



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**“FRECUENCIA DE HIPOMAGNESEMIA EN NIÑOS POST
TRASPLANTADOS DE RIÑÓN”**

**“FREQUENCY OF HYPOMAGNESEMIA IN PEDIATRIC KIDNEY
TRANSPLANT RECIPIENTS”**

**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

AUTORES

JESUS RICARDO VILLAFANA ROJAS

MAO MANUEL ZETA RUIZ

ASESOR

REYNER FELIX LOZA MUNARRIZ

LIMA - PERÚ

2024

JURADO

Presidente: Dr. César Antonio Loza Munarriz

Vocal: Dra. Joanna Yanissa Venegas Justiniano

Secretario: Dra. Karina Janet Rosales Mendoza

Fecha de Sustentación: 15 de enero de 2024

Calificación: Aprobado

ASESOR DE LA TESIS

Dr. Reyner Felix Loza Munarriz

Departamento de Pediatría, Servicio de Especialidades Pediátricas, Hospital

Cayetano Heredia

ORCID: 0000-0003-1769-9527

DEDICATORIA

Queremos dedicar todo el esfuerzo puesto en este trabajo de investigación a nuestros seres queridos, de quienes encontramos la fuerza necesaria para no desfallecer en el intento. A los que aún nos acompañan y a quienes ya no, pero que en vida se habrían sentido igualmente- y probablemente más- orgullosos que nosotros.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro sincero agradecimiento a nuestro asesor, Dr. Reyner Loza, por su guía, comprensión y apoyo a lo largo de este proceso. Además, agradecemos a todas aquellas personas que en mayor o menor medida ayudaron con su soporte a culminar con éxito esta etapa de nuestra vida profesional.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

El presente trabajo de investigación fue en su totalidad autofinanciado por los investigadores, sin apoyo de entidades externas.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés que puedan influir en los resultados o conclusiones del presente trabajo de investigación.

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

FRECUENCIA DE HIPOMAGNESEMIA EN NIÑOS POST TRASPLANTADOS DE RIÑÓN

INFORME DE ORIGINALIDAD

18%	17%	7%	2%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	2%
2	www.convencion.org.uy Fuente de Internet	2%
3	moam.info Fuente de Internet	1%
4	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	1%
5	www.researchgate.net Fuente de Internet	1%
6	worldwidescience.org Fuente de Internet	1%
7	revistabiomedica.org Fuente de Internet	1%
8	scielo.isciii.es Fuente de Internet	1%

TABLA DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. OBJETIVOS.....	4
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	5
IV. RESULTADOS.....	10
V. DISCUSIÓN.....	13
VI. CONCLUSIONES.....	20
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21
VIII. TABLAS Y GRÁFICOS.....	27

RESUMEN

Introducción: La enfermedad renal crónica en niños es una patología que en etapas avanzadas requiere trasplante renal, el cual puede presentar complicaciones que no se encuentran bien documentadas como la hipomagnesemia. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de hipomagnesemia en pacientes post trasplantados renales en un hospital de nivel de complejidad III-1 en Lima, Perú, así como la exploración de posibles factores que se correlacionen con la hipomagnesemia. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo de serie de casos retrospectivo y corte transversal que incluyó 52 pacientes pediátricos sometidos a trasplante renal en el Hospital Cayetano Heredia durante los años 2007-2020. Análisis de datos: Microsoft Excel y STATA 18. **Resultados:** La frecuencia de hipomagnesemia fue de 92.31%. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el desarrollo de hipomagnesemia y niveles séricos de tacrolimus con un valor p de 0,015 a través de la prueba estadística U de Mann-Whitney; se encontró una correlación negativa significativa entre niveles séricos de tacrolimus y magnesio con un valor $p < 0,01$ a través de la prueba estadística correlación de Spearman ($r_s = -0,459$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con otras variables. **Conclusiones:** La frecuencia de hipomagnesemia en los niños postrasplantados de nuestra población es alta comparada con otras series. Se evidencia una correlación estadísticamente significativa entre el uso de tacrolimus como parte de la terapia inmunosupresora de mantenimiento y el desarrollo de hipomagnesemia.

Palabras clave: hipomagnesemia, trasplante de riñón, insuficiencia renal crónica, tacrolimus.

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease in children is a condition that requires kidney transplantation in advanced stages, which can present complications that are not well documented such as hypomagnesemia. **Objective:** To determine the frequency of hypomagnesemia in pediatric kidney transplant recipients at a level III-1 complexity hospital in Lima, Perú, as well as to explore possible factors correlating with hypomagnesemia. **Materials and methods:** A retrospective case series and cross-sectional descriptive study that included 52 pediatric patients who underwent kidney transplantation at Cayetano Heredia Hospital during the years 2007-2020. **Data analysis:** Microsoft Excel and STATA 18. **Results:** The frequency of hypomagnesemia was 92,31%. A statistically significant difference was found between hypomagnesemia and serum tacrolimus levels with a p-value of 0,015 using the Mann-Whitney U statistical test; a significant negative correlation was found between serum tacrolimus and magnesium levels with a p-value <0,01 using the Spearman correlation statistical test ($r_s = -0,459$). No statistically significant differences were found with other variables. **Conclusions:** The frequency of hypomagnesemia in our pediatric kidney transplant recipients population is high compared to other series. A statistically significant correlation is evidenced between the use of tacrolimus as part of maintenance immunosuppressive therapy and the development of hypomagnesemia.

Keywords: hypomagnesemia, renal transplantation, chronic kidney insufficiency, tacrolimus.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica es una anomalía de la estructura o función del riñón que trae implicaciones importantes en la salud de un individuo; en el año 2012, la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* dio criterios para la definición de Enfermedad Renal Crónica (ERC) los cuales son válidos tanto para población adulta como para la pediátrica; aunque, en este último grupo se tienen que considerar algunos aspectos importantes (1, 2).

Warady et al. describen en el año 2018 una prevalencia global de 15-74.7 casos por millón de niños con ERC; sin embargo, es importante señalar que la precisión de estos datos es cuestionable dada su antigüedad y que no se disponen de cifras actualizadas para proporcionar una imagen precisa de la situación actual (3).

