



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE NEFROLOGÍA

**PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A ACIDOSIS METABÓLICA EN
PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL**

Emmanuel Medina Prado

DIRECTOR CLÍNICO
Dr. José Alejandro Chevaile Ramos

DIRECTOR METODOLÓGICO
M. en C. Marco Ulises Martínez Martínez

© copyright

FEBRERO DE 2021



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ALTA ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA

TÍTULO DE TESIS
**PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A ACIDOSIS METABÓLICA EN
PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL**

PRESENTA
Emmanuel Medina Prado



RESUMEN

Introducción: En pacientes sometidos a trasplante renal, la presencia de acidosis metabólica (AMTR) continúa siendo una complicación prevalente y poco reconocida. Su incidencia en pacientes trasplantados renales (TR) se relaciona con insultos inmunológicos y con la inmunosupresión. Algunos estudios observacionales han mostrado asociación de la AMTR con un riesgo mayor para pérdida del injerto.

Objetivos: Determinar los factores asociados con acidosis metabólica en pacientes con trasplante renal.

Diseño del estudio: Estudio de cohorte retrospectiva.

Material y métodos: Se incluyeron pacientes TR en seguimiento en nuestro Hospital, con tiempo de trasplante mayor a 3 meses, función del injerto estable y ausencia de proceso infeccioso activo y/o diarrea. Se realizó consulta presencial o videollamada, donde previa firma de consentimiento informado, se solicitaron laboratorios generales incluyendo una gasometría venosa. Se realizó el diagnóstico de acidosis metabólica con una concentración <22 mEq/L de bicarbonato sérico.

Resultados: Se estudiaron 101 pacientes TR, con edad promedio de 41.8 ± 15.7 años, con predominio del sexo masculino (59.4%). La etiología más frecuente de enfermedad renal crónica fue no determinada (65.3%). La mayoría de los TR fueron de donador fallecido (78.2%). El tiempo de isquemia fría promedio fue de 9.8 ± 7.4 horas, con presencia de retardo en la función del injerto en un 22.8%, con 16.8% de los pacientes presentando rechazo agudo. Se encontró una prevalencia de AMTR del 33.7% ($n=34$). Un modelo de regresión logística mostró asociación entre la presencia de AMTR y el antecedente de rechazo agudo ($p=0.03$). En pacientes con rechazo agudo los niveles de HCO_3 sérico fueron 0.8 mEq/L menores, independientemente de la eTFG ($p=0.03$)

Conclusiones: Se observó una asociación entre el antecedente de rechazo agudo y la presencia de AMTR. Esta última con una prevalencia del 33.7%. Se requieren más estudios prospectivos para continuar explorando esta complicación y sus implicaciones a largo plazo.



DEDICATORIAS

A Dios

Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos.

A mis padres y familia

Por su apoyo incondicional, consejos, amor, sin los cuales no hubiera sido posible la realización de estas residencias.

A mis maestros de Nefrología

Al Dr. Francisco Aranda Verastegui, Dr. Jaime Antonio Borjas García, Dr. Francisco Gerardo Alfaro Abundiz y Dr. José Alejandro Chevaile Ramos, por haber sido el pilar del conocimiento obtenido durante la residencia, con sus amplios consejos y apoyo en todos los 3 años de Nefrología.

A mis compañeros y amigos

Mauricio Adrián Salinas Ramírez, Ana Gabriela Castaño Salinas, Ivette Yolanda Ruiz Leija, Agustín Leal Cupich, por ser un gran apoyo en estos 3 años de residencia de Nefrología.

A mi novia Mayra Rosalía Hernández Mata

Por ser mi compañera de vida y estar conmigo en los momentos buenos y no tan buenos. Con su infinito amor y apoyo, fue de infinita ayuda para la realización de esta residencia y para el crecimiento de mi vida personal y profesional. Gracias por acompañarme con su amor y apoyo incondicionales.



RECONOCIMIENTOS

A mis asesores de tesis

Por haber contado con el tiempo, apoyo y consejos para la planeación y elaboración de este trabajo. Al Dr. José Alejandro Chevaile Ramos por ser mi director de tesis y brindarme sus consejos y apoyo de forma constante. Al M. en C. Marco Ulises Martínez Martínez por el tiempo invertido y las enseñanzas metodológicas dentro del estudio.

Al Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Por haber sido mi casa durante 7 años y brindarme los conocimientos necesarios para el desarrollo y el actuar de la Medicina Interna y Nefrología. En especial al servicio de Nefrología y Trasplantes, por haberme brindado los conocimientos y la disponibilidad de espacio para la elaboración de este trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN	I
DEDICATORIAS	II
RECONOCIMIENTOS.....	III
ANTECEDENTES.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	7
HIPÓTESIS.....	8
OBJETIVOS.....	9
SUJETOS Y MÉTODOS.....	10
VARIABLES	12
Cuadro de Variables:	12
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	12
ÉTICA.....	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	21
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	27
BIBLIOGRAFÍA.....	28
ANEXOS.....	¡Error! Marcador no definido.

(

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características generales de los pacientes con y sin acidosis metabólica.....	16
Tabla 2. Asociación entre acidosis metabólica y variables. Regresión logística.....	18
Tabla 3. Asociación entre el log10 de HCO ₃ sérico y variables. Regresión lineal.....	18
Tabla 4. Estudios realizados en pacientes con TR y AMTR.....	24

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Relación entre AMTR y eTFG, rechazo, TIF.....	19
Figura 2. Distribución de los niveles de HCO ₃ y la eTFG.....	19
Figura 3. Relación entre los niveles de HCO ₃ sérico y eTFG (estadios).....	20
Figura 4. Relación entre niveles de HCO ₃ sérico y rechazo agudo.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AMTR: Acidosis metabólica en trasplante renal

TR: Trasplante renal

ATR: Acidosis tubular renal

mEq/L: miliequivalentes por litro

ml/min: mililitros/minuto

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

BSRA: Bloqueo del sistema renina angiotensina

TMP/SMX: Trimetoprim/Sulfametoxazol

MPA: Ácido micofenólico

eTFG: Tasa de filtrado glomerular estimada

TIF: Tiempo de isquemia fría

NOM: Norma oficial mexicana

DM: Diabetes mellitus

ERPA: Enfermedad renal poliquística

GMN: Glomerulonefritis

LEG: Lupus eritematoso generalizado

END: Etiología no determinada

IMC: Índice de masa corporal

TRR: Terapia de reemplazo renal

RFI: Retardo en la función del injerto

ANTECEDENTES.

La presencia de acidosis metabólica fue una de las primeras complicaciones reconocidas en presencia de función renal disminuida. Se estima una prevalencia general de 15% en pacientes con enfermedad renal crónica, sin embargo, esto llega a aumentar hasta casi 40% en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 4 y al 80% en pacientes con estadio 5. Dentro de los factores asociados a acidosis metabólica en pacientes con enfermedad renal crónica, se encuentra la presencia de menor excreción de amonio, hiperkalemia, albuminuria, tabaquismo, anemia, entre otros.¹

Conforme la función renal disminuye, los riñones progresivamente pierden la capacidad de sintetizar amonio y eliminar iones hidrógeno. La reducción en la masa de nefronas altera la excreción total de ácidos totales. Todo esto lleva a un incremento en la producción de amonio por cada nefrona, con el objetivo de mantener la excreción de ácidos a nivel renal.² La alta concentración de amonio por nefrona lleva a varios cambios funcionales y estructurales a nivel renal. La alta concentración de amonio promueve la activación de la vía alterna del complemento y esto lleva a fibrosis tubulointersticial. Además, el incremento de amonio intrarrenal genera aumento de la liberación de aldosterona, lo cual lleva a un incremento de la presión intraglomerular de forma persistente, generando glomeruloesclerosis y disminución progresiva de la tasa de filtrado glomerular. Los pacientes con acidosis metabólica cuentan con niveles altos de endotelina, lo cual contribuye a la progresión de enfermedad renal crónica mediante la generación de inflamación, estrés oxidativo y acumulación de matriz extracelular a nivel renal.¹

