



Protocolo de investigación

Autor:

Laura Piñeros Chávez

Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Especialista en Pediatría

Bogotá, Colombia

2020

**FACTORES RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE HIPOMAGNESEMIA EN EL
POSTRASPLANTE RENAL PEDIÁTRICO EN LA FUNDACIÓN CARDIO-INFANTIL DE
BOGOTÁ DURANTE EL PERIODO 2006-2018**

Laura Piñeros Chávez

Trabajo de grado para optar al título de Especialistas en Pediatría

Asesor temático

Dra. Mayerly Prada Rico

Asesor metodológico

Dr. Pablo Andrés Bermudez

COLEGIO MAYOR UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

DIVISIÓN DE POSTGRADOS – FACULTAD DE MEDICINA

Especialización en Pediatría

Bogotá, Mayo de 2020

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Factores relacionados con el desarrollo de hipomagnesemia en el postrasplante renal pediátrico en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá durante el periodo 2006-2018.

Tipo de investigación: corte transversal.

Estudiante: Laura Piñeros Chávez – pineroslaura88@gmail.com.

Instituciones participantes: Fundación Cardioinfantil – Universidad del Rosario.

Asesor clínico o temático: Dra. Mayerly Prada Rico.

Asesor metodológico: Dr. Pablo Bermúdez.

Nota de responsabilidad institucional

“La Universidad del Rosario, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Dedicatoria

*Quiero dedicar este trabajo primero a Dios quien ha sido mi soporte,
mi amigo y compañero en mi vida.*

*A los niños que son la razón de éste trabajo
y el por qué de estos tres años.*

*A mis padres quienes han sido mi motor, mi apoyo y mi guía,
en los buenos momentos y en aquellos difíciles
durante este camino.*

*A mi hermano y amigo, quién es mi compañero fiel,
por apoyarme en cada una de mis ideas
y a quién quiero retribuirle con lo mejor de mí.*

*Y a todos aquellos que de alguna forma u otra hicieron parte de mi vida
en estos tres años.*

A los que llegaron y se fueron y a los que llegaron para quedarse.

Gracias.

Agradecimientos

A la Doctora Mayerly Prada, por brindar su conocimiento y compromiso a este trabajo. Por el apoyo incondicional que me brindó en los momentos más difíciles del desarrollo de este proyecto.

Al grupo de trasplantes de la Fundación Cardioinfantil, que a través de los años ha recolectado de forma completa los datos de los pacientes incluidos en este proyecto y cuya información permite que generaciones de médicos podamos realizar estudios de investigación.

A la Fundación Cardioinfantil, quien cuenta con especialistas y subespecialistas extraordinarios que han contribuido de forma importante a mi formación como pediatra y como persona.

A la Universidad del Rosario, mi alma máter, quien me ha brindado los mejores estándares académicos y ha permitido mi crecimiento tanto profesional como personal.

Al Doctor Pablo Bermúdez, por acompañarme en el desarrollo de este trabajo, por su tiempo y disposición para ayudar.

Tabla de contenido

1. Introducción.....	16
2. Planteamiento del problema.....	17
2.1. Pregunta de investigación	18
3. Justificación	19
4. Marco Teórico.....	20
4.1. Regulación intestinal del magnesio.....	20
4.2. Regulación renal	21
4.2.1. Túbulo Proximal	22
4.2.2. Asa de Henle	22
4.2.3. Túbulo Contorneado Distal	23
4.3. Hipomagnesemia en trasplante renal	23
5. Objetivos.....	30
5.1. Objetivo general:	30
5.2. Objetivos específicos:	30
6. Formulación de la hipótesis.....	31
7. Metodología	32
7.1. Tipo de diseño de estudio	32
7.2. Población y muestra	32
7.2.1. Población referencia:	32
7.2.2. Muestra:	32
7.3. Criterios de inclusión:	33
7.4. Criterios de exclusión:.....	33
7.5. Descripción y operacionalización de variables:.....	33
7.6. Recolección de la información	37
7.7. Plan de procesamiento de análisis de los datos.....	37
7.7.1. Descripción univariada:	37
7.7.2. Análisis bivariado:	37

7.7.3.	Análisis multivariado:.....	37
7.8.	Manejo de los Datos	38
7.9.	Alcances y límites de la investigación.....	38
7.9.1.	Alcances:	38
7.9.2.	Límites:.....	38
7.9.3.	Sesgos:	39
8.	Consideraciones éticas	40
9.	Consideraciones administrativas	41
9.1.	Presupuesto	41
9.2.	Cronograma.....	42
10.	Resultados.....	44
10.7.	Características del donante	47
11.	Discusión	51
12.	Conclusiones.....	55
13.	Referencias.....	56

Lista de tablas

Tabla 1	<i>Resumen de artículos</i>	27
Tabla 2	<i>Definición de variables</i>	34
Tabla 3	<i>Características demográficas y clínicas en el periodo pre y postrasplante</i>	41

Lista de siglas

ADN	Ácido Desoxirribunocleico
AZA	Azatioprina
Bel	Belatacept
CAKUT	Anomalías Congénitas del Riñón y del Tracto Urinario (de sus siglas en inglés <i>Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract</i>)
CaSR	Receptor sensible de calcio (de sus siglas en inglés <i>Calcium sensitive receptor</i>)
Cl	Cloro
ClC-Kb	Canal de cloruro de voltaje sensible a Kb
CLDN16	Claudina 16
CLDN19	Claudina 19
CsA	Ciclosporina
DMPT	Diabetes Mellitus post-trasplante
EGF	Factor de crecimiento epidérmico (de sus siglas en inglés <i>Epidermal Growth Factor</i>)
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico (de sus siglas en inglés <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
ERC	Enfermedad renal crónica
Est	Esteroides
FEMg	Fracción excretada de magnesio
ICN	Inhibidor de calcineurina
IBP	Inhibidor de bomba de protones
IMC	Índice de masa corporal
K	Potasio
MPA	Mercaptopurina
mTOR	Objetivo mamífero de rapamicina (de sus siglas en inglés <i>mammalian Target of Rapamycin</i>)
Na	Sodio
NTA	Necrosis tubular aguda

OMS	Organización Mundial de la Salud
PTH	Parathormona
ROMK	Canal de potasio renal medular externo (de sus siglas en inglés <i>Renal Outer Medullary Potassium Channel</i>)
rATG	Globulina anti-timocito (de sus siglas en inglés <i>Total and Active Rabbit Antithymocyte Globulin</i>)
TAC	Tacrolimus
TCD	Túbulo contorneado distal
TFG	Tasa de filtración glomerular
TRPM6	Receptor de melastatina 6 (de sus siglas en inglés <i>Transient Receptor Potential Melastatin 6</i>)
XMEN	Síndrome de inmunodeficiencia ligado a X (de sus siglas en inglés <i>X-linked immunodeficiency with magnesium defect, Epstein Barr virus infection and neoplasia syndrome</i>)

Resumen

Introducción: La hipomagnesemia es un trastorno frecuente en los pacientes receptores de trasplante renal. El uso de inhibidores de calcineurina se ha asociado a este desenlace. Es importante evaluar los factores asociados al desarrollo de hipomagnesemia dadas las múltiples complicaciones asociadas a esta alteración. **En la literatura además de describir asociación con los inhibidores de calcineurina (1), se ha descrito la asociación con el uso de inhibidores de bomba de protones, bajas tasas de filtración glomerular y en el periodo temprano posterior al trasplante renal (2).**

Objetivo: Establecer la frecuencia y los factores relacionados con el desarrollo de hipomagnesemia en el postrasplante renal pediátrico.

Metodología: Estudio observacional de corte transversal en el cual se evaluó los factores asociados al desarrollo de hipomagnesemia en el periodo posterior al trasplante renal en pacientes pediátricos de la Fundación Cardioinfantil. **Se realizó análisis bivariado de comparación de medias previa comprobación de pruebas de normalidad, para variables categóricas se obtuvieron OR ajustados, teniendo en cuenta la hipomagnesemia postrasplante como variable independiente.**

Resultados: Un total de 99 pacientes fueron evaluados. El 42,4% (42/99) de los pacientes desarrollaron hipomagnesemia en el postrasplante. El 71,4% de los pacientes presentó hipomagnesemia en el primer mes posterior al trasplante. Se encontró asociación entre el desarrollo de hipomagnesemia en los pacientes receptores de donante cadavérico [92,9% (39); $p=0,049$; OR 3,46; IC 0,91-13,18]. No se encontró asociación con el uso de ICN, estado nutricional ni otras alteraciones electrolíticas.

Discusión: La hipomagnesemia es una complicación frecuente en los pacientes con trasplante renal. Conocer los factores asociados a la misma es importante para generar intervención. Dentro de los factores que se describen en la literatura asociados al desarrollo de hipomagnesemia en el periodo postrasplante se encuentran principalmente:

uso de ICN, manejo con IBP y el primer mes posterior al trasplante (2–4). En nuestra población, hubo asociación entre el desarrollo de hipomagnesemia y el trasplante con donante cadavérico.

Conclusiones: La hipomagnesemia en el periodo posterior al trasplante renal es una complicación frecuente, que puede persistir por periodos de tiempo prolongados y que se presenta con mayor frecuencia en el primer mes posterior al trasplante renal. La prevalencia de hipomagnesemia en nuestra población fue de 42,4%, siendo el tipo de donante cadavérico el único factor que se asoció a este desenlace.

Palabras clave: hipomagnesemia, trasplante renal, enfermedad renal terminal, inhibidor de calcineurina

Abstract

Background: Hypomagnesemia is a frequent condition in renal transplant patients. The use of calcineurin inhibitors (CNIs) is related with this disorder. It is important to evaluate factors that are associated with hypomagnesemia given the multiple complications linked to it. Others studies have described other associations with this outcome, as: the use of proton pump inhibitor (PPI), low glomerular filtration rates and the early stage after renal transplant (2).

Aim: To establish the frequency and factors related to the development of hypomagnesemia in the pediatric kidney post transplant period.

Methods: Cross-section study which evaluated factors associated to hypomagnesemia in the post-transplant period in renal transplant pediatric patient at Fundacion Cardioinfantil. Bivariate analysis of means comparison was carried out after checking normality tests. For categorical variables, adjusted ORs were obtained, taking post-transplant hypomagnesemia as an independent variable.

Results: A total of 99 patients were evaluated. Prevalence of hypomagnesemia was 42,4% (42/99) in the post-transplant period. In the first month after kidney transplant 71,4% patient presented hypomagnesemia. There was association between hypomagnesemia and cadaveric donor type [92,9% (39); $p=0,049$; OR 3,46; IC 0,91-13,18]. No association was found between use of calcineurin inhibitors, nutritional status or electrolyte abnormalities.

Discussion: Hypomagnesemia is a frequent complication found in renal transplant patients. Knowing the factors associated with hipomagnesemia is important to generate intervention. Use of calcineurin inhibitors, treatment with PPI and the first month after transplantation, have been related to the development of hypomagnesemia (2-4). In this study it was found an association between hipomagnesemia and cadaveric donor type.