En Perú, los estudios evaluaron la prevalencia de Enfermedad Renal Crónica en menores de 18 años a través de reportes de pacientes en Terapia de Reemplazo Renal (TRR); estos datos revelaron que la tasa de prevalencia de TRR en niños menores de 18 años es de 5 niños por millón de población y según el análisis situacional de la ERC en Perú en el año 2015, el Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH) atiende al mayor porcentaje de estos niños, con un 36.7% del total (4). Dentro de las opciones de TRR que se ofrece a estos pacientes en estadios finales se encuentran la diálisis peritoneal crónica ambulatoria, la hemodiálisis crónica y el trasplante renal (5,6,7).

El trasplante renal sigue siendo el mejor tratamiento para aquellos niños con enfermedad renal en estadio 5, esto se debe a que la supervivencia y la mejora en la

calidad de vida de los pacientes que reciben trasplante renal son superiores a los que permanecen en diálisis (8).

Según datos internacionales, en Perú se llevaron a cabo 133 trasplantes renales entre 2004 y 2017, constituyendo el 3% de los procedimientos latinoamericanos en ese período (9). Asimismo, la Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica (IPNA) reportó en 2018 un total de 149 niños de 0 a 19 años en Terapia de Reemplazo Renal en Perú, con una prevalencia de 12.8 niños por millón de población relacionada con la edad (10); además, en 2021 reportó en Perú un total de 221 niños en Terapia de Reemplazo Renal, con una prevalencia de 26,2 niños por millón de población relacionada con la edad (11).

En el año 2007 el Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH) inició un programa de trasplantes renales los cuales son financiados por el Ministerio de Salud (MINSA) a través del Seguro Integral de Salud (SIS); ese mismo año, el HNCH es acreditado por la Organización Nacional de Trasplante de Órganos y Tejidos (ONDT) del MINSA como centro donador-trasplantador hasta la actualidad; este programa se plantea seguir en crecimiento para ir disminuyendo la desigualdad en el acceso a cualquiera de las modalidades de TRR para los pacientes pediátricos (12).

Las complicaciones del aloinjerto de riñón son diversas y pueden clasificarse en médicas y quirúrgicas; dentro de las médicas se incluyen el rechazo agudo celular y humoral, la retención urinaria, hemorragia, hematuria, entre otras, y dentro de las quirúrgicas, se incluyen a la trombosis de la arteria o vena renal, pseudoaneurismas u obstrucción ureteral (13,14). Sin embargo, también existen complicaciones

causadas por el uso de fármacos inmunosupresores, en específico los anticalcineurínicos como la ciclosporina y el tacrolimus, los cuales son usados en la terapia de mantenimiento post trasplante (15). Dentro de estas complicaciones ocasionadas por el uso de estos fármacos tenemos alteraciones metabólicas tales como hiperpotasemia, hiperuricemia, acidosis metabólica, hipofosfatemia e hipomagnesemia (16,17).

El objetivo del presente estudio es evaluar la hipomagnesemia, debido a que es una complicación frecuente y no ampliamente reportada que se presenta de forma asintomática, pero que si los valores séricos llegan a ser menor a 1.2 mg/dL pueden aparecer ciertos signos y síntomas que representan un riesgo para la vida del paciente; entre ellos, se presentan síntomas neuromusculares (debilidad, hiperreflexia), cardiacos (arritmias ventriculares), esqueléticos (retraso en el crecimiento, fragilidad ósea); además, suele acompañarse de otras alteraciones electrolíticas como hipokalemia o, en casos severos, hipocalcemia (18,19).

Bajo el contexto de lo previamente mencionado, el presente estudio busca responder a la siguiente pregunta de investigación: *En niños post-trasplantados de riñón, ¿cuál es la frecuencia de hipomagnesemia y cómo se relaciona con otras variables clínicas y demográficas?*. Esta interrogante se centra en comprender objetivamente la frecuencia y las correlaciones clínicas de la hipomagnesemia en un grupo específico de pacientes, proporcionando así una visión más profunda de las necesidades y desafíos en la gestión de la salud de los niños post-trasplantados renales.

II. OBJETIVOS

Objetivo General: Evaluar la frecuencia de hipomagnesemia en pacientes pediátricos después de recibir trasplante renal.

Objetivos Específicos: Evaluar la frecuencia de hipomagnesemia según grupo etario, sexo, raza, tipo de donante (vivo relacionado, vivo no relacionado o cadavérico), dosis de tacrolimus, niveles séricos de tacrolimus al momento del dosaje de magnesio, estado nutricional, etiología de la enfermedad renal primaria, tasa de filtración glomerular y tiempo transcurrido desde el trasplante hasta la aparición de hipomagnesemia. Explorar la posible correlación entre las variables mencionadas y los niveles séricos de magnesio.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo de serie de casos retrospectivo y de corte transversal que tuvo como objetivo evaluar la presencia o ausencia de hipomagnesemia en pacientes pediátricos que fueron sometidos a un trasplante de riñón en un hospital de nivel de complejidad III-1 en Lima, Perú, además de evaluar los posibles factores asociados.

Población

Pacientes pediátricos de 0 a 18 años post trasplantados de riñón que fueron intervenidos en el Hospital Cayetano Heredia en Lima, Perú y que posteriormente se les realizó seguimiento clínico y laboratorial. La información de los pacientes se obtuvo de las historias clínicas.

Criterios de inclusión: pacientes menores de 18 años de edad, pacientes que hayan sido intervenidos quirúrgicamente en el Hospital Cayetano Heredia por trasplante de riñón, pacientes con un mínimo de 3 meses de trasplantados.

Criterios de exclusión: pacientes trasplantados en otro centro de salud, pacientes con uso de diuréticos como terapia de mantenimiento, pacientes cuya historia clínica o datos se encuentren no disponibles o incompletos.

Muestra

Nuestra población de estudio constó inicialmente de un total de 66 pacientes del Hospital Cayetano Heredia durante los años 2007 a 2020; posteriormente se

seleccionó a 52 pacientes quienes cumplían con los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados.