Se genera asimismo un incremento de los niveles de aldosterona, que conduce a proliferación celular y alteración de la estructura renal, así como a estrés oxidativo e inflamación, lo que contribuirá igualmente al desarrollo de fibrosis renal.^{1,2}

En los pacientes con enfermedad renal crónica, los niveles disminuidos de bicarbonato sérico se encuentran asociados a la aparición de diversas complicaciones funcionales a nivel renal, así como alteraciones a nivel óseo, muscular, entre otras.^{1,4}

En un estudio de cohorte retrospectivo de 5,422 pacientes con seguimiento de por lo menos 4 años, los niveles de bicarbonato sérico iguales o menores de 22 mEq/L se asociaron con progresión de su enfermedad renal.⁵

A nivel óseo, la presencia de acidosis metabólica se asocia a incremento en la actividad osteoclástica y disminución de la actividad osteoblástica, con pérdida de contenido óseo mineral y balance negativo de calcio secundario a hipercalciuria.⁶ A nivel muscular, existe mayor degradación y desgaste muscular con la consecuente reducción de la masa muscular. Las concentraciones disminuidas de CO₂ total, se encuentran asociadas a disminución de la fuerza, a alteraciones en el estado físico cardiorrespiratorio y en la función física general.^{3,7}

Además, el diagnóstico de acidosis metabólica se ha asociado a incremento en mortalidad.^{8,9} En un estudio de 1,240 pacientes con enfermedad renal crónica prediálisis, se examinó la asociación entre los niveles de bicarbonato sérico con desenlaces de mortalidad por todas las causas. La tasa de mortalidad más elevada se observó en los pacientes con niveles de bicarbonato sérico menores a 22 mEq/L, acentuándose en pacientes de raza blanca, albúmina mayor a 3.6 y ausencia de diagnóstico de diabetes mellitus.¹⁰

En cuanto al tratamiento para la corrección de acidosis metabólica en enfermedad renal crónica, las guías de tratamiento KDIGO para pacientes con enfermedad renal crónica recomiendan el uso de terapia alcalina para mantener niveles de bicarbonato sérico igual o mayor a 22 mEq/L.¹¹ Sin embargo, existen ciertas limitaciones para su utilización. Se menciona en la literatura que puede propiciar retención de líquido, incremento de la tensión arterial y aumento en la incidencia de edema periférico y central.^{12,13}

Se realizó en un ensayo clínico aleatorizado cuyo objetivo fue determinar los efectos del uso de bicarbonato de sodio en la progresión de enfermedad renal crónica y el estado nutricional de los pacientes. Se estudiaron 134 pacientes con aclaramiento de creatinina de 15 a 30 ml/min. La meta de bicarbonato sérico fue de 23 mEq/L, con mediciones cada 2 meses y con un seguimiento de 2 años. Comparado con el grupo control, los pacientes con el uso de bicarbonato de sodio mostraron un deterioro menor de aclaramiento de creatinina a los 18 y 24 meses, con menor

incidencia de deterioro rápido del funcionamiento renal y de diagnóstico de enfermedad renal crónica terminal. En los pacientes del grupo del bicarbonato de sodio el estado nutricional mejoró de forma significativa. Cabe destacar que no hubo diferencias estadísticamente significativas en los eventos adversos presentados entre los 2 grupos.¹⁴

Un estudio piloto realizado por Abramowitz et al. en 20 pacientes con enfermedad renal crónica y acidosis metabólica leve (bicarbonato sérico de 20 a 24 mEq/L), evaluó el perfil de eventos adversos del uso de bicarbonato y el efecto en la fuerza muscular con un seguimiento por 8 semanas. Se inició placebo y se fue escalando la dosis cada 2 semanas de bicarbonato de sodio hasta alcanzar 1 mEq/kg/día. Se observó mejoría estadísticamente significativa en la fuerza muscular de miembros inferiores después de las 6 semanas de tratamiento, sin observar mejoría en la fuerza de presión medida por dinamometría. En cuestión de los eventos adversos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes.¹⁵

La evidencia indica también que el uso de terapia alcalina en acidosis metabólica podría ayudar a mejorar la función vascular endotelial en pacientes con enfermedad renal crónica. Esto se pudo ver en un estudio piloto de 20 pacientes donde se observó que la terapia con bicarbonato de sodio se asoció con mejoría en la función endotelial vascular en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3b y 4.¹⁶ Por el contrario, en pacientes sometidos a trasplante renal, la presencia de acidosis metabólica continúa a pesar de ser una complicación prevalente, es poco reconocida y pobremente estudiada. Se menciona una prevalencia estimada que varía del 11% al 58% dependiendo de la población estudiada y del tiempo en el que se determinan los niveles de bicarbonato sérico.¹⁷

En el postrasplante inmediato, generalmente la acidosis metabólica se encuentra asociada al uso de inmunosupresión a dosis más altas a base de inhibidores de calcineurina, principalmente el uso de tacrolimus, que altera los mecanismos de acidificación urinaria.¹⁸⁻²⁰ El uso de tacrolimus, por sus efectos tubulares tóxicos, se menciona como una causa de ATR y su efecto tóxico parece ser dosis dependiente.²¹

Otros factores involucrados en acidosis metabólica que se han estudiado en pacientes con TR son el uso de otros fármacos (como BSRA, TMP/SMX, MPA), eventos isquémicos, inflamatorios, inmunológicos, dietéticos y factores propios del donador.^{19,21,22,23}

La AMTR se ha encontrado en etapas previas del diagnóstico de rechazo agudo del injerto, esto debido a lesión tubular de tipo inmunológico de ciertas proteínas de transporte ácido base en el riñón.^{23,24}

Dentro de los factores asociados derivados del donador se menciona el tipo de donador fallecido como factor de riesgo para el desarrollo de AMTR.²⁵ Esto se vio en un estudio realizado por Keven et al., donde se menciona el antecedente de donador fallecido como factor de riesgo para el desarrollo de ATR en pacientes TR, así como el sexo femenino y la eTFG.²⁴ Entre otros factores estudiados del donador en otros estudios, se encuentra la edad del donador, la función renal del donador y el tiempo de isquemia fría.^{26,27}

Al igual que en pacientes con enfermedad renal crónica, la presencia de AMTR también se ha asociado a desenlaces clínicos adversos, con alteraciones óseas, musculares, metabólicas y hematológicas involucradas.^{28,29}

Dentro de los estudios que analizan los factores asociados se encuentra el de Fernando et al., un estudio transversal de 106 pacientes TR, que mostró una asociación entre la presencia de acidosis metabólica y tasa de filtrado glomerular disminuida, eventos de rechazo agudo, uso de trimetoprim/sulfametoxazol, ingesta de proteína animal y niveles elevados de tacrolimus.³⁰

Asimismo, Gojowi et al. realizó un estudio observacional de 486 pacientes TR con seguimiento a 3 años, encontrando una prevalencia de AMTR de 12% y mostrando una asociación en el análisis multivariado entre la eTFG y los niveles bajos de bicarbonato sérico, observándose mayor mortalidad y pérdida del injerto en el grupo de pacientes con presencia de AMTR.³¹

Un estudio de cohorte retrospectivo realizado por Park et al. de 2138 pacientes con TR evaluó de forma retrospectiva en un periodo de 15 años la prevalencia de AMTR, así como los factores de riesgo asociados. Investigó si la presencia de acidosis metabólica se encontraba asociada a desenlaces en el paciente y del injerto a largo

plazo. Se encontró que los factores de riesgo para el desarrollo de AMTR son la causa de enfermedad renal, la eTFG, el tipo de donador (donador fallecido) y el uso de tacrolimus. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la disminución de los niveles de CO₂ total posterior a los 3 meses de trasplante y mayor pérdida del injerto, mayor mortalidad y falla del injerto censada para muerte en el modelo ajustado.³²