Conclusions: Hypomagnesemia in the early stages after renal transplantation is frequent complication. It can persist for long time periods and it is more common in the first month post-transplantation. In our study, there was a prevalence of 42,4%, cadaveric donor was the only factor associated with this outcome.

Key words: hypomagnesemia, renal transplant, end stage chronic kidney disease, calcineurin inhibitors.

1. Introducción

El trasplante renal es el tratamiento de elección en pacientes pediátricos con enfermedad renal en estadio final (1). Los inhibidores de calcineurina [ICN] hacen parte del manejo complementario del trasplante renal, contribuyendo en su tasa de éxito tanto a corto como a largo plazo; es por eso que el uso de los ICN ha venido en ascenso, convirtiéndose uno de los pilares en la terapia inmunosupresora posterior al trasplante (1,2). En los últimos años se ha reportado un incremento en el uso de tacrolimus frente a ciclosporina en los regímenes de inmunosupresión en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal (3). Este incremento se ha asociado con una mayor tasa de hipomagnesemia, principalmente en estudios realizados en población adulta; secundario a mecanismos que involucran incremento en la pérdida renal de magnesio (2,4). En el estudio de Gökceoglu et al. se encontró tasa de hipomagnesemia en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal del 41%, con un diferencial para tacrolimus del 43% y ciclosporina del 33% (5). La hipomagnesemia en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal cobra importante atención pues se ha asociado a diferentes alteraciones metabólicas tales como alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, en el metabolismo óseo y la función tiroidea. Así mismo, se ha relacionado con enfermedad cardiovascular y disfunción del injerto debida a toxicidad inducida por ICN (2,6).

Los estudios que han evaluado los factores de riesgo para el desarrollo de hipomagnesemia en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal son escasos, siendo la mayoría realizados en población adulta. En estudios realizados en población pediátrica se han descrito la tasa de filtración glomerular baja, niveles altos de tacrolimus y periodo postrasplante temprano, como factores asociados al desarrollo de hipomagnesemia en el periodo postrasplante renal (2). Dadas las múltiples complicaciones asociadas a la hipomagnesemia tanto a corto como largo plazo y la repercusión que esta tiene en la supervivencia del injerto, es importante identificar los factores que incrementan el riesgo de desarrollar hipomagnesemia.

La relevancia del estudio radica en la falta de estudios que evalúen los factores asociados al desarrollo de hipomagnesemia en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal. Adicionalmente, realizar este tipo de estudios en centros líderes en trasplante renal pediátrico en Colombia, permitirá ajustar protocolos que permitan la detección temprana de pacientes con riesgo de desarrollar hipomagnesemia y de esta forma, instaurar medidas preventivas para evitar complicaciones en el mediano y largo plazo.

2. Planteamiento del problema

En el organismo el magnesio es el cuarto catión más abundante y en el compartimento intracelular el segundo, seguido del potasio (9,10). Su abundancia en el compartimento intracelular se relaciona con el importante número de funciones metabólicas que desarrolla tales como: participación en procesos de señalización intracelular, fosforilación oxidativa y síntesis de ácido desoxirribunocleico [ADN], catalizador de múltiples reacciones, regulación del tono cardiovascular, excitabilidad neuromuscular y formación ósea (11). La regulación del magnesio en el organismo se lleva a cabo en el intestino y el riñón (11). Dicha regulación incluye mecanismos de absorción intestinal a través de transporte transcelular y paracelular determinados esencialmente por la ingesta diaria de magnesio (9). En el riñón, el manejo de este catión se da por medio de mecanismos de filtración glomerular, reabsorción tubular y una pequeña proporción por excreción renal (9,10).

El trasplante renal es el tratamiento de elección en pacientes pediátricos con enfermedad renal en estadio final (5). Dentro de la terapia inmunosupresora que reciben los pacientes como parte del tratamiento del injerto se encuentra los ICN, siendo el tacrolimus el más utilizado y el cual se ha asociado en la mayoría de estudios en adultos y niños al desarrollo de hipomagnesemia en el periodo postrasplante (3,7,8). Otro factor que se ha asociado al desarrollo de hipomagnesemia ha sido el uso de inhibidores de bomba de protones [IBP]. En un meta-análisis se describe un riesgo absoluto de 1.43 veces más de desarrollar hipomagnesemia en pacientes en manejo con IBP versus los que no recibieron el mismo (12). El principal mecanismo asociado a la hipomagnesemia en relación con el uso de IBP ha sido secundario a la alteración en la regulación gastrointestinal del mismo, principalmente en relación con el compromiso en el transporte activo del magnesio, debido a la inactivación del sistema transportador en el enterocito (12,13). La hipomagnesemia en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal es de suma importancia dada las alteraciones que ésta puede generar a nivel metabólico, cardiovascular y en función del injerto (6,8).

Los estudios que han evaluado los factores de riesgo que influyen en la alteración del magnesio en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal son escasos. Dadas las múltiples complicaciones

asociadas a la hipomagnesemia tanto a corto como largo plazo y la repercusión que esta tiene en la supervivencia del injerto, es importante identificar los factores que incrementan el riesgo de desarrollar hipomagnesemia.

2.1. Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia y cuales son los factores relacionados con el desarrollo de hipomagnesemia en el postrasplante renal pediátrico, en la Fundación Cardio Infantil de Bogotá durante el periodo 2006-2018?

3. Justificación

La hipomagnesemia es un hallazgo frecuente en los pacientes receptores de trasplante renal, especialmente en aquellos tratados con terapia inmunosupresora con inhibidores de calcineurina (6). Esta condición se ha asociado con el desarrollo de otras complicaciones metabólicas e infecciosas que pueden afectar a largo plazo la supervivencia del injerto impactando negativamente en la morbimortalidad de los receptores (5,7,12). La identificación de los factores que alteran la homeostasis del magnesio en estos pacientes permite la identificación de grupos de riesgo, facilita la implementación de medidas de detección temprana y permite instaurar medidas preventivas.

Se realizó un estudio de tipo corte transversal para evaluar la frecuencia de desarrollo de hipomagnesemia en los niños llevados a trasplante renal en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá durante el periodo 2006-2018, así como los factores asociados en el desarrollo de esta complicación.

La relevancia del estudio radica en la escasez de información relacionada con factores asociados al desarrollo de hipomagnesemia en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal. Siendo la literatura disponible en su mayoría derivada de estudios hechos con población adulta. Adicionalmente, siendo la Fundación Cardioinfantil, uno de los principales centros de trasplante renal pediátrico en Colombia, los resultados de este estudio permitirán conocer el comportamiento de esta complicación en la población pediátrica local.

4. Marco Teórico

En el organismo el magnesio es el cuarto catión más abundante y en el compartimento intracelular el segundo, seguido del potasio (9,10). Su importancia radica en las múltiples funciones que desarrolla a nivel intracelular, mediando procesos de señalización intracelular, fosforilación oxidativa y síntesis de ADN (11).

El contenido corporal total de magnesio en un adulto es de 24 gramos aproximadamente, de este total el 99% se localiza a nivel intracelular, siendo sus principales sitios de depósito el hueso y tejidos blandos donde su concentración es aproximadamente 66 y 33% respectivamente (10,11). A nivel extracelular el contenido de magnesio es tan sólo del 1%, con concentraciones plasmáticas que oscilan entre 1.8 a 2.5 mEq/L [1.7 a 2.6 mg/dL] (11,14). Entre el 70 a 80% del magnesio sérico se encuentra en su forma ionizada o libre, la cual constituye su forma fisiológicamente activa; el otro 20 a 30% restante se encuentra unido a proteínas plasmáticas o acoplado con bicarbonato, fosfato y citrato (10,11). Alteraciones en la concentración de este ión en el espacio extracelular tiene repercusión en diferentes sistemas, es así que concentraciones elevadas se asocian con disminución en la contractibilidad del músculo esquelético y menor actividad del sistema nervioso; mientras que concentraciones reducidas se han asociado con excitabilidad del sistema nervioso, vasodilatación periférica y arritmias cardíacas (14). El contenido de magnesio en el compartimento intracelular varía entre 5 a 20 mmol/L, en su mayoría unido a fosfato y metaloenzimas. Adicionalmente, el magnesio intracelular se distribuye en diferentes áreas de la célula, con mayores concentraciones a nivel de la mitocondria y los microsomas; aproximadamente un 80% se encuentra en el citosol asociado a moléculas de ATP. El magnesio libre o ionizado a nivel intracelular oscila entre 1- 5%, cuya función principal es servir de buffer frente a cambios en las concentraciones séricas de magnesio libre, tanto por exceso como por déficit (10).

4.1.Regulación intestinal del magnesio

Los requerimientos diarios de magnesio en un adulto varían entre 200 a 400 mg. Tiene como fuentes principales la carne, los vegetales verdes y cereales (10). La absorción intestinal de este mineral es muy variable, depende esencialmente de la ingesta del mismo; es así como en dietas ricas en magnesio la absorción puede ser del 25% mientras que frente a bajo consumo del mismo la absorción se incrementa hasta un 75%, lo cual indica que la absorción intestinal de magnesio no mantiene una relación lineal con su ingesta (10,11). De la ingesta diaria de magnesio aproximadamente la mitad se absorbe a nivel intestinal

y el excedente es eliminado en las secreciones intestinales, determinando una ingesta neta diaria alrededor de 100 – 200 mg/día (11).

La absorción intestinal del magnesio consta de dos mecanismos: un transporte transcelular saturable o activo y otro por vía paracelular no saturable o pasivo; la elección de una u otra forma de transporte dependerá principalmente de la ingesta diaria (10,11). El primero de ellos prevalece cuando la ingesta de magnesio es normal [30%] o baja, mientras que el segundo es el principal mecanismo de transporte con ingestas elevadas (10). El transporte transcelular de magnesio se da gracias a la acción del potencial transitorio del receptor de melastatina 6 [TRPM6, por sus siglas en inglés], que funciona como canal catiónico, el cual se expresa en la membrana apical de los enterocitos (10,11). Se ha observado que mutaciones en TRPM6 se asocian con síndromes que cursan con hipomagnesemia y adicionalmente hipocalcemia (11).

La regulación hormonal de magnesio es un tema que aún requiere estudios. Sin embargo, se ha observado que la absorción intestinal de magnesio es reducida en paciente con enfermedad renal en estadio terminal, sugiriendo que la depleción de 1, 25 (OH)₂ vitamina D propia de esta fase de la enfermedad se correlaciona con este hallazgo (10). Otro factor que se ha asociado a hipomagnesemia es el uso de inhibidores de bomba de protones [IBP], especialmente cuando son usados por periodos prolongados. Esta correlación se ha asociado principalmente a la disminución en la absorción intestinal mediada por los IBP, mediante incremento de la secreción intestinal de magnesio, disminución en la actividad de TRPM6 secundaria a la disminución en la acidez intestinal lo cual lleva a un descenso en el transporte transcelular (11).