Definición operacional de variables

Niveles séricos de magnesio: variable cuantitativa continua. Valores menores a 1,7 mg/dL son indicadores de hipomagnesemia.

Edad: variable cuantitativa continua. Valor numérico dado por la historia clínica al momento del trasplante y de la aparición de hipomagnesemia.

Sexo: variable cualitativa dicotómica. Información obtenida a través de la historia clínica que categoriza a cada paciente según sus características fisiológicas/sexuales que lo distingue entre masculino y femenino

Raza: variable cualitativa. Información obtenida a través de la historia clínica en la que se incluyen las razas caucásica, asiático del este, asiático del sur, hispano, arábico, africano/afroamericano, otra.

Tipo de donante: variable cualitativa. Información obtenida a través de la historia clínica que categoriza a los pacientes según la condición biológica vital del donante del órgano como cadavérico, vivo relacionado y vivo no relacionado.

Dosis de tacrolimus: variable cuantitativa continua. Información obtenida a través de la historia clínica, y calculada según el peso del paciente en mg/kg de tacrolimus.

Niveles séricos de tacrolimus: variable cuantitativa continua. Información obtenida a través de la historia clínica que detalla los niveles séricos de tacrolimus en ng/ml

Estado nutricional: variable cualitativa. Información obtenida a través de la historia clínica y categorizada según el índice de masa corporal (IMC) para la edad tanto

para sexo masculino y femenino tomando como referencia las curvas de crecimiento proporcionadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) basadas en z-scores, que a su vez describe 5 categorías: obesidad severa (IMC/Edad $\geq +3$ DE), obesidad (IMC/Edad $\geq +2$ DE y $< +3$ DE), sobrepeso (IMC/Edad $\geq +1$ DE y $< +2$ DE), eutrófico (IMC/Edad > -1 DE y $< +1$ DE), riesgo de desnutrición (IMC/Edad ≤ -1 DE y > -2 DE) y desnutrición (IMC/Edad ≤ -2 DE).

Etiología de enfermedad primaria: variable cualitativa. Información obtenida a través de la historia clínica que categoriza a los pacientes según el tipo de enfermedad primaria.

Tasa de filtración glomerular: variable cuantitativa continua. Calculada a través de la fórmula de Schwartz clásica con los datos obtenidos a través de la historia clínica al momento de la presentación de la hipomagnesemia, medida en ml/min/1,73m².

Tiempo transcurrido desde el trasplante: variable cuantitativa. Información obtenida a través de la historia clínica que registra el tiempo transcurrido en días desde la fecha del trasplante hasta la presentación de hipomagnesemia

Drogas concomitantes: variable cualitativa. Información obtenida a través de la historia clínica y que registra los fármacos adicionales recibidos además de tacrolimus.

Procedimientos y técnicas

Se recolectó los datos de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el programa de trasplante renal del Hospital Cayetano Heredia a través de una base de recolección de datos individual. Para la recolección de estos se consideró los datos correspondientes a la fecha de medición los niveles de séricos de magnesio luego

de 3 meses post trasplante y que se encontraban disponibles en su totalidad. Luego se agruparon todos los datos en una base de Microsoft Excel 2021 para ingresar la información en el formato requerido por el programa de análisis estadístico STATA V.18.

Aspectos Éticos

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia con el código SIDISI 204231. Al ser un estudio observacional retrospectivo no se requirió un consentimiento informado y se protegió la identidad de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio codificando de manera anónima los datos recolectados. Durante todo el desarrollo del presente estudio se cumplieron todos los principios éticos incluidos en la Declaración de Helsinki.

Plan de Análisis

Para la creación y formato de la base de datos se utilizó el programa Microsoft Excel 2021 y para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA V.18. Se describieron porcentajes para las variables cualitativas y se utilizó medidas de tendencia central para las variables cuantitativas. Para estas últimas, se utilizó medias con sus respectivas desviaciones estándar si las variables presentaban una distribución normal, y medianas y rangos intercuartiles para las que presentaban una distribución no normal. Para evaluar relaciones y/o asociaciones entre variables se utilizó la prueba de χ^2 para las variables cualitativas y prueba de Fisher en caso de que una variable presente frecuencias bajas en alguna de sus categorías. Para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de T de Student para las variables que presentaban distribución normal y la prueba de U de Mann-Whitney para las que

presentaban distribución no normal. Además se buscó correlaciones entre variables cuantitativas a través de la prueba de correlación de Pearson para las variables cuantitativas con distribución normal y correlación de Spearman para las que contaban con distribución no normal. Se consideró un valor de “p” estadísticamente significativo como $p < 0,05$.

IV. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 52 historias clínicas correspondientes a pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. Las características clínico-demográficas de los pacientes se encuentran representadas en la Tabla 1 con frecuencias y medidas de tendencia central.

Respecto a la frecuencia de hipomagnesemia encontrada en el estudio, esta fue de 92.31% (n=48). El punto de corte para la evaluación fueron niveles séricos de magnesio menor a 1,7 mg/dl.

Dentro del grupo de pacientes con hipomagnesemia, la media de la edad al momento del trasplante fue de 13,54 años (DE=3,48) y la media de la edad al momento de la medición de magnesio fue de 14,43 años (DE=3,52). La distribución por sexo fue de 64,58% masculino y 35,42% femenino; por raza fue de 95,83% mestizo, 2,08% afroamericano y 2,08% hispano; por tipo de donante fue de 64,58% vivo relacionado, 33,33% cadavérico y 2,08% vivo no relacionado; por estado nutricional fue de 68,75% adecuado/eutrófico, 12,5% sobrepeso, 4,17% obesidad, 12,5% riesgo de desnutrición y 2,08% desnutrición; por terapia de mantenimiento fue de 93,75% con tacrolimus y 6,25% con inhibidor de mTOR.

