidism. Nephrology [Internet] 2017[consultado el 17 de octubre 2020];22(2): p47-50. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/nep.13029>

¹⁰⁵ KDIGO WORKING GROUP. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease- mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney International Supplements. 2017; 7(1): p1–59

¹⁰⁶ KDIGO WORKING GROUP. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease- mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney International Supplements. 2017; 7(1): p1–59

¹⁰⁷ Bouquegneau A, et al. Bone disease after kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol [Internet] 2016 [Consultado el 3 e febrero 2021];11:p1282–1296. Disponible en: <https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/11/7/1282.full.pdf?with-ds=yes>

¹⁰⁸ Moe S et al. Chronic Kidney Disease– Mineral Bone Disorder. En: Skorecki et al. Brenner and rector’s the kidneys. 5ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.p1822-1852.

¹⁰⁹ Cohen M, Funck T, Urena P. Bone fragility in patients with chronic kidney disease. Endocr. Connect [internet].2020 [consultado 10 de octubre 2020]; 9(4): p93-101. Disponible en: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/9/4/EC-20-0039.xml>

¹¹⁰ Bouquegneau A, et al. Bone disease after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet] 2016 [Consultado el 3 e febrero 2021];11:p1282–1296. Disponible en: <https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/11/7/1282.full.pdf?with-ds=yes>

¹¹¹ Altman A, et al. Mineral and bone Disease in kidney transplant recipients. *Curr Osteoporos Rep* [internet] 2018 [consultado el 4 de abril del 2021]; 16: p703–711. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0490-4>

¹¹² Fernández E, et al. Calcinosis tumoral y calcificaciones vasculares en el trasplantado renal. *Nefrología*. 1998;28(2): 77-82.

¹¹³ Fish R, Cunningham J. Chronic Kidney Disease: Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). En: Haber M. *Practical Nephrology*. 1ed. London: Springer-Verlag London; 2014. p.581-587.

¹¹⁴ Fernández E, et al. Calcinosis tumoral y calcificaciones vasculares en el trasplantado renal. *Nefrología*. 1998;28(2): 77-82.

¹¹⁵ Evenepoel, P et al. *Update on the role of bone biopsy in the management of patients with CKD–MBD. J Nephrol*[Internet]. 2017[consultado el 10 de octubre del 2020];30(5):p 645–652. Disponible en: doi:10.1007/s40620-017-0424-8

¹¹⁶ Elvira o et al. Mineral and Bone Disorder in Chronic Kidney Disease Elvira. En: Coffman T et al. *Schrier's diseases of the kidney*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & wilkins; 2013. P2257-2272.

¹¹⁷ Evenepoel, P et al. *Update on the role of bone biopsy in the management of patients with CKD–MBD. J Nephrol*[Internet]. 2017[consultado el 10 de octubre del 2020];30(5):p 645–652. Disponible en: doi:10.1007/s40620-017-0424-8

¹¹⁸ Bouquegneau A, et al. Bone disease after kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol [Internet] 2016 [Consultado el 3 e febrero 2021];11:p1282–1296. Disponible en: <https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/11/7/1282.full.pdf?with-ds=yes>

¹¹⁹ Hawley C, Holt S. Parathyroid hormone targets in chronic kidney disease and managing severe hyperparathyroidism. Nephrology [Internet] 2017[consultado el 17 de octubre 2020];22(2): p47-50. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/nep.13029>

¹²⁰ Garcia-Padilla, P, Quijano, J, Navarro, K.. *Behavior of Bone Mineral Metabolism in Renal Posttransplantation Patients with Severe Hyperparathyroidism. Transplant. Proc..2020; 52:p1143-1146*

¹²¹ Lou I, Foley D, Odorico SK, et al. How Well Does Renal Transplantation Cure Hyperparathyroidism?. *Ann Surg.* [Internet] 2015 [consultado el 10 de abril del 2021] ;262(4):653-659. Disponible en: doi:10.1097/SLA.0000000000001431

¹²² Muirhead, N, et al. Hypercalcemia in renal transplant patients: prevalence and management in Canadian transplant practice. Clin Transplant. 2014; 28(2): 161–165.

¹²³ Guijarro, et al. Serum albumin and mortality after renal transplantation. Am. J. Kidney Dis. [Internet].1996. [consultado el 22 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0272638696900384>

¹²⁴ Alagoz S, Trabulus S. Long-Term Evaluation of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation. Transplant. Proc. [internet]. 2019. [consultado el 23 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134518314933?via%3Dihub>

¹²⁵ Marco V, et al. Post-Transplant Hypophosphatemia and the Risk of Death-Censored Graft Failure and Mortality after Kidney Transplantation. Clin j.Am. Soc Nephrol. [Internet] 2017. [Consultado el 23 de abril del 2021]. Disponible en: https://cjasn.asnjournals.org/content/12/8/1301?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=Clin_J_Am_Soc_Nephrol_TrendMD_0&WT.MC_ID=TMDO

¹²⁶ Sarno G, et al. Current evidence on vitamin D deficiency and kidney transplant: What's new?. Rev Endocr Metab Disord. [Internet]2017. [consultado el 23 de abril del 2021]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11154-017-9418-z>

¹²⁷ Rivelli G et al. Safety and Efficacy of a 3-Year Therapy With Cinacalcet in Persistent Hyperparathyroidism After Renal Transplant. Transplant. Proc. 2020;52(5):1284-1286.