4.2.Regulación renal

La regulación renal del magnesio consta de mecanismos de filtración glomerular, reabsorción tubular y en una pequeña proporción excreción renal (10). El porcentaje de magnesio plasmático sujeto de ser filtrado varía entre el 70- 80%, dado que el porcentaje restante se encuentra unido a proteínas, principalmente albúmina y a otros aniones plasmáticos; estimándose una carga de filtrado que oscila entre 2000 – 2400 mg/día de magnesio (9–11). Factores como la hipo o hipermagnesemia o hipercalcemia no alteran la fracción ultrafiltrable del magnesio sérico (9). Del filtrado diario de magnesio, aproximadamente el 96% es reabsorbido en los túbulos renales en condiciones normales por diferentes mecanismos que varían dependiendo de la porción de la nefrona (11). El porcentaje restante de magnesio es excretado, variando su proporción en relación a la ingesta del mismo; frente a ingestas bajas la fracción excretada es <1%, mientras que con ingestas elevadas la porción excretada puede llegar a ser superior al 8% (10).

Dentro de los principales factores que pueden alterar la reabsorción renal de magnesio se encuentra la acción de hormona paratiroidea [PTH] a nivel del asa de Henle, así como otras hormonas dependientes de AMPc, otros factores como cambios en las concentraciones plasmáticas de magnesio y calcio, y fármacos que alteran el gradiente transepitelial como los diuréticos de asa (9).

4.2.1. Túbulo Proximal

De la carga filtrada de magnesio aproximadamente un 10 – 30% es reabsorbido en el túbulo proximal (11). El mecanismo por medio del cual se cree se lleva a cabo este proceso de reabsorción es un proceso pasivo paracelular, gracias al gradiente químico generado por la reabsorción activa de sodio y agua (10,11). El transporte activo isosmótico de agua a través de la luz tubular es el principal mecanismo mediante el cual se genera un gradiente electroquímico transepitelial, donde las concentraciones de magnesio son más altas en el lumen celular que en el líquido peritubular; lo cual permite que se dé un flujo de magnesio a través del espacio paracelular (10).

En esta porción de la nefrona, la reabsorción de magnesio es mucho menor en comparación con la de sodio o calcio (10). Dentro de los factores que alteran la reabsorción de magnesio a este nivel se encuentra el incremento del volumen del líquido extracelular y acción de ciertas hormonas como la PTH, calcitonina y glucagón (10).

4.2.2. Asa de Henle

El asa de Henle se constituye el principal sitio de reabsorción de magnesio en la nefrona, con valores que varían entre el 70- 80% de la carga filtrada; siendo el mayor sitio de reabsorción a nivel de la rama ascendente gruesa (10,14). Se han descrito dos mecanismos de transporte a este nivel, paracelular y transcelular o la mezcla de ambos (10,11). El transporte paracelular es favorecido gracias al potencial transepitelial luminal generado por la reabsorción de sodio, el cual constituye el punto de partida para la reabsorción de magnesio (10). El transporte de sodio a través de la membrana apical de la rama gruesa del asa de Henle se da gracias a la presencia a este nivel del cotransportador $\text{Na}^+ - 2\text{Cl}^- - \text{K}^+$; una vez se da el ingreso de estos iones al interior celular, gran parte del potasio recién ingresado es devuelto a la luz tubular por medio del canal de potasio apical ROMK, generando hiperpolarización de la membrana apical tubular. Por otro lado, a nivel de la membrana basolateral se da la salida de la célula de los iones cloro por medio del canal de cloro específico ClC- Kb , resultando en la despolarización de esta membrana. El cambio en la polarización tanto de la membrana apical como de la basolateral genera un gradiente transepitelial luminal positivo que lleva al influjo linear de magnesio vía paracelular (9–11).

Además del gradiente transepitelial que favorece la reabsorción de magnesio en la porción gruesa ascendente del asa, se requiere una adecuada permeabilidad al magnesio de las uniones estrechas intercelulares, la cual está regulada por la presencia de las proteínas claudinas, siendo las más estudiadas, la claudina – 16 y 19 (10,11). El estudio de estas proteínas de unión intracelular han mostrado que mutaciones en el gen que codifica para la claudina – 16 y 19 [CLDN16 y CLDN19], son los responsables de síndromes familiares caracterizados por aumento de la excreción urinaria de magnesio, hipomagnesemia, hipercalciuria y nefrocalcinosis (11). Así mismo se ha descrito que el canal sensible a calcio [CaSR] en la membrana basolateral, también juega un papel importante en la regulación de la reabsorción de magnesio, ya que al activarse puede inhibir el canal específico de potasio ROMK, disminuyendo de esta forma el gradiente transmembrana.

4.2.3. Túbulo Contorneado Distal

A nivel del túbulo contorneado distal [TCD] se realiza la reabsorción del 5 -10% del magnesio filtrado. A diferencia de los mecanismos de transporte pasivos presentes en el túbulo proximal y en el asa de Henle; en el TCD se presenta una permeabilidad disminuida al transporte paracelular de solutos, por esto el principal mecanismo de transporte de magnesio a este nivel se realiza de forma transcelular, mediado por el canal apical TRPM6 (11). La función del TRPM es potenciada por la acción del canal apical de potasio Kv1.1, el cual devuelve el potasio reabsorbido a la luz tubular generando hiperpolarización de la membrana apical lo cual constituye un potencial luminal favorable para el transporte de magnesio (10,11). Así mismo, se ha descrito que el factor de crecimiento epidérmico [EGF] potencia la actividad de TRPM6, es por esto que en pacientes tratados con inhibidores del EGF, pueden presentar hipomagnesemia dentro del uso de los mismos (11,15).

La salida del magnesio de la célula a través de la membrana basolateral, hasta hace unos años permanecía desconocida. Recientemente se ha descrito que la salida del magnesio de la célula se da a través de un intercambiador magnesio/sodio de la familia SLC41A1, localizado en la membrana basolateral (10,11,15).

4.3. Hipomagnesemia en trasplante renal

La hipomagnesemia es una de las alteraciones electrolíticas frecuentemente encontradas en las etapas tempranas posterior al trasplante renal. Datos estadísticos de incidencia de este trastorno en el post-trasplante renal son limitados. Sin embargo, Trompeter et al. reportan tasas de prevalencia en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal de 34% para tacrolimus y del 12.4% para ciclosporina (16). Por otra parte, Gökceoglu et al. en su estudio realizado en pacientes pediátricos con trasplante renal reportan

una prevalencia del 41% de hipomagnesemia y 65% de hipermagnesuria, con tasas similares en pacientes en manejo con tacrolimus versus ciclosporina (2). Tampoco existen datos sobre las concentraciones intracelulares de magnesio, que pareciera también verse afectadas en esta población. Existen datos que indican que el nadir de magnesio se presenta hacia el segundo mes post-trasplante pudiendo persistir por muchos años más hasta en el 20% de los pacientes con trasplante renal. Es importante tener presente este trastorno en los pacientes receptores de trasplante renal, dado que la presencia del mismo se ha asociado a alteraciones en el metabolismo de la glucosa, compromiso de la función tiroidea y estructura vascular, así como compromiso del metabolismo óseo y disfunción del injerto (6).

Existen diversos factores que se han asociado a este hallazgo, siendo el uso de inhibidores de calcineurina [ICN] dentro de la terapia inmunosupresora, uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta alteración. Dentro del grupo de los ICN el que más se asociado a esta alteración electrolítica ha sido el tacrolimus, favoreciendo la pérdida renal de magnesio, a través de la disminución en la expresión renal del factor de crecimiento epidérmico [EGF, *por sus siglas en inglés*] y del TRMP6 [transient receptor potential melastatin 6] cuya función es la absorción distal de magnesio en el túbulo contorneado distal (6). Estudios realizados en población pediátrica han encontrado niveles séricos de magnesio más bajos en pacientes con altos niveles de tacrolimus en sangre y con menor tiempo post-trasplante (2). Sin embargo, en este estudio se observó que, aunque el mayor número de pacientes con hipomagnesemia presentó tasas elevadas de excreción de magnesio, hubo pacientes en donde esta excreción estuvo disminuida, atribuyendo este hallazgo a mecanismos compensadores renales durante la evolución de la hipomagnesemia. Otra razón que los autores dan a este hallazgo es la asociación encontrada entre el grado de hipomagnesemia y el estado de la función renal, medida por tasa de filtración glomerular [TFG] en base a niveles de creatinina sérica, encontrando que con $TFG > 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ la fracción excretada de magnesio [FEMg] es menor en comparación con TFG disminuida $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ donde se encontró FEMg incrementadas; concluyendo que pacientes con TFG bajas presentan una excreción de magnesio incrementada causando de esta forma hipomagnesemia (2). Otros factores que pueden contribuir a la hipomagnesemia en el paciente trasplantado son la expansión de volumen característica de esta etapa, la acidosis metabólica, la insulino-resistencia, la disminución en la absorción intestinal secundaria a diarrea, la ingesta disminuida de magnesio y el uso de diuréticos (2,6).

La función del magnesio sobre el injerto ha sido objeto de estudio en modelos con roedores tratados con ciclosporina, adjudicándosele propiedades anti-fibrogénicas y antioxidantes. Este efecto se consigue

inhibiendo el reclutamiento de macrófagos y monocitos mediado por el magnesio, a través de la regulación a la baja de factores quimio-reclutantes; función relevante en la nefrotoxicidad mediada por ciclosporina donde la infiltración macrofágica y el estrés oxidativo son los principales mecanismos fisiopatológicos relacionados con el daño renal. Así mismo se ha descrito la modulación sobre la disminución en los niveles de óxido nítrico inducido por la ciclosporina, en modelos animales en los cuales se realiza suplementación de magnesio. Dicha suplementación, en estos modelos tratados con ciclosporina, se ha asociado con disminución en los casos de hipertensión, hiperlipidemia, hipertrofia ventricular izquierda y disfunción renal principalmente secundaria a daño glomerular. Estos efectos antioxidantes y anti-fibrogénicos atribuidos al magnesio son los que brindan protección al injerto especialmente evitando lesiones secundarias a mecanismos de isquemia-reperfusión. Por esto, estados de hipomagnesemia se han asociado a mayor riesgo de retraso en la función del injerto. Sin embargo, dado que la mayoría de estudios que evalúan los efectos del magnesio sobre la función del injerto han sido realizados en modelos animales tratados con ciclosporina; es importante la realización de estudios donde se evalúen los efectos del tacrolimus sobre el magnesio en el riñón trasplantado, dado que es el principal ICN asociado a hipomagnesemia y hace parte de los protocolos de inmunosupresión en estos pacientes (6).

El magnesio también cumple un papel importante sobre el metabolismo de la glucosa, garantizando un adecuado funcionamiento de la actividad tirosin-kinasa del receptor de insulina. Es así, como concentraciones séricas bajas de magnesio se han asociado a disminución en la actividad del receptor de insulina generando resistencia a la insulina, incrementando así el riesgo de desarrollar diabetes mellitus post-trasplante [DMPT]. Se ha descrito en cohortes de pacientes receptores de trasplante renal, la asociación entre hipomagnesemia temprana y el riesgo de desarrollar DMPT, especialmente en aquellos con concentraciones séricas de magnesio previas al trasplante inferiores a 2 mg/dL. En cuanto a la suplementación de magnesio en el post-trasplante a pacientes con hipomagnesemia documentada, los estudios han fallado en demostrar una adecuada corrección de este trastorno con la administración exógena de este ión, inclusive en comparación con individuos sin suplementación; favoreciendo de esta forma la resistencia a la insulina frecuente en estados de depleción de magnesio (6).