Asimismo, dentro de este grupo, la mediana de los niveles séricos de magnesio se ubicó en 1,41 mg/dl (RIQ 1,39-1,6), la mediana de los niveles séricos de tacrolimus se ubicó en 8 ng/ml y la media de la dosis de tacrolimus que recibió este grupo de pacientes fue de 0,128 mg/kg (DE 0,048). La mediana del IMC se ubicó en 19,83 kg/m² (RIQ 17,8-21,72) y la media de la TFG fue de 112,32 ml/min/1,73m² (DE

31,01). Además la mediana del tiempo transcurrido desde la fecha de trasplante hasta la presentación de hipomagnesemia se ubicó en 142 días (RIQ 107,5- 337,5).

Se muestran una tabla de frecuencias y una tabla de comparación de medidas de tendencia central representando al grupo de pacientes que desarrollaron hipomagnesemia como a los que no la desarrollaron (Tablas 2 y 3).

Respecto al análisis exploratorio, se realizó un análisis bivariado buscando posibles diferencias estadísticamente significativas entre variables que puedan explicar o no el desarrollo de hipomagnesemia en estos pacientes.

Se evaluó a través de la prueba estadística U de Mann-Whitney las variables correspondientes a los valores séricos de tacrolimus y el desarrollo de hipomagnesemia y se obtuvo como resultado una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con hipomagnesemia y los que no la desarrollaron con un p valor de 0,015 (Gráfico 1). Se realizó además una correlación de Spearman entre los niveles séricos de tacrolimus y los niveles séricos de magnesio de todos los pacientes y se obtuvo una correlación negativa significativa entre ambas variables cuantitativas con un $p < 0,01$ ($r_s = -0,4593$) (Gráfico 2). Se aplicó un test de Fisher para evaluar la relación entre el desarrollo de hipomagnesemia y el uso de terapia de mantenimiento con tacrolimus y se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p = 0,042$.

El análisis bivariado con las demás variables independientes tales como edad, sexo, raza, tipo de donante, estado nutricional, etiología de enfermedad primaria, TFG, dosis de tacrolimus por kilogramo de peso y tiempo transcurrido desde el trasplante

hasta el desarrollo de hipomagnesemia no obtuvo como resultado diferencias estadísticamente significativas.

V. DISCUSIÓN

El trasplante renal es una intervención médica de mucha importancia ya que ha demostrado tener un impacto en el correcto desarrollo y mejoras en la calidad de vida de los pacientes pediátricos receptores de injertos renales, quienes además poseen una sobrevida del injerto semejante a la de los adultos (20). Estos pacientes dentro del proceso del trasplante reciben tratamiento inmunosupresor tanto de inducción como de mantenimiento; el esquema de mantenimiento consiste en el uso de una terapia dual con Micofenolato de Mofetilo (MMF) y un inhibidor de la calcineurina, y dentro de este último grupo están el tacrolimus y la ciclosporina (21).

La elección entre los dos inhibidores de la calcineurina se basa según las preferencias del establecimiento encargado del trasplante renal; sin embargo, el fármaco más utilizado en las guías de práctica clínica es el tacrolimus, ya que hay un aumento de la frecuencia de efectos secundarios tales como la hiperplasia gingival y el hirsutismo asociado al uso de ciclosporina (22), además de existir datos que sugieren que el tacrolimus se asocia a una menor tasa de rechazo agudo y mejor supervivencia a largo plazo del injerto (23).

La dosis de tacrolimus utilizada inicialmente es de 0,2 a 0,3 mg/kg/d la cual se debe de ajustar en función del mantenimiento de los niveles séricos de los niveles séricos objetivos de este fármaco; estos niveles objetivo de tacrolimus son más altos en el periodo temprano posterior al trasplante y luego se va disminuyendo (24). La monitorización de los niveles adecuados de tacrolimus de sangre es importante para optimizar la función inmunosupresora del fármaco que se requiere en el paciente,

así como para evitar los efectos secundarios de este mismo que previamente han sido descritos en otros estudios, como por ejemplo disturbios electrolíticos específicamente con el magnesio (25,26).

Como se sabe, el magnesio es un electrolito esencial en el cuerpo humano que actúa como cofactor en muchas reacciones enzimáticas y es esencial para la resorción ósea, el crecimiento óseo, la función gastrointestinal, la contracción miocárdica y el correcto funcionamiento del sistema nervioso central (27). Además, en población pediátrica, diversos estudios han encontrado que oligoelementos como el magnesio se relaciona muy cercanamente con el crecimiento y desarrollo de los niños (28).

Debido a las funciones metabólicas que tiene el magnesio, es importante que los valores séricos se encuentren en rangos normales ya que su deficiencia o su exceso puede resultar en diversas complicaciones médicas; para nuestro estudio, esta alteración de importancia es la hipomagnesemia, la cual se define con un valor sérico de Magnesio menor a 1.7 mg/d (19,20), y cuyas consecuencias clínicas abarcan desde la predisposición a otras alteraciones electrolíticas hasta su potencial asociación con mayor mortalidad y eventos cardiovasculares (29).

En el contexto de la población de nuestro estudio y en cuanto a la relación del metabolismo del magnesio en la enfermedad renal crónica, se conoce que la capacidad de excreción de magnesio se deteriora cuando la función renal disminuye significativamente y con frecuencia se desarrolla hipermagnesemia en los estadios IV y V de la ERC (30), por lo que consecuentemente y para fines de la investigación, se optó por elegir y posteriormente analizar resultados de dosajes de magnesio durante el periodo postrasplante.

Nuestros resultados, correspondientes a pacientes pediátricos incluidos en el programa de trasplante renal del Hospital Cayetano Heredia, determinaron una frecuencia de hipomagnesemia de 92,31%, la cual es más elevada a lo reportado en otras series; el estudio elaborado por Gokceoglu et al. encontró que el 41% de los receptores pediátricos de trasplante renal incluidos en su estudio presentaron hipomagnesemia (31) y Navaneethan et al., reportó una frecuencia de hipomagnesemia del 43% en población adulta (32). Cabe mencionar que los pacientes incluidos en el estudio no presentaban síntomas sugerentes de hipomagnesemia al momento del dosaje.