En cuanto a desenlaces cardiovasculares asociados a AMTR, en un estudio de cohorte de 2128 pacientes con TR con seguimiento a 13.5 meses; los niveles de CO₂ total menores a 24, fueron un factor de riesgo independiente para la presencia de eventos cardiovasculares en el primer año postrasplante, principalmente de tipo isquémico.³³

En nuestro Hospital, se realizó un análisis de una casuística obtenida de una base de datos de 43 pacientes sometidos a TR de 2006 a 2016, recabándose datos bioquímicos y clínicos. Se encontró una prevalencia de acidosis metabólica del 65%. Un modelo de regresión logística mostró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de acidosis metabólica y donante fallecido, así como un tiempo de isquemia fría prolongado. De igual forma, un modelo de regresión lineal reveló una asociación entre los niveles más bajos de bicarbonato sérico con una eTFG por MDRD menor, injerto de donador fallecido y un tiempo mayor de isquemia fría.³⁴

Existe poca evidencia del beneficio de la corrección de la AMTR en pacientes con esta alteración. Se ha visto beneficio en algunos estudios, aunque al momento no se ha emitido ninguna recomendación sobre el uso de bicarbonato de sodio o citrato de forma rutinaria con el objetivo de corregir los niveles de bicarbonato sérico. Se ha observado en ensayos clínicos que el tratamiento a base de terapia alcalina se ha asociado a adecuada tolerancia y a mejoría de la calidad ósea con preservación de la superficie ósea, el grosor y la porosidad de la cortical del hueso.^{35,36}

Sin embargo, un estudio en Alemania por Schulte et al. se investigó si la terapia con bicarbonato de sodio tenía alguna influencia sobre la mortalidad por todas las causas, falla del injerto censada para muerte y diagnóstico de fracturas óseas en pacientes con TR. Esta cohorte retrospectiva incluyó 4,741 pacientes, de los cuales 769 recibieron dosis menores de 3 gramos, de 3 a 6 gramos y mayores de 6 gramos



de bicarbonato de sodio para el tratamiento de acidosis metabólica. En este estudio no se observó una diferencia en mortalidad, ni en el diagnóstico de fracturas óseas o en falla del injerto censada para muerte entre el grupo tratado con bicarbonato de sodio. Los autores concluyeron que incluso el uso de terapia de bicarbonato se asoció con mayor incidencia de falla del injerto censada para muerte a comparación del grupo no tratado.³⁷

Actualmente se encuentra en proceso un ensayo clínico controlado en la Universidad de Zúrich en Suiza, para determinar si el tratamiento con bicarbonato de sodio ayudaría a preservar la función del injerto renal y por lo tanto disminuir la progresión de la enfermedad renal.³⁸

Tendremos que esperar la evidencia del beneficio del tratamiento de acidosis metabólica en estos pacientes, a pesar de los malos desenlaces a largo plazo en el injerto y en el paciente con esta complicación.

JUSTIFICACIÓN.

- La presencia de acidosis metabólica en enfermedad renal crónica y trasplante renal se asocia a diversas complicaciones, como mayor mortalidad y deterioro de la función renal.
- Actualmente no existe información suficiente sobre esta complicación en pacientes trasplantados en la literatura mundial.
- El beneficio demostrado de la corrección de la acidosis metabólica en pacientes con enfermedad renal crónica no ha sido validado en pacientes con trasplante renal.
- La detección de acidosis metabólica en trasplantados renales permitirá realizar un ensayo clínico controlado para evaluar la seguridad, eficacia y beneficio de tratar la misma.



HIPÓTESIS.

La acidosis metabólica en los pacientes trasplantados se asocia con una tasa de filtrado glomerular estimada menor, un tiempo de isquemia fría mayor y con donador fallecido.



OBJETIVOS.

- **Objetivo general**
 - Determinar los factores asociados con acidosis metabólica en pacientes con trasplante renal
- **Objetivos específicos**
 - Determinar los niveles de bicarbonato sérico
 - Determinar la tasa de filtrado glomerular
 - Determinar el tiempo de isquemia fría
 - Determinar el tipo de donador
- **Objetivos secundarios**
 - Determinar si el tiempo transcurrido de trasplante renal se asocia con acidosis metabólica
 - Determinar si el retardo en la función del injerto se asocia con acidosis metabólica
 - Determinar si el rechazo del injerto se asocia con acidosis metabólica

SUJETOS Y MÉTODOS.

Lugar de realización

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Universo de estudio

Pacientes sometidos a trasplante renal en seguimiento por consulta externa del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Criterios de selección

- **Inclusión:**
 - Trasplante renal igual o mayor a 3 meses
 - Función del injerto estable en los últimos 3 meses (no cambio de creatinina basal por >25%)
 - Edad igual o mayor a 18 años
 - Laboratorios completos de antigüedad no mayor a 3 meses
- **Exclusión:**
 - Datos incompletos en expediente clínico
 - Pacientes con eTFG <15 ml/min/1.73m²
 - Pacientes con infección activa
 - Pacientes con diarrea crónica
- **Eliminación:**
 - Paciente no autorice uso de información

Plan de trabajo

- Posterior a la aceptación del protocolo por el Comité de Investigación y de Ética en esta institución, se procedió a realizar la búsqueda en la base de datos de pacientes sometidos a trasplante renal en los últimos 10 años.
- Se realizó contacto con los pacientes vía telefónica o electrónica (whatsapp) y se les comentó los objetivos del estudio y si deseaban participar en el mismo.



- Se les brindó información completa acerca del estudio y se les proporcionó el consentimiento informado para su firma, solicitándoles sus exámenes de laboratorio habituales que incluían la gasometría venosa con fecha de antigüedad no mayor a 3 meses.
- Se brindaron consultas virtuales y presenciales, recabando información del expediente clínico del paciente para complementar variables clínicas y bioquímicas relevantes para el estudio.
- Se procedió a realizar la captura y análisis de datos.

VARIABLES

Cuadro de Variables:

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
*Acidosis metabólica (AMTR)	Presencia de bicarbonato sérico <22 mEq/L	0: NO 1: SI	N/A	Dicotómica
Independiente				
Tasa de filtrado glomerular estimada (eTFG)	Cálculo de la tasa de filtrado glomerular mediante la fórmula CKD-EPI	0-120	ml/min/1.73m ² SC	Continua
Tiempo de isquemia fría (TIF)	Intervalo entre la perfusión del órgano, con la solución de preservación y el desclampaje arterial en el receptor	0-40	horas	Continua
Tipo de donador	Variante de donador de donde procede el injerto	0: fallecido 1: vivo	N/A	Dicotómica

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó el programa R versión 4.0.3 para el análisis del estudio. Para las variables continuas se calculó la media, mediana, desviación estándar y rango intercuartil y se describieron de acuerdo con su distribución. Para las variables categóricas se calcularon los porcentajes. Se evaluó la normalidad de las variables continuas con gráficos de cuantil-cuantil (qqPlot). Se utilizaron estadísticas paramétricas o no paramétricas de acuerdo con su distribución. El análisis de las variables categóricas se efectuó con la prueba de Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher. Se analizaron las variables y fueron significativas las variables menores de $p=0.05$. Debido a que la variable dependiente es dicotómica, se realizó modelo de análisis de regresión logística para determinar que factores de forma independientemente se asociaron a acidosis metabólica, realizando pruebas pertinentes como la prueba de Hosmer y Lemeshow para evaluar la bondad de ajuste. También se analizaron los niveles de bicarbonato sérico como variable continua y su asociación con las variables independientes mediante regresión lineal la cual se evaluó para normalidad de los residuos y homogeneidad de las varianzas.