Otra de las funciones del magnesio es a nivel del metabolismo óseo, donde un control estricto en la homeostasis del mismo, cumple un rol importante en la salud ósea (17). El efecto de la hipomagnesemia sobre el metabolismo óseo posterior al trasplante renal es poco claro. Datos en la población general han

mostrado asociación entre los niveles séricos bajos de magnesio y el desarrollo de osteoporosis (6). La liberación de magnesio desde el hueso se incrementa en respuesta a la hipomagnesemia como mecanismo compensatorio, generando una depleción en la reserva ósea del mismo y afectando de esta forma las funciones que éste cumple en el metabolismo óseo. Dentro de los mecanismos descritos para el desarrollo de osteoporosis en relación con hipomagnesemia, se encuentra el incremento en el tamaño de los cristales de hidroxiapatita, lo cual conlleva a una pérdida en la rigidez ósea (6,17). Así mismo, se han descrito efectos directos sobre las células óseas, generando una disminución en el número de osteoblastos con la subsecuente reducción en la formación de hueso y un incremento en el número de osteoclastos. También se han descritos efectos indirectos de la hipomagnesemia sobre la acción de la hormona paratiroidea [PTH], alterando principalmente su secreción y acción sobre órganos diana. Este efecto es secundario al compromiso en la vía de señalización del magnesio (17).

Los pacientes con trasplante renal presentan un riesgo elevado de infección principalmente en el primer año posterior al trasplante, con tasas de mortalidad estimadas en 0.3 por 100 pacientes-año (18). El riesgo de infección está asociado a factores como el estado de inmunosupresión, necesario en el pos-trasplante para la supervivencia del injerto. Otros factores que incrementan el riesgo de infección en estos pacientes incluyen la edad avanzada, sexo femenino, diagnóstico de diabetes y antecedente de diálisis. A nivel del sistema inmune el magnesio también cumple un rol importante, siendo cofactor en la síntesis de inmunoglobulinas y participando como segundo mensajero en el desarrollo de células T, proliferación de células B y en la producción de citoquinas (6,18). Ejemplo de estos son los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia ligado a X [XMEN], caracterizado por niveles anormalmente bajos de Mg intracelular que comprometen la señalización de linfocitos T, generando así un riesgo incrementado para infecciones virales recurrentes. En estos pacientes la suplementación con magnesio se ha asociado con un incremento en la citorreactividad de linfocitos T, reduciendo así el riesgo de infecciones virales (6). Es así, que se ha propuesto que los niveles séricos bajos de magnesio no sólo condicionan un estado pro-inflamatorio sino que inducen un estado de inmunosupresión incrementando el riesgo de infección en el grupo de pacientes receptores de trasplante renal.

Es así, que dada las complicaciones previamente mencionadas, se hace relevante el estudio de los factores relacionados con el desarrollo de hipomagnesemia en el periodo postrasplante renal, con el fin de generar intervención para prevenir la aparición de las mismas.

Factores relacionados con el desarrollo de hipomagnesemia en el postrasplante renal pediátrico en la Fundación Cardioinfantil.

Tabla 1. Resumen de artículos.

Autor	Año	Pacientes <i>n</i>	Tipo estudio	Objetivo	Descenlace	Observaciones
Gökceoglu et al.	2005- 2012	91	Cohortes	Evaluar la frecuencia de hipomagnesemia y excreción urinaria de Mg en pacientes pediátricos con trasplante renal.	Tasa hipomagnesemia 41%. Tasa hipermagnesuria 65%. Tasa de hipomagnesemia e hipermagnesuria fue similar en pacientes con ciclosporina y tacrolimus. 57% (22 pacintes) con hipomagnesemia presentaron excreción aumentada de Mg; el 43% tuvo excrección normal de Mg. Niveles séricos de magnesio menores en pacientes con altos niveles de tacrolimus en sangre y tiempo postrasplante corto. No asociación entre excreción de magnesio y niveles séricos de tacrolimus. No relación entre niveles séricos de Mg y glicemia en ayunas. La TFG fue mayor en pacientes con FEMg normal que eb aquellos con FEMg elevada. Mitad de pacientes (14/28) en manejo con IBP presentaron hipomagnesemia	36% pacientes tenían suplementación de magnesio previo al inicio de la investigación. En presencia de hipomagnesemia existe conservación renal como mecanismo adaptativo. Deficiencia de Mg crónica asociada con el desarrollo de resistencia a la insulina. Tasa de hipomagnesemia e hipomagnesuria fue alta en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal, especialmente en aquellos con niveles séricos de tacrolimus elevados, baja TFG, periodo corto de trasplante. La hipomagnesemia se puede desarrollar como resultado de una ingesta deficiente de Mg, pérdidas gastrointestinales y renales y en el escenario de uso de diuréticos o aminoglucósidos. FEMg puede cambiar dependiendo el estado de hipomagnesemia.
Navaneethan et al.		51	Transversal	Incidencia de hipomagnesemia en pacientes con trasplante renal manejados con tacrolimus y la correlación entre la excreción renal de magnesio y niveles séricos de tacrolimus.	La incidencia de hipomagnesemia fue mayor en los pacientes postrasplante renal inmediato tratados con tacrolimus que en el grupo control. La excreción de Mg en 24 horas y la FEMg no fue diferente entre los pacientes que recibieron suplemento de Mg y los que no recibieron. Esto sugiere que tacrolimus puede estar asociado en la inducción de pérdida renal de Mg. Niveles de tacrolimus fueron el mejor predictor de la FEMg y excreción urinaria de Mg en 24 horas. En pacientes tratados con tacrolimus, los niveles séricos de Mg se correlacionaron inversamente con los niveles del medicamento y el aclaramiento de creatinina.	El incremento en el flujo durante la fase diurética de la necrosis tubular aguda (NTA) o el exceso de volumen extracelular, puede disminuir la reabsorción de Mg en asa gruesa ascendente de Henle. Combinación de NTA leve en el riñón trasplantado y el exceso de volumen en pacientes con enfermedad renal en estadio final pueden empeorar la pérdida de Mg al mejorar la función renal.
Rodrigues et al.		94	Transversal	Evaluar los niveles de MgS en pacientes receptores de trasplante renal en un año de seguimiento y establecer factores de riesgo para el mismo. Examinar el impacto del uso de ciclosporina versus tacrolimus sobre el MgS.	Prevalencia de hipomagnesemia 5.3% (5 pacientes) TFG (punto de corte 45 ml/min/1.73m2) correlación negativa con niveles séricos de Mg. Correlación positiva entre MgS y MgU --> hipomagnesemia no es el resultado unicamente del aumento en las pérdidas urinarias de este ión. Diferencia significativa en tasa de hipomagnesemia entre tacrolimus versus ciclosporina cuando la TFG fue <45 ml/min/1.73m2	Pacientes mayores de 18 años. Hipomagnesemia definida como magnesio sérico <1.5 mg/dL. Mayores tasas de prevalencia en otros estudios puede ser secundario a puntos de corte usados para hipomagnesemia y tiempo de seguimiento inferior a 1 año. Con TFG >45 ml/min/1.73m2 otros mecanismos contrareguladores no afectados por la pérdida de función deben atenuar el impacto del fármaco. TFG en pacientes con tacrolimus fue mayor que en el grupo tratado con ciclosporina; a pesar que en el grupo de tacrolimus los niveles séricos de Mg fueron menores.

Autor	Año	Pacientes n	Tipo estudio	Objetivo	Desenlace	Observaciones
Osorio et al.	1991- 2010	589	Cohortes retrospectivo	Influencia de terapias inmunosupresivas sobre los niveles séricos de magnesio y su correlación con el desarrollo de NODAT.	El uso de inhibidores de calcineurina (ICN) se relacionó con niveles séricos bajos de Mg en el primer año postrasplante. Esta relación fue en mayor grado con el tacrolimus. Mg sérico presentó una relación negativa con los niveles séricos de tacrolimus y ciclosporina. La hipomagnesemia inducida por ICN no tuvo impacto con la suplementación oral de Mg. El grupo de pacientes tratados con anti-CD25 e introducción retrasada de ICN mostraron niveles más altos de Mg sérico en el primer año, así como antes y después del primer mes. Prevalencia de NODAT fue del 23.8%. No se observó diferencias significativas en la prevalencia de NODAT entre los pacientes tratados con INC y los que no los recibieron. Sin embargo, la prevalencia fue mayor en el grupo que recibió tacrolimus. No hubo relación entre los niveles séricos de Mg y el desarrollo de NODAT. A pesar de los mayores niveles de Mg en el grupo tratado con terapia secuencial (anti-CD25 inicial seguido de tacrolimus), se observó un incremento no significativo en la prevalencia de NODAT en este grupo.	ICN inducen una disminución en la reabsorción de Mg, generando pérdida renal de Mg. Esto se ha demostrado en el incremento de excreción de Mg en orina de 24 horas y el aumento en la FEMg. El control renal del Mg puede estar influenciado por la introducción temprana de ICN, los cuales pueden llevar a inhibición en la expresión de proteínas transportadoras de Mg en los túbulos renales, asociado a la presencia de daño isquémico o lesión por isquemia- reperfusión. Se puede decir hipotéticamente que los niveles más altos de Mg en la terapia secuencial, pueden contrarrestar los efectos diabéticos del manejo con anti-CD25.
Cheungpasitporn et al.	2012- 2013	109.798	Revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales	Evaluar la asociación entre el uso de IBPs y el riesgo de desarrollar hipomagnesemia.	Asociación significativa entre el desarrollo de hipomagnesemia y el uso de IBPs, con un incremento en el riesgo de hipomagnesemia de 1.43 veces, comparado con los que no reciben IBPs. Limitación: datos sobre el tipo de IBP y la duración del manejo con los mismos.	El mecanismo por el cual el uso de IBPs induce hipomagnesemia consiste en la alteración del control gastrointestinal del Mg. La disminución en el pH luminal intestinal por el uso de IBP puede llevar a la alteración en la afinidad por el Mg del canal TRPM6/TRPM7, comprometiendo de esta forma el transporte del mismo. El riesgo de hipomagnesemia inducida por IBPs debe ser evaluado en pacientes con pobre ingesta de Mg, alteraciones en la absorción intestinal o incremento en la excreción renal de Mg secundario a uso de diuréticos.
Park et al.	1990- 2014	115.415	Revisión sistemática y meta-análisis	Evaluar la asociación entre el uso de IBPs y el riesgo de desarrollar hipomagnesemia.	Asociación estadísticamente significativa entre el uso de IBPs y el riesgo de desarrollar hipomagnesemia. Proporción de hipomagnesemia en el grupo tratado con IBPs fue entre 11.3 y 55.2%, mientras que en los que no recibieron IBPs fue entre 4.1 a 52.7%. Realizar mediciones de Mg previo al inicio de manejo con IBPs en pacientes en los que se prevé un uso prolongado. Uso prolongado de IBPs puede empeorar condiciones médicas crónicas y pacientes de alto riesgo. Hay pacientes con mayor susceptibilidad de desarrollar hipomagnesemia secundaria al uso de IBPs. Factores asociados a riesgo incrementado de hipomagnesemia con el uso de IBPs: uso prolongado (>1 año), < 45 años, uso reciente de cisplatino o carboplatino. Pacientes hospitalizados no hubo relación estadísticamente significativa entre el uso de IBPs y riesgo de hipomagnesemia.	El riesgo de hipomagnesemia en los usuarios de IBPs persistió después de ajustar las variables de confusión. La heterogeneidad entre los estudios puede limitar los resultados del análisis. Heterogeneidad: pacientes hospitalizados sin importar el tipo de enfermedad, pacientes administrados a la unidad de cuidado intensivo (UCI), pacientes hospitalizados con angina inestable, IAM sin elevación del ST y con elevación, pacientes ambulatorios y hospitalizados, pacientes con enfermedad renal en estadio final en hemodiálisis, pacientes postrasplante renal, estudios de casos y controles, estudios transversales, definición de hipomagnesemia. Limitaciones: revisión de estudios observacionales, pacientes cuya indicación para uso de IBPs es la dispepsia pueden tener una ingesta disminuida asociada, heterogeneidad entre estudios.