Realizado el análisis exploratorio, nuestro estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas entre las variables correspondientes al desarrollo de hipomagnesemia y la edad, sexo, raza, tipo de donante, estado nutricional, etiología de enfermedad renal primaria, tasa de filtración glomerular ni tiempo transcurrido desde el trasplante hasta el dosaje de magnesio. Sin embargo, sí se encontró una correlación negativa significativa entre los niveles séricos de tacrolimus en sangre y los niveles séricos de magnesio, que podría interpretarse como una disminución de los niveles de magnesio a medida que los niveles séricos de tacrolimus van en aumento.

Esta correlación estadísticamente significativa encuentra respaldo en la literatura científica; Navaneethan et al. realizaron un estudio en población adulta que involucró a 41 receptores de trasplante renal en tratamiento con tacrolimus como terapia de mantenimiento y en quienes midieron niveles séricos de magnesio, excreción fraccional de magnesio (EFMg) y excreción urinaria de magnesio encontrando que un 43% de estos pacientes presentaba hipomagnesemia y

concluyendo que esto se debía a la pérdida renal de Mg influenciada por tacrolimus (32). Adicionalmente otros estudios, tanto observacionales como experimentales, también describen la hipomagnesemia inducida por inhibidores de la calcineurina como el tacrolimus sugiriendo como mecanismo la disminución en la expresión y cantidad de proteínas claves para la reabsorción de calcio y magnesio en el riñón en los túbulos renales tales como TRPV5, calbindina-D28K y TRPM6 (26,33,34).

Cabe mencionar que, considerando otras posibles correlaciones, en el estudio de Gokceoglu et al. se encontró una correlación positiva entre los niveles séricos de magnesio y la TFG, sin embargo, en nuestro estudio no encontramos diferencia estadísticamente significativa entre estas variables. También se ha descrito una posible relación entre niveles bajos de magnesio y el buen funcionamiento a largo plazo del aloinjerto medido por la TFG; no obstante, se necesitan más estudios para encontrar los mecanismos por los que la hipomagnesemia ejercería este efecto protector sobre el aloinjerto (35).

Por otra parte, es importante resaltar que en nuestro estudio no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de magnesio en sangre y la dosis de tacrolimus administrada por kilogramo de peso en los pacientes, cuya media se encontró entre los valores sugeridos por la guía de práctica clínica de manejo de trasplante renal pediátrico 2021 publicada por el Ministerio de Salud de Perú (36). La ausencia de un hallazgo estadísticamente significativo entre dichas variables, en contraste y en comparación con la correlación encontrada entre los niveles séricos de tacrolimus y los niveles séricos de magnesio, podría sugerir la existencia de variabilidad en la farmacodinamia del tacrolimus en cada paciente, específicamente en la velocidad de metabolización del fármaco.

Según el estudio presentado por Tavira et al., la farmacogenética adquiere un rol importante en la metabolización de los fármacos con rango terapéutico estrecho como el tacrolimus. Describen que polimorfismos genéticos pueden afectar la actividad de las enzimas encargadas de metabolizar el tacrolimus, especialmente el CYP3A5. Este estudio muestra que pacientes que expresan el alelo CYP3A5*1 serían los metabolizadores rápidos del fármaco y los que expresan el alelo CYP3A5*3 metabolizadores lentos en quienes en teoría se debería indicar dosis menores de tacrolimus para llegar a los niveles requeridos (37).

Respecto a la relevancia clínica de la hipomagnesemia como hallazgo frecuente en el periodo postrasplante, el estudio realizado por Van Laecke et al. encontró que este disturbio electrolítico es común y está asociado a una regulación glicémica deficiente en adultos, sugiriendo que podría haber una relación entre la hipomagnesemia y diabetes postrasplante (38). Asimismo, Hayes et al. identificaron a la hipomagnesemia como un factor de riesgo independiente y significativo para el desarrollo de diabetes postrasplante en población pediátrica (39). Estos hallazgos remarcan la importancia de monitorizar y controlar adecuadamente los niveles de magnesio en pacientes pediátricos post trasplantados de riñón ya que, según estos estudios, la hipomagnesemia podría ser un predictor temprano del desarrollo de diabetes.

Con todo lo expuesto anteriormente, es evidente que a pesar estos avances significativos con miras a comprender factores críticos que forman parte de la evaluación en pacientes pediátricos post trasplantados renales como la relación entre el tacrolimus y el desarrollo hipomagnesemia, aún queda camino para lograr una adecuada atención integral y especializada en esta población vulnerable.

Sin embargo, a manera de recomendación y en el contexto de nuestra jurisdicción, nuestro estudio cobra particular relevancia debido a que la actual guía de práctica clínica de manejo de trasplante renal pediátrico podría beneficiarse al considerar con más detalle la hipomagnesemia incorporando algoritmos o esquemas que enfatizan una monitorización más cercana del magnesio en el periodo post trasplante (36).

Prospectivamente, también proponemos considerar la realización de estudios multicéntricos y/o longitudinales, ya que sería determinante para capturar variaciones en niveles séricos de magnesio a lo largo del tiempo y poder comprender mejor la relación entre los niveles de tacrolimus y la hipomagnesemia en diferentes fases del proceso de trasplante, así como la influencia o no de esta patología o el desarrollo de otras en el correcto funcionamiento del aloinjerto y como consecuencia en la calidad de vida de estos pacientes.

En última instancia, nuestro trabajo no solo contribuye al conocimiento científico actual, sino que también se alinea con una causa más amplia: la mejora de la atención y la calidad de vida de los pacientes pediátricos post trasplantados renales.

Limitaciones del estudio

El presente estudio es un estudio descriptivo, por lo que no puede establecer causalidad, y al ser de corte transversal, no permite captar variaciones de magnesio a lo largo del tiempo. Asimismo, el número de participantes incluidos en el estudio fue relativamente bajo debido a que solo se recopilaron datos de un solo centro; además, al ser de carácter retrospectivo, pudo haber sesgo de información por el riesgo de pérdida de información en historias clínicas antiguas.