¹²⁸ Reinhardt W et al. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. Nephrol. Dial. Transplant. [internet]. 1998. [consultado el 23 de abril del 2021]. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article/13/2/436/1808282?login=true>

¹²⁹ Withold W, et al. Monitoring of osteoblast activity with an immunoradiometric assay for determination of bone alkaline phosphatase mass concentration in patients receiving renal transplants. Clin. Chim. acta [Internet]. 1994. [consultado el 23 de abril del 2021]. Disponible en:

¹³⁰ Dweib k, et al. Quality of life for kidney transplant palestinian patients. Saudi J Kidney Dis Transpl. [internet].2020 [consultado el 24 de abril del 2021]. Disponible en:<https://www.sjkdt.org/article.asp?issn=13192442;year=2020;volume=31;issue=2;spage=473;epage=481;aulast=Dweib>

¹³¹ Kleinstauber A, et al. Impact of Pre-existing Comorbidities on Long-term Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *Transplant. Proc.* [internet] 2018. [consultado el 24 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134518310364>

¹³² Evenepoel P et al. Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. *kidney int.* 2019;95:1461-1470.

¹³³ Egbuna o, et al. Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clin Transplant.* 2007; 21: 558–566.

¹³⁴ Alagoz S, Trabulus S. Long-Term Evaluation of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation. *Transplant. Proc.* [internet]. 2019. [consultado el 23 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134518314933?via%3Dihub>

¹³⁵ Malyszko J, et al. Underrecognition and Underestimation of Disturbances in Calcium-Phosphate Balance in Kidney Transplant Recipients. [internet]. *Transplant. Proc.* 2018. [consultado el 23 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134518303439>

¹³⁶ Alagoz S, Trabulus S. Long-Term Evaluation of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation. *Transplant. Proc.* [internet]. 2019. [consultado el 23 de abril del 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134518314933?via%3Dihub>

¹³⁷ Stavroulopoulos A, et al. Vitamin D Status in Renal Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.*[Internet]. 2020.[consultado el 24 de abril del 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-6143.2007.01978.x>

¹³⁸ Bouquegneau A, et al. Bone disease after kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol [Internet] 2016 [Consultado el 3 e febrero 2021];11:p1282–1296. Disponible en: <https://cjasn.asnjournals.org/content/clinjasn/11/7/1282.full.pdf?with-ds=yes>

XII. ANEXOS

XII.1. Cronograma

VARIABLES	TIEMPO	2020-2021
Selección del tema	2020	JUNIO
Búsqueda de referencias		
Elaboración del anteproyecto		
Sometimiento y aprobación		
Ejecución de las encuestas		JULIO-DICIEMBRE
Tabulación y análisis de la información	2021	ENERO
Redacción del informe		FEBRERO
Revisión del informe		MARZO
Encuadernación		ABRIL
Presentación		MAYO

XII.2. Consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE INVESTIGACION EN SALUD

INVESTIGADOR PRINCIPAL= DR. JOSE ERNESTO SEGURA GUABA

NOMBRE DEL ESTUDIO= PREVALENCIA DE ALTERACIONES DEL PERFIL MINERAL OSEO EN LOS PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL DE CEDIMAT EN EL PERÍODO JULIO-DICIEMBRE 2020

Este Formulario de Consentimiento Informado se dirige a hombres y mujeres mayores de 18 años de edad, receptores de trasplante renal, atendidos en la consulta externa de nefrología, en CEDIMAT, durante el periodo de Julio-diciembre 2020.

INFORMACION

Las alteraciones minerales óseas constituyen un aspecto de la enfermedad renal crónica donde no se observa una mejoría significativa luego del trasplante renal, por lo que el conocimiento de las principales alteraciones de dicho componente podría ayudar a un mejor manejo a lo largo de la vida del riñón trasplantado para disminuir las complicaciones y la muerte asociada al mismo. Estas se asocian al desarrollo de fracturas de huesos, calcificaciones de vasos sanguíneos, calcificaciones de tejidos blandos, y avance de eventos cardiovasculares (infartos cardiacos, accidentes cerebrovasculares etc.)

Las guías internacionales de manejo de estas alteraciones en pacientes trasplantados recomiendan la monitorización sanguínea del calcio, fosforo, PTH, fosfatasa alcalina y vitamina d, con diferentes frecuencias al año según estado de la función del riñón.