Factores relacionados con el desarrollo de hipomagnesemia en el postrasplante renal pediátrico en la Fundación Cardioinfantil.

Autor	Año	Pacientes <i>n</i>	Tipo estudio	Objetivo	Descenlace	Observaciones
Huang et al.	2000- 2011	948	Cohortes retrospectivo	Examinar la asociación entre los niveles séricos de Mg y el riesgo de desarrollar NODAT.	Eventos de NODAT: 182, tiempo medio para el desarrollo 0.6 años. Incidencia de NODAT 6.2/ 100 personas año. Prevalencia de hipoMg al primer mes postrasplante fue de 38.6%. Tanto los niveles séricos medios de Mg como el nivel de Mg sérico de base en rango de hipomagnesemia, se correlaciona con una probabilidad más alta de NODAT durante el primer mes de trasplante. La hipomagnesemia se asocia significativamente a un riesgo mayor de desarrollar NODAT comparado con los pacientes con niveles de Mg normales. Los niveles bajos de Mg se asocian con mayor riesgo de NODAT (en tiempo fijo: Mg basal, tiempo variable: cada 3 meses; promedio móvil: media por 3 meses en intervalos de 3 meses).	Mediciones seriadas de Mg (cada 3 meses) por debajo del rango normal se asocia a riesgo de NODAT. Además de la asociación entre uso de ICN durante el primer mes postrasplante y el riesgo de desarrollar NODAT; la hipoMg en el primer mes postrasplante también se considera un factor de riesgo independiente. Pacientes postrasplante renal con suplementación de Mg, presentan glicemias en ayuno menores a los 3 meses postrasplante. HipoMg se ha asociado a transporte de glucosa alterado, reducción en la secreción de insulina por las células beta del páncreas y alteración en las vías de señalización de la insulina.
Van Laecke et al.	2003- 2013	873	873	Examinar si las concentraciones bajas de Mg sérico al momento del trasplante se asocian con el riesgo de hospitalización por infecciones severas en el primer año tras el trasplante. Analizar la asociación de la concentración sérica de Mg con la infección por CMV y BK poliovirus con PCR (reacción en cadena de la polimerasa) positiva, como indicador de estado de inmunosupresión neta.	371 (65 por 100 pacientes-año) tuvieron una infección con necesidad de hospitalización en el primer año postrasplante. Los niveles basales bajos de Mg se asociaron con un mayor riesgo de infección o muerte. Variables asociadas con mayor riesgo de infección: diabetes como causa de enfermedad renal de base (HR 1.91; IC 95%; 1.29-8.93), diabetes preexistente, inducción con anticuerpos policlonales, trasplante combinado, anticuerpos reactivos, desajustes en el HLA, albúmina sérica. No diferencias en las concentraciones de Mg base, entre los pacientes que fueron asignados a diferentes protocolos de inmunosupresión. Los niveles de Mg no variaron dependiendo de la localización de la infección. Cuanto más alta la concentración de Mg basal, menor el riesgo de desarrollar infecciones serias que requieran hospitalización. Cada incremento de 0.1 mg/dl de Mg basal corregido con la albúmina, se asocia a una disminución del 5% en el riesgo de infección severa. El riesgo de viremia por CMV y BK virus disminuye con cada incremento de 0.1 mg/dl de Mg. Por cada disminución de 0.1 mg/dl en el la concentración de Mg basal, un riesgo de infección en el primer año postrasplante del 15%, en pacientes con Mg basal <2 mg/dl. El riesgo ajustado de mortalidad disminuyó con un incremento en el Mg sérico basal, sólo en pacientes con Mg <2.8 mg/dl.	Posterior al trasplante las concentraciones séricas de Mg disminuyen temprana y significativamente, especialmente en pacientes con ICN (pérdida renal de Mg, poliuria, diarrea medicamentosa o alteración en el metabolismo de la glucosa). Las concentraciones intracelulares de Mg solo disminuyen con pérdidas constantes de Mg sérico. La asociación entre la concentración basal de Mg sérico y la incidencia de infecciones severas posterior al trasplante es fuerte y dosis dependiente. Las concentraciones séricas de Mg disminuyen temprana y significativamente en personas con infecciones bacterianas y sepsis, posiblemente secundario a disminución en la ingesta, movimientos transcelulares o sensibilidad a la insulina. Incremento de Mg intra o extracelular puede disminuir la incidencia de infecciones severas.

5. Objetivos

5.1. Objetivo general:

Establecer la frecuencia y los factores relacionados con el desarrollo de hipomagnesemia en el postrasplante renal pediátrico en la Fundación Cardio Infantil de Bogotá durante el periodo 2006-2018.

5.2. Objetivos específicos:

- Describir las características clínicas y demográficas de los niños con enfermedad renal crónica (ERC) llevados a trasplante renal de la Fundación Cardio-infantil de Bogotá.
- Determinar la prevalencia de hipomagnesemia en la cohorte de pacientes pediátricos llevados a trasplante renal de la Fundación Cardio Infantil.
- Establecer el tiempo promedio postrasplante en el que se hizo diagnóstico de hipomagnesemia en el grupo de pacientes que desarrollaron esta complicación.
- Establecer la dosis y el tiempo promedio de suplencia de magnesio de los pacientes que desarrollaron hipomagnesemia.
- Comparar las características demográficas, clínicas (alteraciones electrolíticas, función del injerto, TFG) y de tratamiento (uso de diuréticos, terapia inmunosupresora, uso de IBP, requerimiento de diálisis) entre los pacientes que presentaron vs los que no presentaron hipomagnesemia en el periodo postrasplante.
- Establecer los factores asociados con el desarrollo de hipomagnesemia en el periodo postrasplante.

6. Formulación de la hipótesis

Hipótesis nula:

Ninguno de los factores sociodemográficos, clínicos, nutricionales y de tratamiento se asocia con el desarrollo de hipomagnseemia en el postrasplante renal pediátrico, en la Fundación Cardio infantil durante el periodo 2006-2018.

Hipótesis alterna:

Al menos uno de los factores sociodemográficos, clínicos, nutricionales y de tratamiento se asocia con el desarrollo de hipomagnseemia en el postrasplante renal pediátrico, en la Fundación Cardio infantil durante el periodo 2006-2018.

7. Metodología

7.1. Tipo de diseño de estudio

Estudio observacional de corte transversal con componente analítico.

7.2. Población y muestra

7.2.1. Población referencia:

Para el análisis descriptivo se incluirán los pacientes pediátricos llevados a trasplante renal en la Fundación Cardio-infantil desde 2006 hasta 2018.

7.2.2. Muestra:

El cálculo de tamaño muestral se basa en el objetivo de estimar la prevalencia de hipomagnesemia en la cohorte de pacientes pediátricos con trasplante renal en la Fundación Cardioinfantil, para ello se usan los siguientes parámetros a partir de la ecuación de diseño muestral para una proporción:

- Tamaño de la población: 103 individuos
- Prevalencia estimada: 43%
- Límites de confianza como % de 100: 5
- Efecto de diseño: 1,0
- Error tipo alfa (intervalo de confianza): 95%
- Ecuación:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{(N-1) \cdot e^2 + Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}$$

Tamaño de muestra estimado: 82 individuos

Con respecto al cálculo muestral es importante aclarar que se analizaron todos los datos disponibles, dada la baja prevalencia del evento y la oportunidad de identificarlo por ser la Fundación Cardioinfantil referencia en trasplante renal pediátrico.

7.3. Criterios de inclusión:

Pacientes pediátricos llevados a trasplante renal en la Fundación Cardio-infantil durante el periodo 2006-2018.

7.4. Criterios de exclusión:

-Pacientes con hipomagnesemia en el periodo pretrasplante.

7.5. Descripción y operacionalización de variables:

Tabla 2. Definición de variables.

Variables Socio-demográficas				
Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala de medición	Indicador
Edad	Edad en años cumplidos	Cuantitativa	Continua - Razón	Años
Sexo	Características fenotípicas que diferencian un hombre de una mujer	Cualitativa	Nominal	1= femenino 2= masculino
Variables Pre-trasplante				
Variables Clínicas				
Edad de diagnóstico de ERC	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de ERC	Cuantitativa	Continua - Razón	Años
Etiología ERC	Patología que generó la ERC.	Cualitativa	Nominal	1= CAKUT 2= Glomerulopatía 3= Tubulopatía 4=Otras
Talla/edad	Clasificación estado nutricional OMS	Cualitativa	Nominal	1= Talla adecuada para la edad (>-1 DE). 2= Riesgo de talla baja (>-2 a <-1 DE). 3= Talla baja (<-2 DE).

IMC/edad pretrasplante	Clasificación estado nutricional OMS	Cualitativa	Nominal	IMC/E 1= Obesidad (>+2 DS) 2= Sobrepeso (>+1 - <+2 DS) 3= Normal (-1 - +1 DS) 4= Bajo peso (>-2 - >-1DS) 5= Desnutrición (<- 2 DS)
Hipomagnesemia	Concentración plasmática de magnesio inferior a 1.8 mg/dl	Cualitativa	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Niveles de PTH	Niveles de PTH en pg/ml durante el estudio pretrasplante (Rango 15-68.3 pg/ml)	Cualitativa	Nominal	1= normal 2= anormal
Hipotiroidismo	Niveles de T4 libre inferiores a 0.7 ng/dL y niveles de TSH por encima de rango para laboratorio 0.35-4.94 mUI/L.	Cualitativa	Nominal	1 = presente 2 = ausente
Otros desequilibrios electrolíticos				
Hiponatremia	Concentración sérica de sodio inferior a 136 mEq/L	Cualitativa	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Hipokalemia	Concentración plasmática de potasio inferior a 3.5 mEq/L	Cualitativa	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Hipocalcemia	Concentración de calcio en plasma menor a 8.8 mg/dl.	Cualitativa	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Hipofosfatemia	Niveles séricos de fósforo menores a 4.5 mg/dL.	Cualitativa	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Otros				
Diuresis residual	Hace referencia a la función renal que mantienen los pacientes con ERC una vez han sido incluidos en programa de diálisis	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
Diálisis	Requerimiento de diálisis peritoneal o hemodiálisis antes del trasplante renal	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
Tipo de diálisis	Tipo de diálisis empleada	Cualitativa	Nominal	1= Diálisis peritoneal 2= Hemodiálisis
Duración de diálisis	Tiempo de Duración de la terapia dialítica previo a la realización del trasplante	Cuantitativa	Razón	Meses
Suplementación con magnesio	Aporte exógeno de magnesio	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
Uso de IBP	Manejo farmacológico con IBP	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
Uso de furosemda	Manejo farmacológico con diurético de Asa	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
Uso de otro tipo de diuréticos	Uso farmacológico de otro tipo de diuréticos	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No

Factores relacionados con el desarrollo de hipomagnesemia en el postrasplante renal pediátrico en la Fundación Cardioinfantil.