Se realizó muestreo no probabilístico por conveniencia. Para el cálculo del tamaño de la muestra se incluyeron 10 a 20 pacientes para cada grado de libertad (3 grados de libertad) dividido entre la probabilidad estimada del evento (30%).⁴²

- $10/0.3 = 33.3$ para cada grado de libertad
- $(33.3 \times 3 \text{ grados de libertad}) = 100 \text{ a } 200$ pacientes
- $AMTR \approx eTFG + TIF + \text{Tipo de donador}$



ÉTICA.

Se consideró investigación de bajo riesgo, ya que empleó técnicas y métodos de investigación documental retrospectiva y en los que no se realizaron intervenciones o modificaciones intencionadas en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los participantes. Se solicitó por medio de consentimiento informado, autorización para la realización de una gasometría venosa en conjunto con sus laboratorios habituales por el servicio de laboratorio de este Hospital. Debido a que se utilizaron expedientes y laboratorios recientes, se utilizó el derecho de confidencialidad, en donde los datos tomados de cada expediente clínico y laboratorios se utilizaron para llevar a cabo los objetivos planteados dentro del estudio. En ningún momento se le hará mal uso o difusión externa a esta información. De acuerdo con la NOM del Expediente clínico, el expediente expresa el estado de salud del paciente, por lo que también brinda la protección de los datos personales y les otorga el carácter de confidencialidad, en términos del secreto médico profesional y demás disposiciones jurídicas que resulten aplicables.

RESULTADOS.

Se estudiaron 101 pacientes TR, con edad promedio de 41.8 ± 15.7 años, con predominio del sexo masculino (59.4%). La etiología más frecuente de la enfermedad renal crónica fue no determinada (65.3%), seguida de enfermedad renal por diabetes (19.8%). La mayoría de los TR fueron de donador fallecido (78.2%), con un tiempo de isquemia fría promedio de 9.8 ± 7.4 horas. El retardo en la función del injerto se presentó en un 22.8% de los pacientes y rechazo agudo en el 16.8%. La mayoría de los pacientes cursaba con una función renal adecuada, donde el 86.1% mostró una eTFG igual o mayor a $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Los niveles de HCO_3 promedio fueron de $23.96 \pm 4.08 \text{ mEq/L}$ y encontramos una prevalencia de AMTR del 33.7% ($n=34$). De forma notable, la prevalencia de rechazo agudo fue significativamente mayor, 29.4% en el grupo con AMTR (10/34) en comparación con tan solo un 10.4% en el grupo sin AMTR (7/67) ($p=0.016$).

El análisis univariado no mostró diferencias en la edad, sexo, tipo de donador, etiología de la enfermedad renal, eTFG, tiempo de isquemia fría, presencia de retardo en la función del injerto, tipo de inmunosupresión, ni en la frecuencia de diabetes mellitus entre ambos grupos (*Ver tabla 1*).

Como se muestra en la figura 2, los niveles de HCO_3 sérico muestran una relación directa con la eTFG ($r^2 = -0.005$), aunque no fue estadísticamente significativa ($p=0.514$). Cuando la eTFG se dividió por estadios, si mostró una correlación con los niveles de HCO_3 sérico, a mayor filtrado glomerular, mayores niveles de HCO_3 sérico. (Figura 3)

De acuerdo con el modelo de regresión logística, la presencia de AMTR no reveló asociación con la eTFG ($p=0.962$), el tipo de donador ($p=0.782$) ni con el tiempo de isquemia fría ($p=0.350$).

Dado que en el análisis univariado la presencia de rechazo agudo fue significativamente mayor en el grupo con AMTR, se exploró su asociación en un otro modelo de regresión logística, incluyendo la eTFG y el tiempo de isquemia fría como variables confusoras. La eTFG se dividió por grupos en los siguientes intervalos: $91\text{-}135 \text{ ml/min/1.73m}^2$, $61\text{-}90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ y $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ o menos, este último como referente. El tiempo de isquemia fría se dividió en mayor

o menor a 18 horas, por ser este período, el punto de corte que confiere mayor riesgo de falla del injerto, de acuerdo al estudio de Opelz, et al.⁴¹ Los resultados del modelo se muestran en la tabla 2, tan solo el rechazo agudo mostró asociación significativa con la presencia de AMTR (OR, 3.27; IC 95%, 1.10-10.20; $p=0.03$), mientras que la eTFG y el tiempo de isquemia fría no lo hicieron (*ver figura 1*).

Para explorar la relación entre los niveles de HCO₃ sérico con la eTFG, el tipo de donador, el tiempo de isquemia fría y la presencia de rechazo agudo, se realizó un modelo de regresión lineal con estas variables. El HCO₃ sérico, la eTFG y el TIF se transformaron a logaritmo decimal. En pacientes con rechazo agudo los niveles de HCO₃ sérico fueron 0.8 mEq/L menores, independientemente de la eTFG. ($p=0.03$). El resto de las variables no mostraron asociación significativa. (*Ver tabla 3*)

En la figura 4 se muestra la relación entre los niveles de HCO₃ sérico y la presencia de rechazo agudo.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con y sin acidosis metabólica				
	Cohorte general	Sin acidosis metabólica	Acidosis metabólica	p
n	101	67	34	
Edad (años)	41.8±15.7	43.4±15.2	38.6±16.5	0.154
Sexo femenino (%)	41 (40.6%)	26 (38.8%)	15 (44.1%)	0.607
Donador vivo (%)	22 (21.8%)	15 (22.4%)	7 (20.6%)	0.836
Causa de enfermedad renal				0.341
DM(%)	20 (19.8%)	16 (23.9%)	4 (11.8%)	
ERPA (%)	2 (2.0%)	2 (3.0%)	0 (0%)	
LEG(%)	3 (3.0%)	3 (4.5%)	0 (0%)	
GMN (%)	6 (5.9%)	4 (6.0%)	2 (5.9%)	
END(%)	66 (65.3%)	40 (59.7%)	26 (76.5%)	
Otras (%)	4 (4.0%)	2 (3.0%)	2 (5.9%)	
Diagnóstico de DM (%)	27 (26.7)	22 (32.8%)	5 (14.7%)	
Uso de BSRA (%)	23 (22.8)	17 (25.3%)	6 (17.6%)	0.411
Uso de beta bloqueadores (%)	16 (15.8%)	10 (14.9%)	6 (17.6%)	0.723