Se consideró a la hipomagnesemia como única alteración electrolítica a explorar en nuestra población debido a ser la complicación más frecuente/prevalente respaldada por la bibliografía en comparación a otros disturbios electrolíticos tales como hipo e hiperkalemia o hipo e hipercalcemia; sin embargo, consideramos relevante la inclusión de estos en futuros estudios debido a que la literatura indica que podrían coexistir con la hipomagnesemia y/o con el uso de fármacos inhibidores de la calcineurina.

Se debe mencionar también que a los participantes incluidos en el estudio se les administró otros fármacos que se incluyen dentro del protocolo de tratamiento post trasplante, particularmente profiláctico, y que si bien no fueron nefrotóxicos, pudieron tener influencia en el metabolismo hepático del tacrolimus, tales como isoniazida, cotrimoxazol, ganciclovir, fluconazol, entre otros.

VI. CONCLUSIONES

1. Nuestro estudio describe una elevada frecuencia de hipomagnesemia de 92,31% en pacientes pediátricos post trasplante renal comparada con otras series, lo que subraya la importancia de abordar esta condición en esta población.
2. Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de tacrolimus y los niveles séricos de magnesio, la cual sugiere la influencia de este inmunosupresor en el desarrollo de hipomagnesemia en nuestra población.
3. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los niveles séricos de magnesio y la dosis de tacrolimus administrada en los pacientes lo que sugiere una variabilidad en la farmacodinamia del medicamento y resalta la importancia de la elaboración de más estudios científicos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KGIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Nephrol Dial.* 2017;19(1):22–206. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.28996/1680-4422-2017-1-22-206>
2. Fernandez C, Melgosa M. Enfermedad renal crónica en la infancia: diagnóstico y tratamiento. Madrid, La Paz. 2014;1:385-401.
3. Ploos van Amstel S, Noordzij M, Warady BA, Cano F, Craig JC, Groothoff JW, et al. Renal replacement therapy for children throughout the world: the need for a global registry. *Pediatr Nephrol [Internet]*. 2018;33(5):863–71.
4. Munarriz C, Muñoz W. Análisis de la situación de la enfermedad renal crónica en el Perú, 2015. Calle Daniel Olaechea N° 199, Jesús María – Lima 11. Perú: MINISTERIO DE SALUD DEL PERÚ Dirección General de Epidemiología; 2016.
5. Gorostidi M, Santamaría R, Alcazar R. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. España. Mayo, 2014. Vol. 34. Núm. 3. Mayo 2014 páginas 273-424
6. Roussey G, Allain-Launay E. Insuficiencia renal crónica en el niño. *EMC - Pediatr.* 2017;52(3):1–11
7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.

8. García Meseguer C, Vila Santandreu A. Trasplante Renal Pediátrico, Hospital infantil San Joan de Diéu. Barcelona. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:435-53
9. Latin American Pediatric Nephrology Association; Latin American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Latin American Registry of Pediatric Renal Transplantation 2004-2008. *Pediatr Transplant*. 2010 Sep 1;14(6):701-8. doi: 10.1111/j.1399-3046.2010.01331.x. Epub 2010 May 26. PMID: 20525000
10. Schaefer F, Warady B. International Pediatric Nephrology Association Global RRT Registry Annual Report 2018. IPNA Global RRT Registry Disponible en: <http://ipna-registry.org>
11. Schaefer F, Warady B. International Pediatric Nephrology Association Global RRT Registry Annual Report 2021. IPNA Global RRT Registry Disponible en: <http://ipna-registry.org>
12. Zegarra Montes L, Loza Munarriz R, Medina Ninacóndor R, et al. Resultados preliminares del programa piloto de trasplante renal: Hospital Nacional Cayetano Heredia, Ministerio de Salud, Lima, Perú. *Acta méd. peruana*. 2010 Jul. 27(3): 183-187.
13. Piotrowski, P. C., Lutkowska, A., Tsibulski, A., Karczewski, M., & Jagodziński, P. P. (2017). Neurologic complications in kidney transplant recipients. *Folia neuropathologica*, 55(2), 86–109.
14. Di Carlo HN, Darras FS. Urologic considerations and complications in kidney transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015 Jul;22(4):306-11.

15. Rodríguez Adanero C, Pérez Tamajón L. Complicaciones médicas precoces tras el trasplante renal. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/485>
16. Loupy A, Vernerey D, Tinel C, Aubert O, Duong van Huyen JP, Rabant M, Verine J, Nochy D, Empana JP, Martinez F, Glotz D, Jouven X, Legendre C, Lefaucheur C. Subclinical Rejection Phenotypes at 1 Year Post-Transplant and Outcome of Kidney Allografts. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Jul;26(7):1721-31. doi: 10.1681/ASN.2014040399. Epub 2015 Jan 2. PMID: 25556173; PMCID: PMC4483584.
17. Staats CE, Taylor PJ, Lynch SV, Tett SE. A pharmacodynamic investigation of tacrolimus in pediatric liver transplantation. *Liver Transpl* . 2004;10(4):506–12.
18. Haberal M, Boyvat F, Akdur A, Kırnay M, Özçelik Ü, Yarıbuğ Karakayalı F. Surgical Complications After Kidney Transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2016 Dec;14(6):587-595.
19. Agus Zalman S. Hypomagnesemia. *Journal of the American Society of Nephrology*. *J Am Soc Nephrol* 10: 1616–1622, 1999
20. Medeiros-Domingo Mara, Romero-Navarro Benjamín, Valverde-Rosas Saúl, Delgadillo Rodolfo, Varela-Fascinetto Gustavo, Muñoz-Arizpe Ricardo. Trasplante renal en pediatría. *Rev. invest. clín*. 2005. Abr ; 57(2): 230-236.
21. Pascual Santos J, Hernández Marrero D. Inmunosupresión del receptor de donante vivo. *Nefrología* . 2010 ;30:80–4.