Variables Pos-trasplante				
Variables Socio-demográficas				
Edad al momento del trasplante	Duración en tiempo desde el nacimiento hasta el momento del trasplante.	Cuantitativa	Continua - Razón	Años
Edad del donante	Edad en años cumplidos del donante	Cuantitativa	Continua - Razón	Años
Variables Clínicas				
Tipo de donante	Según procedencia del órgano o tejido	Cualitativa	Nominal	1. Vivo 2. Cadavérico
Tiempo de isquemia fría	Intervalo de tiempo transcurrido desde que el órgano es preservado bajo un estado hipotérmico hasta su trasplante en el receptor	Cuantitativa	Razón	Horas
Regimen de inducción	Esquema de inmunosupresión para inducción en el momento del trasplante	Cualitativa	Nominal	1= Basiliximab 2= rATG
Regimen de mantenimiento	Esquema inmunosupresor para el mantenimiento	Cualitativa	Nominal	1: CsA - MPA - Est 2: mTOR-Est-Bela 3: mTOR-MPA-Est 4: Tac-MPA-Est 5: Tac-mTOR-Est 6: Tac-AZA 7: Tac-MPA
TFG	Tasa de filtración glomerular al 1 mes, 6 meses, 1 año, 2 años	Cuantitativa	Razón	ml/min/1.73 m ²
Uso de tiazida	Manejo farmacológico con diuréticos tiazídicos	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
Uso de furosemida	Manejo farmacológico con diurético de Asa	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
Uso de otro tipo de diuréticos	Uso farmacológico de otro tipo de diuréticos	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
Plasmaféresis	Uso de terapia de reemplazo plasmático en el periodo posterior al trasplante	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
Uso de IBP	Manejo farmacológico con IBP	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
Síntomas gastrointestinales	Vómito, diarrea	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
Hipomagnesemia	Concentración sérica de magnesio <1.8 mg/dL Suplencia por al menos 4 semanas hasta 1 año.	Cualitativa	Nominal	1= Presente 2= Ausente

Duración de hipomagnesemia	Tiempo transcurrido con hipomagnesemia detectada en controles con respecto a fecha del trasplante	Cualitativa	Nominal	Meses
Suplementación con magnesio	Aporte exógeno de magnesio	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
Niveles vitamina D	Niveles séricos de vitamina D	Cuantitativa	Continua - Razón	1= deficiencia (<20 ng/ml) 2= Insuficiencia (20-30 ng/ml)
Hiponatremia	Concentración sérica de sodio inferior a 136 mEq/L	Cualitativa	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Hipokalemia	Concentración plasmática de potasio inferior a 3.5 mEq/L	Cualitativa	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Hipocalcemia	Concentración de calcio en plasma menor a 8.8 mg/dl.	Cualitativa	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Hipofosfatemia	Niveles séricos de fósforo menores a 4.5 mg/dL.	Cualitativa	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Hipocloremia	Concentración de cloro en plasma menor a 98 mEq/L.	Cualitativa	Nominal	1= Presente 2= Ausente
Niveles de PTH	Niveles de PTH en pg/ml durante el estudio pretrasplante (Rango 15-68.3 pg/ml)	Cualitativa	Nominal	1= normal 2= anormal
Niveles de fosfatasa alcalina	Niveles séricos de fosfatasa alcalina que se evaluarán dependiendo de edad y sexo.	Cualitativa	Nominal	1=Normal 2= anormal
Complicaciones				
Rechazo	Destrucción o pérdida del órgano trasplantado como resultado de la activación de la respuesta inmune del huésped.	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
Función retardada del injerto (NTA)	Disfunción aguda del injerto renal en el periodo postrasplante.	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
Infecciones	Sepsis: disfunción orgánica que amenaza la vida causada por una respuesta disregulada del huésped frente a una infección. Shock séptico: estado de sepsis con disfunción circulatoria y celular/metabólica asociado a alto riesgo de mortalidad (17).	Cuantitativa	Nominal	1= Si 2= No
Glicemia en ayunas	Concentración sérica de glucosa en ayunas	Cuantitativa	Razón	1= Normal <99 mg/dL 2= Glicemia alterada en ayunas 100-125 mg/dL 3= Diabetes >126 mg/dL

7.6. Recolección de la información

La fuente de información secundaria esta basada en la revisión de las historias clínicas en medio electrónico de cada uno de los pacientes receptores de trasplante renal hasta 2018, haciendo énfasis en los factores exposicionales previamente identificados como posibles factores de riesgo reacionados con el desenlace que se busca evaluar con el fin de aplicar los factores de inclusión y exclusión para la selección de la muestra final.

Con la infromación extraída de las historia clínicas se diligenciará un formato de recolección de datos previamente diseñado en EXCEL versión 2017 el cual contemplará las características de interés de la población en estudio.

7.7. Plan de procesamiento de análisis de los datos

7.7.1. Descripción univariada:

Las variables cualitativas se presentarán en frecuencias relativas con expresión de denominador, para las variables cuantitativas se aplicaran pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para determinar normalidad. Las variables que resulten normales se expresaran con promedios y desviaciones estándar; las variables no normales se expresaran con medidas y rangos intercuartiles.

7.7.2. Análisis bivariado:

Se usara como variable independiente la presencia de hipomagnesemia post-trasplante renal, para las variables nominales se realizarán pruebas chi cuadrado para determinar asociación entre variables dependientes con valores esperados mayores a 5 y prueba exacta de Fisher para variables con valor esperado menor a 5, para las variables cuantitativas de distribución normal se usará prueba de t student para análisis independiente; las variables con distribución no normal se usara prueba McNemar.

7.7.3. Análisis multivariado:

Se construirá un modelo de análisis multivariado por regresión logística teniendo como criterio de inclusión las variables de referencia de ingreso de Hosmer/Lemeshow (valores de $p < 0.25$); el modelo se expresara con base en

coeficientes de regresión y Odds Ratio con intervalos de confianza al 95%, Por método de Wald se definirán las variables de impacto el variable independiente (hipomagnesemia post-trasplante renal) para la construcción del modelo final.

7.8. Manejo de los Datos

- Se construirá una base de datos para la información clínica y de laboratorio.
- Se garantizará la confidencialidad de la información, siendo esta guardada en una gaveta con llave. Todos los miembros del equipo de trabajo mantendrán en reserva los datos personales de los pacientes y serán manejados mediante códigos.
- En el análisis y publicación de los datos no se harán reportes que violen la identidad del sujeto.

7.9. Alcances y límites de la investigación

7.9.1. Alcances:

Determinar la relación existente entre el uso de inhibidores de calcineurina, como terapia inmunosupresora, en los pacientes pediátricos receptores de trasplante renal y el desarrollo de hipomagnesemia. Así como identificar otros posibles factores asociados a la presencia de este trastorno electrolítico y de esta forma poder tomar medidas de prevención y detección temprana para prevenir complicaciones asociadas a la hipomagnesemia en este grupo de pacientes; buscando la aplicabilidad de los hallazgos encontrados en otros centros especializados en trasplante renal pediátrico.

7.9.2. Límites:

- Asociada a la fuente primaria de información dado que esta será basada principalmente en los datos recolectados de las historia clínicas, limitando de esta forma la recolección de todos los datos y variables que se buscan evaluar en cada paciente.
- Dado el tamaño de la muestra limitará posible reproducción externa del estudio.

7.9.3. Sesgos:

El principal sesgo en el desarrollo del estudio es de información pues se hizo una revisión de historias clínicas. Para controlar el mismo se realizó:

- Una revisión directa de historias clínicas, registros, bases de datos de resultados de laboratorio, con el fin de garantizar la veracidad y seguridad del dato.
- La construcción de la base de datos por una sola persona y revisión posterior con el fin de garantizar la disminución en errores de registro.
- El análisis preliminar de los datos por estadística descriptiva para identificar datos extremos o atípicos.

8. Consideraciones éticas

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008.

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”

El presente estudio corresponde a una investigación sin riesgo en la medida en que se emplearan técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizará con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

9. Consideraciones administrativas

9.1.Presupuesto

RUBROS	CANTIDAD	VALOR INDIVIDUAL (COP)	DEDICACIÓN (HORAS/MES)	VALOR TOTAL (COP)
Personal				
Investigador principal	1	No financiable	30	\$0
Asesor temático	1	No financiable	5	\$0
Aseosor metodológico	1	No financiable	5	\$0
Aseosor estadístico	1	\$50.000	8	\$400.000
Materiales				
Cartucho impresora	2	\$ 50.000		\$ 100.000
Carpetas	3	\$ 5.000		\$ 15.000
Fotocopias y material bibliográfico	200	\$ 100 c/u		\$ 20.000
Equipos				
Computador portátil	1	\$1.500.000		\$1.500.000
TOTAL GENERAL				\$2.035.000

9.2.Cronograma

Año	2017			2018											
Mes	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Actividad	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Revisión bibliografía y propuesta de investigación															
Construcción del protocolo y ajustes según correcciones pertinentes															
Presentación a comité de investigación															
Presentación a comité de ética médica															
Recolección de la información															
Tabulación de datos															
Validación de base de datos															
Análisis de resultados															
Presentación de resultados, discusión y conclusiones del estudio a comité de tesis															
Correcciones finales															
Presentación de informe final y artículo															

Factores relacionados con el desarrollo de hipomagnesemia en el postrasplante renal pediátrico en la Fundación Cardioinfantil.

[illegible]

10. Resultados

Se incluyeron un total de 99 pacientes con edad al momento del trasplante entre 2,7 y 17,1 años; la edad promedio fue de 11,3 años con una DE de 3,6. El 39,3% (39/99) correspondían al sexo femenino.

Hubo una proporción de hipomagnesemia en el postrasplante de 42,4% (42/99).

Se presentó hipomagnesemia en el primer mes postrasplante en el 71,4% (30/42) de los casos, entre el primer y el sexto mes postrasplante en el 23,8% (10/42) de los casos y luego del sexto mes postrasplante en el 4,7% (2/42) de los casos. El tiempo promedio de suplencia farmacológica de magnesio posterior al diagnóstico fue de 15 meses con una DE de 15,2 meses y la dosis diaria mediana fue de 800 mg/día (entre 400mg/día y 1200 mg/día).