Uso de diuréticos (%)	4 (4.0%)	2 (3.0%)	2 (5.9%)	0.601
Uso de espironolactona (%)	1 (1.0%)	1 (1.5%)	0 (0%)	1.000
TA sistólica (mmHg)	120±14	121±15	119±13	0.702
TA diastólica (mmHg)	76±11	77±11	75±10	0.370
Peso (kg)	68.31±13.27	69±13.3	66.9±13.4	0.464
Talla (m)	1.62±0.1	1.6±0.1	1.6±0.1	0.079
IMC (kg/m ²)	26.01±4.3	25.9±4.1	26.2±4.7	0.708
Inmunosupresión				0.148
Tacrolimus (%)	92 (91.1%)	63 (94%)	29 (85.3%)	
Ciclosporina (%)	6 (5.9%)	3 (4.5%)	3 (8.8%)	
Sirolimus (%)	2 (2.0%)	0 (0%)	2 (5.9%)	
Belatacept (%)	1 (1.0%)	1 (1.5%)	0 (0%)	
Tiempo en TRR (meses)	34.5±31.7	32.5±29.5	38.4±36.1	0.383
TIF (horas)	9.85±7.36	10.2±7.9	9.1±6.1	0.505
RFI (%)	23 (22.8%)	16 (23.9%)	7 (20.6%)	0.709
Rechazo agudo (%)	17 (16.8)	7 (10.4%)	10 (29.4%)	0.016
Creatinina sérica (mg/dL)	1.09±0.3	1.1±0.3	1.1±0.4	0.272
eTFG (ml/min/1.73 m ²)	79.82±20.79	80.5±20	78.5±22.5	0.649
eTFG 15-29 ml/min/1.73 m ² SC (%)	1 (1.0%)	0 (0%)	1 (2.9%)	
eTFG 30-44 ml/min/1.73 m ² SC (%)	2 (2.0%)	1 (1.5%)	1 (2.9%)	
eTFG 45-59 ml/min/1.73 m ² SC (%)	11 (10.9%)	7 (10.4%)	4 (11.8%)	
eTFG 60-89 ml/min/1.73 m ² SC (%)	57 (56.4%)	40 (59.7%)	17 (50%)	
eTFG 90 o más ml/min/1.73 m ² SC (%)	30 (29.7%)	19 (28.4%)	11 (32.4%)	
HCO ₃ sérico	23.96±4.08	26.2±2.7	19.5±2.1	<0.001
Tiempo de TR a la toma de gasometría (años)	3.19±2.66	3.11±2.7	3.3±2.6	0.820

Tabla 2. Asociación entre acidosis metabólica y variables. Regresión logística		
Variables	Modelo 1	
	OR (IC 95%)	<i>P</i>
eTFG	1.0 (0.13-7.03)	0.962
Donador vivo	0.66 (0.98-1.02)	0.782
Tiempo de isquemia fría	0.97 (0.89-1.04)	0.350
Variables	Modelo 2	
	OR (IC 95%)	<i>P</i>
eTFG (61-90 ml/min)	0.66 (0.17-2.64)	0.54
eTFG (91-135 ml/min)	0.93 (0.22-4.02)	0.92
Rechazo	3.27 (1.10-10.20)	0.03
TIF >18 horas	0.40 (0.06-1.68)	0.26

Modelo 1. Asociación entre la presencia de AMTR y eTFG, tipo de donador, tiempo de isquemia fría.

Modelo 2. Asociación entre la presencia de AMTR y eTFG, rechazo, tiempo de isquemia fría

Tabla 3. Asociación entre el log¹⁰ de HCO₃ sérico y variables. Regresión lineal.		
Variables	Coefficientes del modelo	<i>P</i>
log ¹⁰ eTFG	0.1043	0.46
Rechazo	-0.095	0.03

Figura 1. Relación entre AMTR y eTFG, rechazo, TIF.

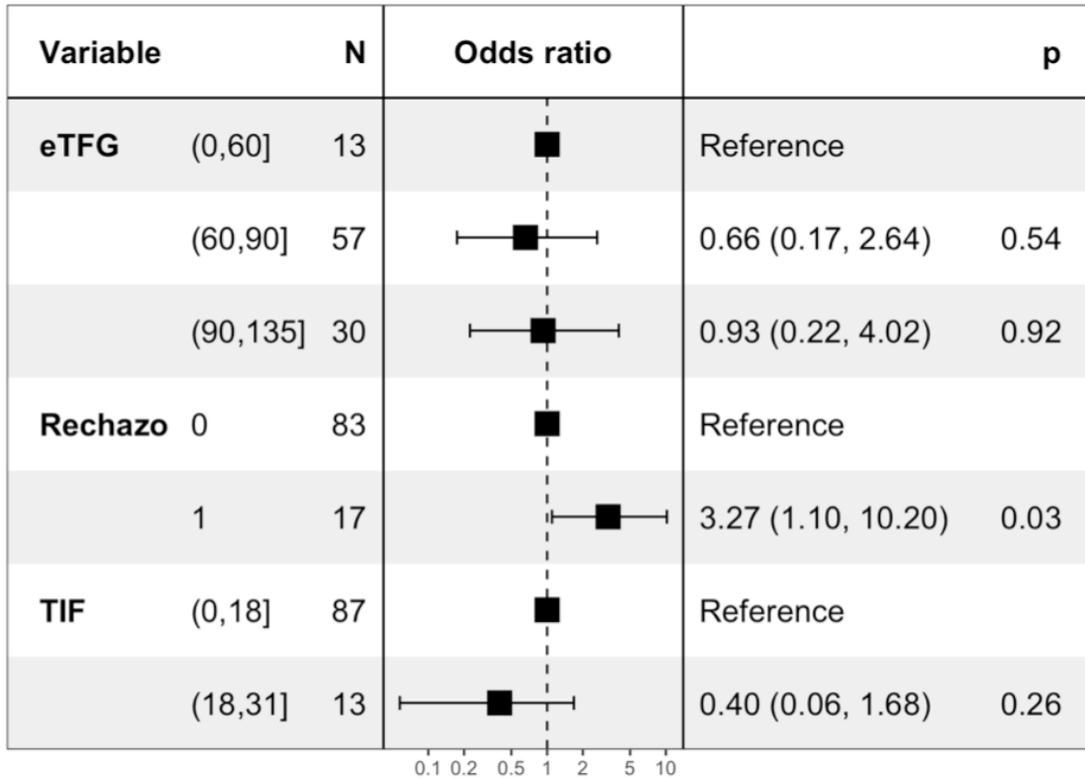


Figura 2. Distribución de los niveles de HCO₃ y la eTFG

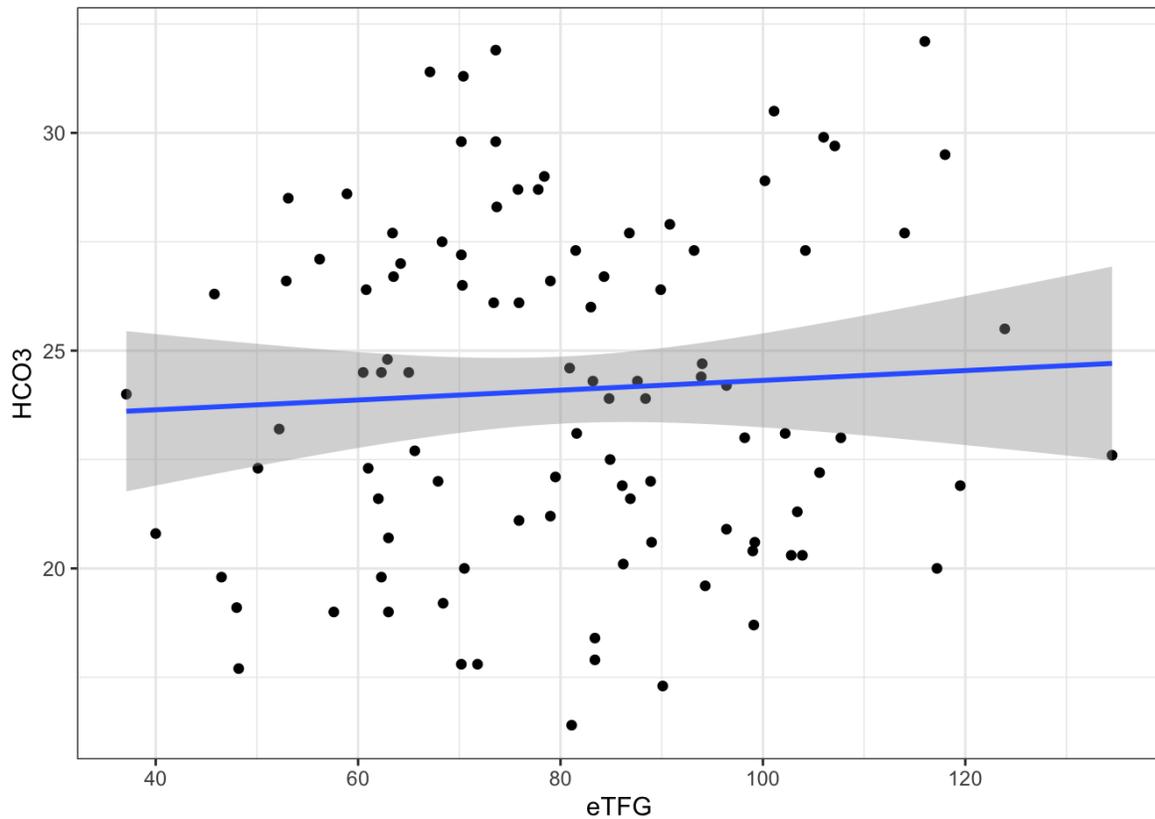


Figura 3. Relación entre los niveles de HCO_3 sérico y eTFG (estadios)