22. Magee JC, Bucuvalas JC, Farmer DG, Harmon WE, Hulbert-Shearon TE, Mendeloff EN. Pediatric transplantation. *Am J Transplant*. 2004;4 Suppl 9:54-71. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00398.x. PMID: 15113355
23. Neu AM, Ho PL, Fine RN, Furth SL, Fivush BA. Tacrolimus vs. cyclosporine A as primary immunosuppression in pediatric renal transplantation: a NAPRTCS study. *Pediatr Transplant*. 2003 Jun;7(3):217-22. doi: 10.1034/j.1399-3046.2003.00079.x. PMID: 12756047.
24. Shaw LM, Holt DW, Keown P, Venkataramanan R, Yatscoff RW. Current opinions on therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs. *Clin Ther*. 1999 Oct;21(10):1632-52; discussion 1631. doi: 10.1016/S0149-2918(99)80044-7. PMID: 10566561
25. Japanese study of FK 506 on kidney transplantation: the benefit of monitoring the whole blood FK 506 concentration. Japanese FK 506 Study Group. *Transplant Proc*. 1991 Dec;23(6):3085-8. PMID: 1721367
26. Liamis G, Hoorn EJ, Florentin M, Milionis H. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia. *Pharmacol Res Perspect*. 2021 Aug;9(4):e00829. doi: 10.1002/prp2.829. PMID: 34278747; PMCID: PMC8287009
27. Duley L, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. En: Duley L, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
28. Cao J, Gao Z, Yan J, Li M, Su J, Xu J, Yan CH. Evaluation of Trace Elements and Their Relationship with Growth and Development of Young

- Children. Biol Trace Elem Res. 2016 Jun;171(2):270-274. doi: 10.1007/s12011-015-0537-7. Epub 2015 Oct 19. PMID: 26478473.
29. Van Laecke S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Acta Clin Belg.* 2019 Feb;74(1):41-47. doi: 10.1080/17843286.2018.1516173. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30220246.
 30. Francisco Ángel L. M. de, Rodríguez Mariano. Magnesio y enfermedad renal crónica. *Nefrología (Madr.)*. 2013; 33(3): 389-399.
 31. 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.
 32. Navaneethan SD, Sankarasubbaiyan S, Gross MD, Jeevanantham V, Monk RD. Tacrolimus-associated hypomagnesemia in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006;38(5):1320–2.
 33. Nijenhuis, Tom; Hoenderop, Joost G.J.; Bindels, René J.M.. Downregulation of Ca²⁺ and Mg²⁺ Transport Proteins in the Kidney Explains Tacrolimus (FK506)-Induced Hypercalciuria and Hypomagnesemia. *Journal of the American Society of Nephrology* 15(3):p 549-557, March 2004.
 34. Gratreak BDK, Swanson EA, Lazelle RA, Jelen SK, Hoenderop J, Bindels RJ, et al. Tacrolimus-induced hypomagnesemia and hypercalciuria requires FKBP12 suggesting a role for calcineurin. *Physiol Rep [Internet]*. 2020;8(1).
 35. Hod T, Isakov O, Patibandla BK, Christopher KB, Hershkoviz R, Schwartz IF, Chandraker A. Posttransplantation Hypomagnesemia as a Predictor of

- Better Graft Function after Transplantation. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45(6):982-995.
36. Ministerio de Salud (MINSA). Guía de práctica clínica de manejo de trasplante renal pediátrico 2021, Versión N°02. Lima: MINSA; 2021.
37. Tavira B, Díaz-Corte C, Coronel D, Ortega F, Coto E. Farmacogenética del tacrolimus: ¿del laboratorio al paciente?. *Nefrología (Madr.)*. 2014;34(1):11-17.
38. Van Laecke S, Nagler EV, Taes Y, Van Biesen W, Peeters P, Vanholder R. The effect of magnesium supplements on early post-transplantation glucose metabolism: a randomized controlled trial. *Transpl Int [Internet]*. 2014;27(9):895–902.
39. Hayes W, Boyle S, Carroll A, Bockenhauer D, Marks SD. Hypomagnesemia and increased risk of new-onset diabetes mellitus after transplantation in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* . 2017;32(5):879–84.

VIII. TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población de estudio

Características demográficas y clínicas de la población de estudio		
Variables cualitativas	N	%
<i>Sexo</i>		
Masculino	33	63,46
Femenino	19	36,54
<i>Raza</i>		
Mestizo	50	96,15
Afroamericano	1	1,92
Hispano	1	1,92
<i>Tipo de donante</i>		
Vivo relacionado	34	65,38
Cadavérico	17	32,69
Vivo no relacionado	1	1,92
<i>Etiología de enfermedad renal primaria</i>		
Glomerulopatías	17	32,69
Malformaciones congénitas	14	26,92
Uropatías	11	21,51
Otros	10	19,23
<i>Terapia de mantenimiento</i>		
Con tacrolimus	47	90,38
Con inhibidor de mTOR	5	9,62
<i>Estado nutricional</i>		
Obesidad	3	5,77
Sobrepeso	7	13,46
Adecuado	34	65,38
Riesgo de desnutrición	7	13,46
Desnutrición	1	1,92
<i>Hipomagnesemia</i>		
Presente	48	92,31%
Ausente	4	7,69%
Variables cuantitativas	Media(M)/Mediana(m)	DE/RIQ
Edad al momento del trasplante	13,48 años (M)	DE \pm 3,52
Edad al momento de la medición de magnesio	14,4 años (M)	DE \pm 3,58
Magnesio sérico	1,5 mg/dl (m)	RIQ 1,4-1,6
Tacrolimus sérico	7,4 ng/ml (m)	RIQ 5,2-11,55
Dosis de tacrolimus por kg de peso	0,126 mg/kg (M)	DE \pm 0,048
Índice de masa corporal	19,64 kg/m ² (m)	RIQ 17,8-21,72
Tasa de filtración glomerular	110,67 ml/min/1,73m ² (M)	DE \pm 33,52

Tiempo transcurrido desde trasplante
hasta medición de magnesio

142 días (m)

RIQ 107,5-310

DE: Desviación estándar. RIQ: rango intercuartil

Tabla 2. Distribución de variables cualitativas según presencia o ausencia de hipomagnesemia