La población de estudio se dividió en dos grupos para su análisis: grupo A, pacientes que desarrollaron hipomagnesemia en el postrasplante y grupo B, pacientes que no desarrollaron hipomagnesemia en el postrasplante.

Se compararon las características demográficas y clínicas entre el grupo A y B las cuales se encuentran representadas en la **tabla 3**.

10.2. Estado nutricional

Al comparar el estado nutricional al momento del trasplante entre el grupo A y B, no hubo diferencia entre ambos grupos observándose una media de IMC para el grupo A de -0.45 DE versus -0.44 DE en el grupo B ($p=0.91$). Así mismo, la frecuencia de síntomas digestivos (vómito o diarrea) en el periodo postrasplante fue similar entre ambos grupos [grupo A: 21.4% (9/42) versus grupo B: 15.8% (9/57), $p=0.60$].

10.3. Etiología ERC y función renal

En cuanto a la etiología de la ERC no hubo relación estadísticamente significativa para los grupos evaluados ($p=0,482$). La distribución de los grupos por etiología para el grupo A y B fue: CAKUT 50% (21/42) y 56,1% (32/57), glomerulopatía 28,6% (12/42) y 33,3% (19/57), tubulopatía 4,8% (2/42) y 3,5% (2/57), otras etiologías 16,7% (7/42) y 7% (4/57); respectivamente. Con respecto a la función renal previa al trasplante no hubo diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a diuresis residual con un valor de p de 0,273. La función retardada del injerto y la TFG al mes, 6 meses, 1 y 2 años posterior al trasplante, no mostraron mayor relevancia estadística ($p=0,383$, $p=0,68$, $p=0,50$, $p=0,37$, $p=0,65$; respectivamente). A pesar que el grupo que desarrolló hipomagnesemia presentó una TFG menor durante el seguimiento hasta los 12 meses posterior al trasplante, la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa, datos encontrados en la **tabla 3**.

10.4. Efecto de las medidas terapéuticas

La terapia inmunosupresora de inducción en el grupo evaluado fue basiliximab o timoglobulina (rATG, por sus siglas en inglés) según protocolo institucional. En el grupo que presentó hipomagnesemia el 92,9% (39/42) fue tratado basiliximab mientras que el 7,1% (3/42) restante recibió rATG. Los pacientes del grupo B el 82,5% (47/57) recibieron basiliximab y el 17,5% (10/57) fue tratado con rATG. Con respecto al esquema de inducción no se encontró correlación estadística significativa para los grupos con un valor de p de 0,11. En la terapia de mantenimiento se evaluó el esquema más frecuente usado según el protocolo institucional, que incluye tacrolimus, mercaptopurina y esteroide (Tac-MPA-Est); en relación con otros regímenes que incluían ciclosporina (CsA), inhibidor del complejo diana de rapamicina (mTOR, por sus siglas en inglés), belatacept (Bel), mercaptopurina (MPA) y azatioprina (AZA); no encontrándose correlación estadística significativa entre los dos grupos ($p=0,50$). Del mismo modo, no se encontró correlación con los niveles de tacrolimus al mes, 6 meses, 12 y 24 meses; en los cuales las medias estuvieron fuera de rango de toxicidad como se ilustra en la **tabla 3** ($p=0,75$; $p=0,86$; $p=0,89$; $p=0,83$; respectivamente).

La terapia con plasmaféresis no representó ninguna diferencia en el análisis de grupos ($p=0,69$).

En cuanto al manejo diurético, se evaluó el uso de furosemida y otros diuréticos como tiazidas y espironolactona en ambos grupos, tanto en el periodo pretrasplante como en el postrasplante, no encontrándose diferencias significativas en ninguno de los dos grupos, siendo el valor de p para el uso de furosemida y otros diuréticos en pretrasplante de 0,464 y 1,0; respectivamente. El periodo postrasplante no difirió del anterior con valores de p para uso de furosemida, tiazidas y otros diuréticos de 0,974; 0,489 y 1,0; respectivamente.

El 100% de la población incluida recibió tratamiento con inhibidores de bomba de protones durante el primer año postrasplante, por lo que no fue posible establecer una comparación de esta variable entre ambos grupos.

Se evaluó el requerimiento de diálisis, tipo de diálisis y duración de la misma en los dos periodos de seguimiento. Encontrándose en el periodo previo al trasplante, que en el grupo A el 85,7% (36/42) recibió algún modo de diálisis, el 21,4% (9/42) en modalidad peritoneal, 42,9% (18/42) hemodiálisis y 9,5% (4/42) ambas; con un tiempo de duración medio de 2.32 años (± 2.41 DE). El grupo B, el 94,7% (54/57) se encontraba en diálisis previo al trasplante, de éstos el 10,5% (6/57) en modalidad peritoneal, 50,9% (9/57) en hemodiálisis y el 12,3% (7/57) en ambos modos. No se encontraron diferencias significativas para el requerimiento de diálisis, tipo de diálisis y duración de la misma, con valores de p de 1,0; 0,303 y 0,89; respectivamente. Para la fase postrasplante se evaluó el requerimiento de diálisis, encontrándose en el grupo de hipomagnesemia un 14,2% (6/42) y un 5,2% (3/57) para los que no la desarrollaron; sin una correlación estadística significativa ($p=0,12$).

10.5. Alteraciones metabólicas

En cuanto a la presencia de hipotiroidismo en el período previo al trasplante no se encontró relación significativa ($p=0,648$). Tampoco se halló correlación estadística entre los niveles de PTH previos al trasplante y al año de realizado el mismo ($p=0,25$ y $p=0,14$, respectivamente). Con respecto a los niveles de fosfatasa alcalina al año postrasplante no se

encontró relación entre los niveles medios en el análisis de grupos. Los niveles medios en el grupo A se encontraron en 294,4 U/L ($\pm 171,6$) y en 209,5 U/L ($\pm 125,7$) para el grupo B ($p=0,27$). Los niveles de vitamina D en el periodo postrasplante en ambos grupos fue variable manteniendo las medias en rango de insuficiencia, como se evidencia en la **tabla 3**, sin una relación estadísticamente significativa ($p=0,37$). En cuanto a los niveles de glicemia en ayunas posterior al trasplante para los dos grupos evaluados, se obtuvieron medias dentro de rango de normalidad, sin correlación estadística entre grupos ($p=0,23$).

10.6. Complicaciones

Se evaluó la presencia de sintomatología gastrointestinal, desarrollo de infecciones y rechazo, como se presenta en la **tabla 3**, no encontrando relaciones significativas entre los grupos evaluados ($p=0,6$; $p=0,66$; $p=0,78$; respectivamente).

10.7. Características del donante

Finalmente, en esta comparación se encontró una mayor proporción de pacientes que recibieron trasplante con donante cadavérico en el grupo A comparado con los pacientes del grupo B (92.9% vs 78.9%, $p=0,049$). En el análisis de regresión logística multivariado solo se encontró asociación entre desarrollo de hipomagnesemia postrasplante y donante cadavérico

Tabla 3. Comparación de las características demográficas y clínicas pre y postrasplante según el desarrollo de hipomagnesemia en el postrasplante

	Hipomagnesemia	No Hipomagnesemia	Valor <i>p</i> *
	n (%)	n (%)	
n	42 (42.4%)	57 (57.5%)	
Género			
Femenino	17 (40.5%)	22 (38.6%)	1
Masculino	25 (59.5%)	35 (61.4%)	
Etiología de la ERC			0.48
CAKUT	21 (50%)	32 (56.1%)	
Glomerulopatía	12 (28.6%)	19 (33.3%)	
Tubulopatía	2 (4.8%)	2 (3.5%)	
Otros	7 (16.7%)	4 (7%)	
Tipo de donante			0.04
Cadavérico	39 (92.9%)	45 (78.9%)	
Vivo	3 (7.1%)	12 (21.1%)	
Diálisis pretrasplante	31 (73.8%)	42 (73.7%)	1
Tipo de diálisis			0.30
Peritoneal	9 (21.4%)	6 (10.5%)	
Hemodiálisis	18 (42.9%)	9 (50.9%)	
Ambas	4 (9.5%)	7 (12.3%)	
Función retardada del injerto	4 (9.5%)	10 (17.5%)	0.38
Uso furosemida en el postrasplante	15 (35.7%)	9 (33.3%)	0.974
Terapia inducción			0.11
Basiliximab	39 (92.9%)	47 (82.5%)	
rATG	3 (7.1%)	10 (17.5%)	
Terapia mantenimiento			0.50
TAC- MPA- Est	34 (81%)	45 (78.9%)	
Otros	8 (19%)	12 (21.1%)	
Plasmaféresis en el postrasplante	8 (19%)	8 (14%)	0.69

Factores relacionados con el desarrollo de hipomagnesemia en el postrasplante renal pediátrico en la Fundación Cardioinfantil.

Complicaciones infecciosas en el postrasplante	27 (64.3%)	33 (57.9%)	0.66
Rechazo	16 (38.1%)	24 (42.1%)	0.78
	Media (DE)	Media (DE)	Valor p^{**}
Edad al trasplante (años)	10.65 (4.1)	11.9 (3.2)	0.094
Edad diagnóstico de ERC	4.1 (4.4)	4.4 (4.31)	0.67
IMC pretrasplante (DE)	-0.45 (1.06)	-0.44 (1.21)	0.96
Edad donante (años)	22.34 (9.07)	23.9 (9.4)	0.412
Tiempo de isquemia fría (Horas)	13.2 (4.8)	11.4 (5.5)	0.11
Mismatch	3.44 (1.07)	3.40 (1.32)	0.88
Duración de la diálisis pretrasplante	2.32 (2.41)	2.38 (1.57)	0.89
PTHi pretrasplante	512.8 (476.8)	644.3 (605.6)	0.25
TFG (mil/min/1.73) - 1 mes postrasplante	116.5 (29.5)	119.3 (36.8)	0.68
TFG (mil/min/1.73) - 6 meses postrasplante	113.8 (26.2)	118.2 (33.7)	0.50
TFG (mil/min/1.73) - 1 año postrasplante	108.5 (22.3)	113.2 (26.3)	0.37
Niveles TAC -1 mes postrasplante	7.89 (3.31)	7.71 (2.09)	0.75
Niveles TAC -6 meses postrasplante	8.33 (1.6)	8.39 (1.7)	0.86
Niveles TAC -12 meses postrasplante	8.10 (1.24)	8.06 (1.40)	0.89
PTHi - al 1 año postrasplante	113.4 (53.7)	75.2 (51.3)	0.14
Fosfatasa alcalina (U/L)- al 1 año postrasplante	249.4 (171.6)	209.5 (125.7)	0.27

Niveles de vitamina D postrasplante	26.3 (6.6)	24.3 (9.4)	0.37
Calcio sérico total promedio en el 1 año postrasplante (mg/dL)	8.94 (0.66)	8.91 (0.76)	0.82
Glicemia en ayunas (mg/dL) en el 1 año postrasplante	93.2 (15.6)	90.2 (9.05)	0.23

ERC- Enfermedad renal crónica, **CAKUT**- Anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario (de sus siglas en inglés Congenital anomalies of kidney and urinary tract, **rATG**- Globulina anti-timocito (de sus siglas en inglés *Total and Active Rabbit Antithymocyte Globulin*), **TAC**- tacrolimus, **MPA**- mercaptopurina, **Est**- esteroide, **IMC**- índice de masa corporal, **PTHi**- parathormona intacta, **TFG**- tasa de filtración glomerular.