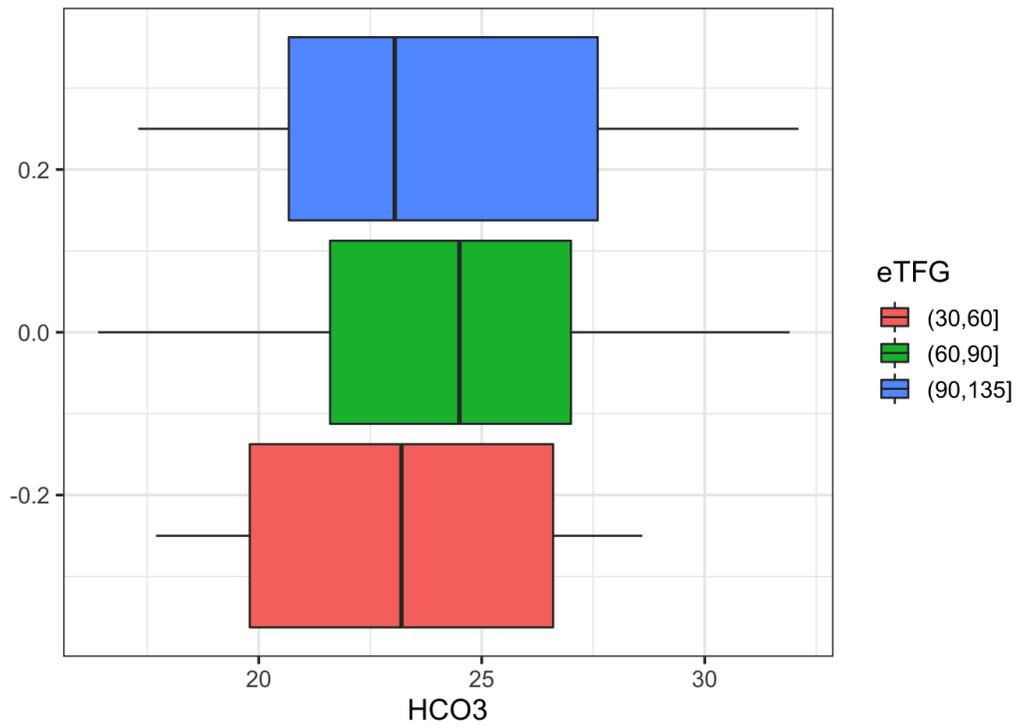
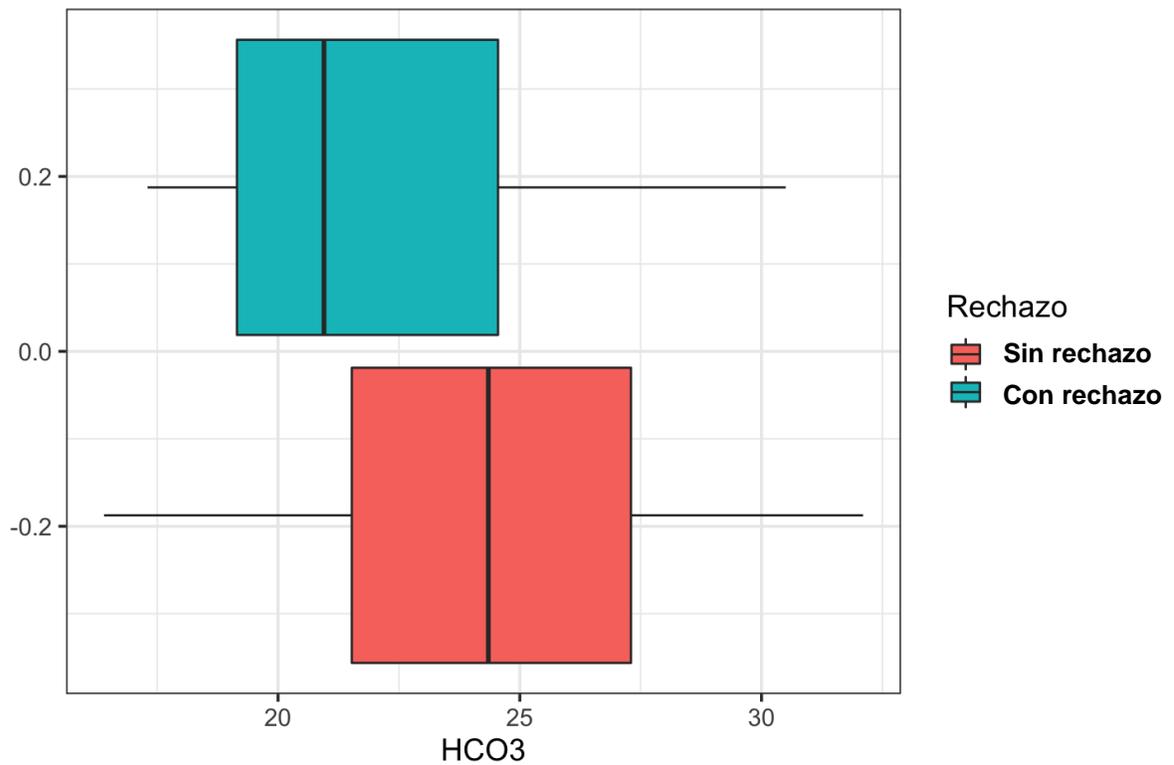


Figura 4. Relación entre niveles de HCO_3 sérico y rechazo agudo



DISCUSIÓN.

En nuestro estudio se encontró una prevalencia de AMTR del 33.7%, la cual se encuentra dentro del rango reportado en otros estudios con pacientes TR, que va del 12 al 58%. En el estudio de Park et al. realizado en Corea del Sur incluyó 2318 pacientes, encontrando una prevalencia de AMTR del 16%.³² Por otro lado, Schulte et al, empleando una base de datos en Alemania con 4741 pacientes TR, reportó una prevalencia del 31.6%,³⁷ en ambos estudios la definición de AMTR fue igual a la nuestra (CO_2 total <22).

Con base a lo publicado en la literatura se investigó la relación entre la eTFG, el tipo de donador y el tiempo de isquemia fría con la presencia de AMTR. Nuestro modelo de regresión logística no mostró asociación con ninguna de estas variables.

En el estudio realizado por Fernando et al. en la India, incluyendo 106 pacientes TR, se mostró asociación significativa entre la eTFG y la presencia de AMTR en el modelo multivariado.³⁰ De la misma forma, Keven et al. en un estudio de 109 pacientes TR realizado en Turquía, encontró una relación significativa entre la presencia de AMTR y la eTFG en la regresión logística.²⁷ Esta asociación se ha observado en por lo menos otros 4 estudios en pacientes TR.^{26,29,31-33} Cabe mencionar que en estos estudios donde si se encontró una asociación positiva con la eTFG, se incluyeron pacientes con estadios avanzados de enfermedad renal crónica, lo cual contrasta con nuestros pacientes que contaban con una eTFG promedio de 79.8 ml/min/1.73m². La asociación positiva de la eTFG y la presencia de AMTR en los estudios mencionados, se podría explicar por la reducción en la masa de nefronas y la capacidad limitada para la excreción de ácidos totales, además de las alteraciones tubulointersticiales en los pacientes con ATR.