	Hipomagnesemia N (%)	No Hipomagnesemia N (%)	Valor p
Total (N)	48 (92,31%)	4 (7,69%)	
<i>Sexo*</i>			0,466
Masculino	31 (64,58%)	2 (50%)	
Femenino	17 (35,42%)	2 (50%)	
<i>Raza*</i>			1
Mestizo	46 (95,83%)	4 (100%)	
Afroamericano	1 (2,08%)	0	
Hispano	1 (2,08%)	0	
<i>Tipo de donante*</i>			1
Vivo relacionado	31 (64,58%)	3 (75%)	
Cadavérico	16 (33,33%)	1 (25%)	
Vivo no relacionado	1 (2,08%)		
<i>Etiología de enfermedad renal primaria*</i>			0,309
Glomerulopatías	17 (35,42%)	1 (25%)	
Malformaciones congénitas	13 (27,08%)	2 (50%)	
Uropatías	9 (18,75%)	1 (25%)	
Otros	9 (18,75%)		
<i>Terapia de mantenimiento*</i>			0,042
Con tacrolimus	45 (93,75%)	2 (50%)	
Con inhibidor de mTOR	3 (6,25%)	2 (50%)	
<i>Estado nutricional*</i>			0,155
Obesidad	2 (4,17%)	1 (25%)	
Sobrepeso	6 (12,5%)	1 (25%)	
Adecuado	33 (68,75%)	1 (25%)	
Riesgo de desnutrición	6 (12,5%)	1 (25%)	
Desnutrición	1 (2,08%)		

* Valor de p hallado con Test exacto de fisher

Tabla 3. Parámetros clínicos y bioquímicos según presencia o ausencia de hipomagnesemia.

Variable cuantitativa	Hipomagnesemia	No Hipomagnesemia	Valor p
	Media (DE)/Mediana (RIQ)	Media (DE)/Mediana (RIQ)	
Edad al momento del trasplante*	13,54 (DE \pm 3,48)	12,75 (DE \pm 4,57)	0,670
Edad al momento de la medición de magnesio*	14,43 (DE \pm 3,52)	14 (DE \pm 4,83)	0,817
Magnesio sérico (mg/dl)*	1,41 (RIQ 1,39-1,6)	1,8 (RIQ 1,75-2,05)	0,001
Tacrolimus sérico (ng/ml)**	8 (RIQ 5,7-11,95)	3,9 (RIQ 2,15-5,75)	0,015
Dosis de tacrolimus por kg de peso (mg/kg)*	0,128 (DE \pm 0,048)	0,103 (DE \pm 0,038)	0,303
Índice de masa corporal (kg/m ²)*	19,83 (RIQ 17,8-21,72)	19,34 (RIQ 18,19-21,35)	0,889
Tasa de filtración glomerular (ml/min/1,73m ²)*	112,32 (DE \pm 31,01)	90,99 (DE \pm 58,96)	0,523
Tiempo transcurrido desde el trasplante hasta medición de magnesio**	142 (RIQ 107,5-337,5)	141,5 (RIQ 106,5-169)	0,536

* Valor de p hallado con T de Student.

** Valor de p hallado U de Mann-Whitney.

DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartil

Gráfico 1. Distribución de niveles séricos de tacrolimus según la presencia o ausencia de hipomagnesemia.

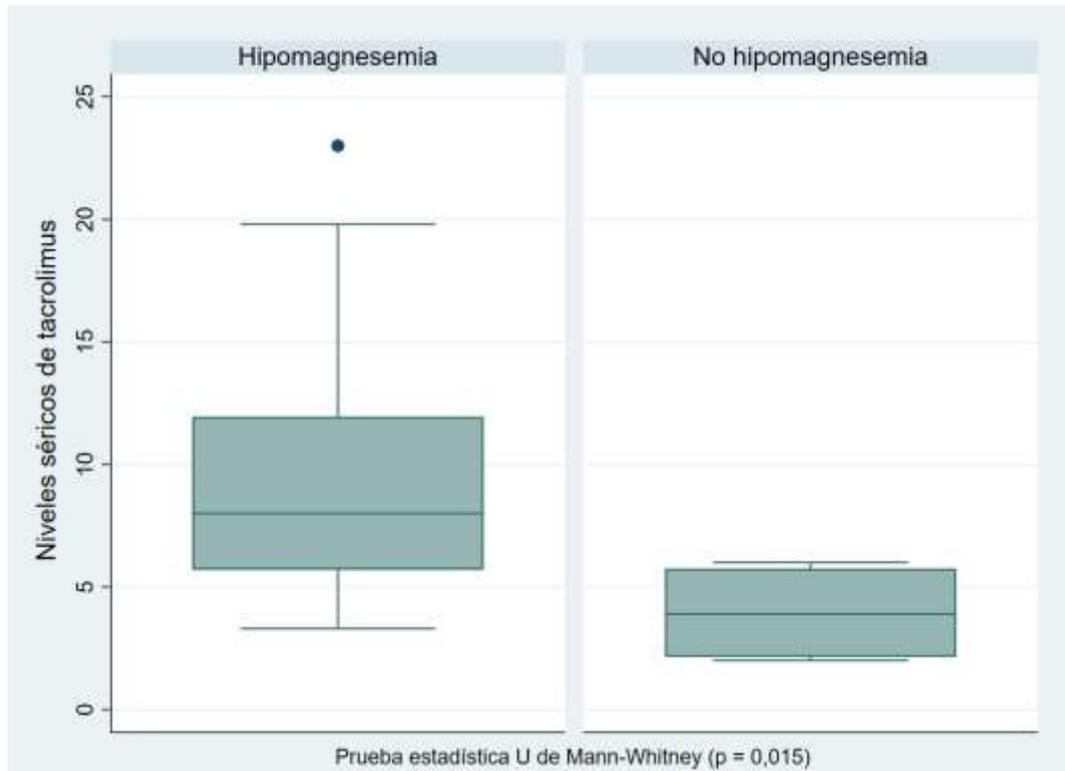


Gráfico 2. Correlación entre niveles de tacrolimus y magnesio séricos.