*Valor de *p* calculado mediante chi cuadrado.

**Valor de *p* calculado por prueba exacta de Fisher.

11. Discusión

La hipomagnesemia es un trastorno frecuente posterior al trasplante renal, el cual puede persistir hasta en el 20% de los receptores (19,20). La frecuencia reportada de hipomagnesemia en el postrasplante varía entre un 34 a 43% (3, 10, 19) y esta puede cambiar según el régimen inmunosupresor utilizado. De esta forma, Navaneethan et al., reporta una frecuencia de hipomagnesemia de 43% en las primeras semanas postrasplante, en pacientes adultos tratados con tacrolimus (3), mientras que otros como Trompeter et al, reportan una frecuencia de hipomagnesemia en pacientes pediátricos de 34% cuando estos fueron tratados con tacrolimus y de 12.4% cuando recibieron ciclosporina (10). De acuerdo a nuestro conocimiento, son escasos los estudios con población pediátrica que evalúan este desenlace (4,10). Sin embargo, en el estudio actual se encontró una frecuencia de hipomagnesemia del 42,4%, similar a lo reportado en estudios realizados tanto en adultos como en niños (4).

Así mismo, al igual que en otras series, en el estudio actual, se observó una mayor frecuencia de desarrollo de hipomagnesemia durante el primer mes postrasplante (2) y teniendo en cuenta que el tiempo promedio de suplencia de magnesio fue de 15 meses, los resultados sugieren al igual que otros estudios (17,18) que la hipomagnesemia es un trastorno que puede persistir por periodos prolongados de tiempo posterior al trasplante.

En la población general se han descrito diferentes causas de hipomagnesemia tales como pérdidas renales y gastrointestinales de este catión, uso de diuréticos, necrosis tubular aguda (NTA), uso de inhibidores de bomba de protones y desnutrición (17, 20-22). En el postrasplante renal se han descrito como causas de hipomagnesemia: el uso de inhibidores de calcineurina (ICN), diuréticos e IBP; TFG bajas (<45 ml/min/1.73m²) en el postrasplante temprano; NTA y en general lesiones debidas a el fenómeno de isquemia-reperfusión (1,2,7,22).

En el estudio actual, solo se encontró asociación entre el desarrollo de hipomagnesemia en los pacientes que recibieron un trasplante con donante cadavérico [92,9% (39); $p=0,049$; OR 3,46; IC 0,91-13,18], en los que el tiempo medio de isquemia fría fue de 13,2 horas [$\pm 4,8$ DE]. Estos tiempos promedios de isquemia fría pueden estar relacionados con un mayor riesgo para el injerto renal de sufrir lesiones tubulares de tipo isquémico que podrían haber contribuido a una mayor susceptibilidad para el desarrollo de hipomagnesemia. Es importante mencionar que, a pesar de la significancia estadística de la prueba de *Chi cuadrado* para esta variable, el IC cruza ligeramente el 1, por lo cual sería necesario ampliar el tamaño muestral que permita dar una razón más precisa del intervalo de confianza.

Teniendo en cuenta que, en este estudio, no hubo diferencias en la frecuencia de función retardada del injerto y en el valor medio de la TFG en el periodo postrasplante entre los pacientes que desarrollaron o no hipomagnesemia, se puede inferir un efecto del tipo de donante (cadavérico) sobre la susceptibilidad tubular para el desarrollo de hipomagnesemia no necesariamente se acompaña de cambios en otras variables como la TFG en el periodo postrasplante.

Como se mencionó previamente, en algunos estudios han encontrado relación entre el desarrollo de hipomagnesemia y el uso de ICN, específicamente tacrolimus (7,8). En el estudio actual la mayor parte de la población objeto (94%) recibió terapia de mantenimiento con inhibidores de calcineurina y en especial tacrolimus. Dada la baja proporción de pacientes que recibieron terapia inmunosupresora con ciclosporina u otros inmunosupresores distintos a tacrolimus, no fue posible establecer una asociación entre el tipo de régimen inmunosupresor y el desarrollo de hipomagnesemia en el postrasplante al igual que ocurrió con el uso de IBP, los cuales fueron administrados en el 100% de la población incluida.

Los niveles promedio de tacrolimus tanto en el grupo de pacientes que hicieron o no hipomagnesemia fue similar en el seguimiento postrasplante, lo cual puede deberse a que el

protocolo institucional incluye el inicio de tacrolimus como terapia de mantenimiento en las primeras 48 horas postrasplante y la medición estricta de niveles que permita realizar los ajustes necesarios en la dosis del medicamento que permita mantener niveles en rangos terapéuticos.

Con respecto al estado nutricional no hubo diferencia significativa en el IMC al momento del trasplante entre el grupo de pacientes que presentaron o no hipomagnesemia, de tal forma que, la mayoría de los pacientes tenían un IMC normal o en riesgo de desnutrición y ningún paciente en estado de desnutrición, condición que según otros estudios podría asociarse al desarrollo de hipomagnesemia (21).

Es importante resaltar que en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas con los niveles promedio de otros electrolitos en el periodo postrasplante. Lo cual puede sugerir, que la hipomagnesemia se comporta como complicación de un electrolito único. De igual forma, tampoco se encontraron diferencias en los determinantes del metabolismo calcio/fósforo en el periodo postrasplante, lo cual es relevante debido a la asociación entre hipomagnesemia y estas alteraciones, lo cual puede deberse a que todos los pacientes recibieron suplencia farmacológica para mantener niveles de magnesio en rango normal.

Las limitaciones del estudio actual incluyen el hecho que se evalúa únicamente la población de un solo centro y la falta de datos en los registros médicos que pudieran establecer la eliminación urinaria de magnesio durante el periodo postrasplante.

Se harán recomendaciones al grupo de trasplante renal pediátrico de la Fundación Cardioinfantil sobre la importancia de incluir la evaluación periódica del estado de magnesio sérico en el periodo postrasplante, dadas las implicaciones clínicas que este trastorno puede

tener en la sobrevida del injerto, metabolismo óseo, de la glucosa, cardiovascular y riesgo de infección; lo cual genera mayor comorbilidad en estos pacientes.

Se hace importante para próximos estudios la evaluación de otros centros especializados en trasplante renal pediátrico, para de esta forma garantizar un mayor tamaño muestral que permita obtener resultados significativos en otras de las variables estudiadas, como se ha descrito en estudios previamente mencionados.

12. Conclusiones

La hipomagnesemia es una complicación que se presenta con frecuencia en el periodo posterior al trasplante renal en pacientes pediátricos. Su importancia radica en las implicaciones clínicas que tiene el desarrollo de hipomagnesemia en estos pacientes, alterando la sobrevida del injerto, altera la salud cardiovascular, metabolismo óseo y de carbohidratos y sin menor importancia incremento en el riesgo de infección. Del trabajo realizado se concluye:

- La prevalencia de hipomagnesemia en la población estudiada fue de 42,4%, siendo el tipo de donante cadavérico el único factor que se asoció a este desenlace. Esto probablemente en relación con una exposición a un mayor tiempo de isquemia fría lo cual favorece lesiones en el injerto mediadas por mecanismos de isquemia-reperusión.
- La hipomagnesemia en el postrasplante renal es una complicación frecuente, que puede persistir por largos periodos de tiempo y que se presenta con mayor frecuencia en el primer mes posterior al trasplante renal.
- No se encontró relación entre el uso de inhibidores de calcineurina y el desarrollo de hipomagnesemia, probablemente porque éstos hacen parte del protocolo de manejo de todos los pacientes llevados a trasplante renal, con inicio en las primeras 48 horas del trasplante.

13. Referencias

1. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail.* 2015;37(7):1237–41.
2. Uslu Gökceoğlu A, Comak E, Dogan CS, Koyun M, Akbas H, Akman S. Magnesium excretion and hypomagnesemia in pediatric renal transplant recipients. *Ren Fail.* 2014;36(7):1056–9.
3. Trompeter R, Filler G, Webb NJA, Watson AR, Milford D V., Tyden G, et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(3):141–9.
4. Douwes RM, Gomes-Neto AW, Schutten JC, van den Berg E, de Borst MH, Berger SP, et al. Proton-Pump Inhibitors and Hypomagnesaemia in Kidney Transplant Recipients. *J Clin Med.* 2019;8(12):2162.
5. Filler G. Calcineurin inhibitors in pediatric renal transplant recipients. *Paediatr Drugs.* 2007;9(3):165–74.
6. Van Laecke S, Van Biesen W. Hypomagnesaemia in kidney transplantation. *Transplant Rev [Internet].* 2015;29(3):154–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2015.05.002>
7. Navaneethan SD, Sankarasubbaiyan S, Gross MD, Jeevanantham V, Monk RD. Tacrolimus-Associated Hypomagnesemia in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2006;38(5):1320–2.
8. Rodrigues N, Santana A, Guerra J, Neves M, Nascimento C, Gonçalves J, et al. Serum Magnesium and Related Factors in Long-Term Renal Transplant Recipients: An Observational Study. *Transplant Proc.* 2017;49(4):799–802.
9. Quamme, GA; Dirks J. The Physiology of Renal Magnesium Handling. *Ren Physiol.* 1986;9:257–69.
10. Houillier P. Mechanisms and regulation of renal magnesium transport. *Annu Rev Physiol.* 2014;76:411–30.
11. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(7):1257–72.
12. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail.* 2015;37(7):1237–41.
13. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The association between the use of

proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9(11).

14. Guyton AC HH. Tratado de fisiología médica. 11a ed. Bonet Serra B, editor. Barcelona: Elsevier; 2006.
15. Romani AMP. Cellular magnesium homeostasis. Arch Biochem Biophys. 2011;512(1):1–23.
16. Trompeter R, Filler G, Webb NJ a, Watson AR, Milford D V, Tyden G, et al. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. Pediatr Nephrol. 2002;17(3):141–9.
17. Castiglioni S, Cazzaniga A, Albisetti W, Maier J. Magnesium and Osteoporosis: Current State of Knowledge and Future Research Directions. Nutrients. 2013;5(8):3022–33.
18. Van Laecke S, Vermeiren P, Nagler E V., Caluwe R, De Wilde M, Van der Vennet M, et al. Magnesium and infection risk after kidney transplantation: An observational cohort study. J Infect. 2016;73(1):8–17.
19. Miles CD, Westphal SG. Electrolyte disorders in kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol. 2020;15(3):412–4.
20. De Waele L, Van Gaal PJ, Abramowicz D. Electrolytes disturbances after kidney transplantation. Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med. 2019;74(1):48–52.
21. Van Laecke S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med [Internet]. 2019;74(1):41–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1516173>
22. Osorio JM, Bravo J, Pérez A, Ferreyra C, Osuna A. Magnesemia in renal transplant recipients: Relation with immunosuppression and posttransplant diabetes. Transplant Proc [Internet]. 2010;42(8):2910–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.08.016>