El antecedente de donador fallecido se reporta como un factor relacionado a la presencia de AMTR. Park et al. reportó una asociación positiva entre la presencia de AMTR y donador fallecido.³² De la misma manera, Keven et al. encontró relación entre ATR y el antecedente de donador fallecido.²⁷ Cabe mencionar las tasas reportadas de donador fallecido de 23.5% y de 19.26% respectivamente, a diferencia de lo visto en nuestra población, donde el 78.2% cuenta este antecedente y donde no se observó una asociación significativa.

El estudio francés de Brazier et al. de 914 pacientes TR, reportó una relación directa entre donador fallecido (85% de los pacientes en esta categoría) y la presencia de AMTR en el modelo multivariado.²⁹ Sin embargo, en este estudio podría ser explicado por los tiempos de isquemia fría prolongados reportados.

En cuanto a la isquemia fría, solo el estudio de Brazier et al., ya mencionado, encontró asociación entre la presencia de AMTR y TIF. Cabe destacar los tiempos de isquemia fría promedio de 19 horas (13.3-25.5)²⁹ en pacientes con AMTR reportados en este estudio francés, en comparación con los reportados en nuestra población que fueron de 9.1 horas (3-15). Esto podría hacer relación con lo reportado por Opelz et al.⁴¹, donde un tiempo de isquemia fría superior a 18 horas se encuentra asociado con mayor falla del injerto y muerte. En el estudio de Fernando et al. tampoco se encontró diferencia entre los TIF entre los pacientes con presencia de AMTR en el modelo univariado.³⁰

El único factor asociado a la presencia de AMTR en nuestro estudio con significancia estadística fue el antecedente de rechazo agudo ($p=0.03$), lo cual concuerda con algunos estudios reportados en la literatura. En el estudio realizado por Malik et al. en Pakistán de 100 pacientes TR se reportó una asociación positiva entre la presencia de ATR y el antecedente de rechazo en el modelo univariado.²⁶ Fernando et al. encontró asociación en el modelo multivariado entre la presencia de AMTR y el antecedente de rechazo agudo (OR, 2.0; IC 95%, 1.21-3.32; $p<0.001$).³⁰ Park et al. a su vez reportó en su modelo univariado una relación entre los niveles de CO₂ total y el antecedente de rechazo agudo, sin embargo al realizar el ajuste por las variables confusoras en 2 modelos multivariados, esta asociación se perdió.³²

No se encontró en nuestro estudio asociación en el modelo univariado con el sexo, edad, inmunosupresión o uso de BSRA. El uso de BRSA se ha asociado a la presencia de AMTR en pacientes con TR en el modelo univariado del estudio de Malik et al. y de Djamali et al.^{26,33}

Las variables como tiempo en terapia de reemplazo renal, retardo en la función del injerto y tiempo de trasplante a la toma de la gasometría no mostraron una



asociación en el modelo univariado de nuestro estudio, las cuales son variables exploradas en la literatura.

En la tabla 4 se reportan los estudios realizados en pacientes TR y sus asociaciones con AMTR y ATR y las diferencias con nuestro estudio.

Tabla 4. Estudios realizados en pacientes con TR y AMTR

Autores (País de origen)	Tipo de estudio (n)	Donador fallecido (%)	Definición AMTR	Prevalencia AMTR	Factores asociados	Diferencias
Park, et al.³² (Corea del Sur) Multicéntrico	Cohorte retrospectiva (2318 pacientes)	23.5%	CO ₂ total <22 mmol/L	16%	Donador fallecido, menor eTFG y uso de tacrolimus	No hay diferencia con rechazo en modelo multivariado, no explora TIF
Schulte, et al.³⁷ (Alemania) Multicéntrico	Cohorte retrospectiva (4741 pacientes)	79.6%	HCO ₃ <22 mEq/L	31.6%	Edad, hiperlipidemia, hipertensión, hipotiroidismo, osteoporosis, anemia, uso de tabaco (univariado)	
Gojowy, et al.³¹ (Polonia) Unicéntrico	Cohorte retrospectiva (486 pacientes)	NR	HCO ₃ <22 mmol/L	12%	TFG (univariado) y niveles bajos de HCO ₃ con caída de TFG (multivariado)	
Fernando, et al.³⁰ (India) Unicéntrico	Estudio transversal (106 pacientes)	NR	HCO ₃ <22 mmol/L y pH <7.35	41.5%	Menor TFG, niveles de tacrolimus, uso de TMP/SMX, rechazo agudo (multivariado)	No diferencia entre tipo de donador, RFI, y TIF.
Keven, et al.²⁷ (Turquía) Unicéntrico	Estudio transversal (109 pacientes)	19.26%	HCO ₃ <22 mEq/L, pH <7.37 y AG urinario positivo	33%	Donador fallecido, sexo femenino y baja TFG (multivariado)	No relación con rechazo agudo
Djamali, et al.³³ (Estados Unidos) Unicéntrico	Cohorte retrospectiva (2128 pacientes)	58.7%	CO ₂ total <24 mmol/L	38.8%	Tipo de donador, RFI, trasplante previo, TFG, uso de BSRA, rechazo agudo (univariado)	Explora eventos cardiovasculares
Malik S I, et al.²⁶ (Pakistán) Unicéntrico	Estudio transversal (100 pacientes)	0%	HCO ₃ <22 mEq/L, pH <7.37 y AG urinario positivo	40%	Menor TFG, rechazo previo y uso de IECAS (univariado)	No se explora TIF, donador fallecido

Tanrisev, M, et al.²¹ (Turquía) Unicéntrico	Estudio transversal (137 pacientes)	NR	HCO ₃ <22 mEq/L, pH <7.35 y AG urinario positivo	37.96%	Duración de trasplante, creatinina sérica (univariado)	
Kocyigit I, et al.²⁸ (Turquía) Unicéntrico	Cohorte retrospectiva (66 pacientes)	37.8%	HCO ₃ <22 mEq/L, pH <7.35 y AG urinario positivo	21.21%	Niveles de HCO ₃ con el nivel de creatinina, hemoglobina, niveles de CsA	No exploraron rechazo, TIF, tipo de donador
Brazier F, et al.²⁹ (Francia) Unicéntrico	Cohorte retrospectiva (914 pacientes)	85%	HCO ₃ <22 mEq/L	53.5%	1er trasplante, TIF (univariado) Edad, donador fallecido, mTFG (multivariado)	
Yakupoglu H Y, et al.²⁰ (Suiza) Unicéntrico	Estudio transversal (823 pacientes)	NR	HCO ₃ <24 mEq/L	58.1%	Niveles de HCO ₃ con TFG, edad, PTH, albúmina	No se exploró TIF ni rechazo
Wiegand A, et al.³⁸ (Suiza) Unicéntrico	Post hoc de ECA (90 pacientes)	48.9%	HCO ₃ <22 mmol/L	28% al año	Niveles de HCO ₃ con TFG	No exploraron TIF ni rechazo
Medina, et al. (México) Unicéntrico	Cohorte retrospectiva (101 pacientes)	78.2%	HCO ₃ <22 mEq/L	33.7%	Presencia de AMTR y niveles de HCO ₃ con rechazo agudo	

eTFG, Tasa de filtrado glomerular estimada. TIF, tiempo de isquemia fría. TMP/SMX, trimetoprima/sulfametoxazol. RFI, retardo en la función del injerto. BSRA, bloqueo del sistema renina angiotensina. CsA, ciclosporina. mTFG, tasa de filtrado glomerular medida. PTH, hormona paratiroidea. NR, no reportado



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra: el número de pacientes estudiados que disminuyó a consecuencia de la pandemia de SARS-CoV-2, que solo tenemos una sola toma de laboratorios y no contamos con seguimiento y que los resultados son solo extrapolables a los pacientes con rangos de eTFG similares a las reportadas en este estudio.