La importancia de este estudio seria identificar las principales alteraciones minerales óseas en los diferentes periodos de edad en la etapa postrasplante de los pacientes de CEDIMAT, con el objetivo de mejorar el enfoque terapéutico que se les da a los mismos.

La prevalencia de osteoporosis en la población postrasplante está estimada en 30%, y un reporte del 2009 estima que la frecuencia de fracturas es 4 veces mayor que en la población general, con un 22.5% de los pacientes experimentando una fractura durante los 5 años luego del trasplante.

OBJETIVOS

Determinar la prevalencia de las alteraciones del perfil mineral óseo en los pacientes receptores de trasplante renal de CEDIMAT, en el periodo Julio-Diciembre 2020?

PROCEDIMIENTO

Como parte rutinaria de las guías recomendadas de seguimiento a pacientes trasplantados renales, haremos una medición de sus niveles en sangre de calcio, fósforo, albúmina, PTH intacta, vitamina D y fosfatasa alcalina. Posteriormente se registrarán algunos datos sobre su historia Clínica, y seguimiento en un formulario. Estos datos personales sobre su estado de salud seguirán los protocolos éticos de investigación en salud nacionales e internacionales, y solo serán usados para temas sanitarios.

Nombre Paciente _____ **Nombre medico tratante** _____

Firma Paciente _____ **Firma Medico Tratante** _____

Dr. JOSE ERNESTO SEGURA GUABA

Nombre Medico Investigador

Firma Medico Investigador.

XII.3. Instrumento de recolección de los datos

NOMBRE: _____ **FECHA :** _____

1- Características demográficas

Edad: <18 18-30 30-40 40-50 50-60 60-70 >70 **SEXO:** M F

Estado civil: Soltero Casado Unión libre Viudo

Escolaridad: No educación Primaria Secundaria técnica

Universitaria

Ocupación: _____

2- Comorbilidades

HTA DM Glomerulopatía ACV previo IAM previo Falla cardiaca EPAD

OTRA: _____

3- Historia de fracturas en el último año: .SI NO

4- Tiempo de trasplante renal:

<1 año 1-2 años 3-5 años 6-10 años 10-15 años 16-20 años > 20 años

5- Tipos de tratamientos para Enfermedad mineral ósea

Quelantes cálcicos _____ Quelantes no cálcicos _____ Vitamina D _____ Calcitriol _____

Análogos de la vitamina D _____ Calcimiméticos _____

Paratiroidectomía _____

6- Valores de laboratorios Julio- diciembre 2020

Calcio: _____ **Fosforo:** _____ **Albumina:** _____ **CA**

corregido: _____

Vitamina D: _____ **PTH I>** _____ **Fosfatasa Alcalina** _____ **CAxP**

7- Alteraciones Perfil mineral óseo

Hiperfosfatemia Hipofosfatemia Hipocalcemia Hipercalcemia Déficit de vitamina D

HPT secundario HPT Terciario HPT severo HPT Refractario

Enfermedad mineral ósea Adinámica Enfermedad mineral ósea Dinámica.

XIII.4. Costos y recursos.

PERSONAL

1- Sustentante

1- Asesor

MATERIALES	Cantidad	Precio	TOTAL
Papel bond	4 resmas	200	RD \$800
LAPTOP	1	15000	RD \$15000
IMPRESORA	1	3000	RD\$ 3000
TINTA NEGRA	2	2000	RD\$ 2000
TINTA COLOR	1	2000	RD 1000
IMPRESIÓN TESIS	1	10000	RD\$ 10000

INFORMACION

Adquisición de libros

Revistas

Otros documentos

Referencias

bibliográficas

TRANSPORTE	20	100	RD \$ 2000
ALIMENTACION	20	250	RD \$ 5000
GRAN TOTAL			RD \$38,800

XII.5. HOJA DE EVALUACION

Sustentante

Dr. Jose Ernesto Segura Guaba

ASESORES

Dr. Alberto Flores
Asesor clínico

Dr. Aldo Crespo
Asesor Metodológico

JURADOS

Dr. Freddy Mejía Olivo
Nefrólogo-Internista

Dra. JULIA RODRIGUEZ
Directora Del Departamento de
gestión Del Conocimiento Y
Epidemiología CEDIMAT

AUTORIDADES

Dr. Guillermo Álvarez
Coordinador residencia de Nefrología
CEDIMAT

Dr. Alberto Flores
Jefe de la división de Nefrología
CEDIMAT

Dr. Jorge Marte Báez
Director Medico CEDIMAT

Dra. Claridania Rodríguez
Coordinadora de posgrado
Facultad de Ciencias de la Salud UNPHU

Dr. William Duke
Decano de la Facultad Ciencias
de la Salud UNPHU

CALIFICACION _____
FECHA _____