Dentro de las fortalezas, es el único estudio reportado en México que explora formalmente esta complicación en pacientes sometidos a TR y que aborda los factores asociados.

Habría que continuar el seguimiento de los pacientes con el diagnóstico de AMTR e idealmente realizar un ensayo clínico controlado que permita evaluar la eficacia y seguridad del uso de bicarbonato de sodio en estos pacientes, así como evaluar los beneficios de la corrección de la AMTR en el injerto y en desenlaces como mortalidad.



CONCLUSIONES.

Se observó una prevalencia de AMTR del 33.7%. Dentro de los factores asociados a AMTR, no se encontró ningún factor de riesgo predicho en la hipótesis y esto se derivó del tipo de población incluida en este estudio. Los tiempos de isquemia fría cortos y la alta prevalencia de donadores fallecidos podrían explicar la no relación con AMTR de nuestro estudio.

Se observó una asociación entre el antecedente de rechazo agudo y la presencia de AMTR, así como con los niveles de HCO₃ sérico.

La mayoría de los pacientes se encontraba con buena función renal y eso podría explicar los hallazgos negativos con las variables iniciales exploradas, por lo que tendríamos que aumentar la muestra de los pacientes con eTFG más bajas.

Habría que realizar estudios prospectivos con un mayor número de pacientes para continuar con el entendimiento de esta complicación en los pacientes con TR y los beneficios a base de bicarbonato de sodio a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Raphael KL. Metabolic Acidosis in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019;74:263–75.
2. Chen W, Levy DS, Abramowitz MK. Acid Base Balance and Progression of Kidney Disease. *Semin Nephrol.* 2019;39:406–17.
3. Kraut J a., Madias NE. Adverse Effects of the Metabolic Acidosis of Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24:289–97.
4. Menon V, Tighiouart H, Vaughn NS, et al. Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(5):907–14.
5. Shah SN, Abramowitz M, Hostetter TH, Melamed ML. Serum Bicarbonate Levels and the Progression of Kidney Disease: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:270–7
6. Kraut J a., Madias NE. Association of serum bicarbonate with clinical outcomes in CKD: Could an increase in serum bicarbonate be a double-edged sword? *Am J Kidney Dis.* 2013;62(4):647–9
7. Foley RN, Wang C, Ishani A, et al. Kidney function and sarcopenia in the United States general population: NHANES III. *Am J Nephrol.* 2007;27:279–86.
8. Raphael KL, Zhang Y, Wei G, et al. Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:1207–13.
9. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, et al. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2395–402.
10. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:1232–7.
11. Goraya N, Wesson DE. Management of the Metabolic Acidosis of Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;24(5):298–304.
12. Goraya N, Wesson DE. Clinical evidence that treatment of metabolic acidosis slows the progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28:267–77.

13. Navaneethan SD, et al. Effects of Treatment of Metabolic Acidosis in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:1011–20.
14. De Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2075–84.
15. Abramowitz MK, Melamed ML, Bauer C, et al. Effects of oral sodium bicarbonate in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:714–20.
16. Kendrick J, Shah P, Andrews E, et al. Effect of treatment of metabolic acidosis on vascular endothelial function in patients with CKD a pilot randomized cross-over study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:1463–70.
17. Messa PG, Alfieri C, Vettoretti S. Metabolic acidosis in renal transplantation: Neglected but of potential clinical relevance. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:730–6.
18. Ambühl PM. Posttransplant metabolic acidosis: A neglected factor in renal transplantation? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007;16:379–87
19. Ritter A, Mohebbi N. Causes and Consequences of Metabolic Acidosis in Patients after Kidney Transplantation. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45:792–801.
20. Yakupoglu HY, et al. Posttransplant acidosis and associated disorders of mineral metabolism in patients with a renal graft. *Transplantation.* 2007;84:1151–7.
21. Tanrisev M, Gungor O, Kocyigit I, Kurtulmus Y, Tugmen C, Colak H, et al. Renal tubular acidosis in renal transplant patients: The effect of immunosuppressive drugs. *Ann Transplant.* 2015;20:85–91.
22. Pochineni V, Rondon-Berrios H. Electrolyte and acid-base disorders in the renal transplant recipient. *Front Med.* 2018;5:1–11.
23. De Waele L, et al. Electrolytes disturbances after kidney transplantation. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med.* 2019;74:48–52.
24. Avila-Poletti D, et al. Hyperchloremic metabolic acidosis in the kidney transplant patient. *Postgrad Med.* 2019;131:171–5.
25. Raphael, K. L., & Shihab, F. S. (2017). Acidosis and Kidney Allograft Survival. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 28, 1672–1674.

26. Malik S, et al. Prevalence and risk factors of renal tubular acidosis after kidney transplantation. *J Pakistani Med Assoc.* 2011;1–3.
27. Keven K, et al. Renal tubular acidosis after kidney transplantation - Incidence, risk factors and clinical implications. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:906–10.
28. Kocyigit I, et al. Renal tubular acidosis in renal transplantation recipients. *Ren Fail.* 2010;32:687–90.
29. Brazier F, et al. Association of blood bicarbonate and pH with mineral metabolism disturbance and outcome after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2020;20:1063–75.
30. Fernando, M. E., et al. Post-Renal Transplant Metabolic Acidosis: A Neglected Entity. *Indian Journal of Nephrology* 2019;29:116–121.
31. Gojowy D, et al. Is Metabolic Acidosis a Novel Risk Factor for a Long-Term Graft Survival in Patients after Kidney Transplantation? *Kidney Blood Press Res.* 2020;45:702–12.
32. Park S, Kang E, Park S, et al. Metabolic acidosis and long-term clinical outcomes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1886–97.
33. Djamali A, Singh T, Melamed ML, et al. Metabolic Acidosis 1 Year Following Kidney Transplantation and Subsequent Cardiovascular Events and Mortality: An Observational Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2019;73:476–85.
34. Medina-Prado E, Fritche-Salazar FA, Martínez-Martínez MU, et al. Prevalencia y factores asociados a la presencia de acidosis metabólica en pacientes con trasplante renal. Trabajo presentado en el Congreso Nacional del Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas 2019.
35. Dubey AK, et al. Correction of metabolic acidosis improves muscle mass and renal function in chronic kidney disease stages 3 and 4: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;1–9.
36. Starke A, et al. Correction of metabolic acidosis with potassium citrate in renal transplant patients and its effect on bone quality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1461–72.



37. Schulte K, Püchel J, Schüssel K, et al. Effect of Sodium Bicarbonate in Kidney Transplant Recipients with Chronic Metabolic Acidosis. *Transplant Direct.* 2019;5:e464.
38. Wiegand A, Ritter A, Graf N, et al. Preservation of kidney function in kidney transplant recipients by alkali therapy (Preserve-Transplant Study): Rationale and study protocol. *BMC Nephrol.* 2018;19:1–7.
39. Wiegand A, et al. Relationship of Serum Bicarbonate Levels with 1-Year Graft Function in Kidney Transplant Recipients in Switzerland. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44:1179–88. .
40. van den Berg E, et al. Dietary acid load and metabolic acidosis in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1811–8
41. Opelz G, Döhler B. Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplantation.* 2007;83:247–53.
42. Gordillo Moscoso A, Medina Moreno U, Pierdant Pérez M. Manual de Investigación Clínica. Editorial El Manual Moderno. 1a Edición, México, 2012,105-10.