

11230
10



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION 3 SUROESTE D.F.
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"

DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA

*"IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS NIVELES
DE HORMONA PARATIROIDEA EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN HEMODÍALISIS"*

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE :
POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGÍA

P R E S E N T A:

DR. HUGO EDUARDO PAEZ DE LA LUZ

ASESORES:

DR. BENJAMÍN VÁZQUEZ VEGA

DR. ALEJANDRO TREVIÑO BECERRA



MÉXICO, D.F.,

FEBRERO DEL 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

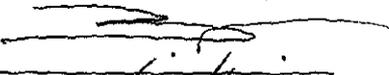


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

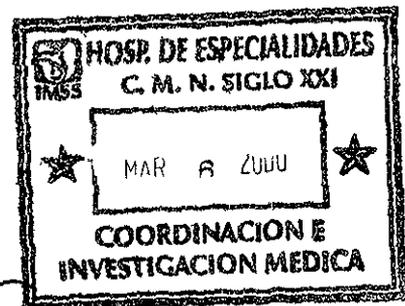
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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


Dr. Benjamín Vázquez Vega
Jefe del Departamento de Nefrología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Hospital de Especialidades
"Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"


Dr. Alejandro Treviño Becerra
Titular del curso de Especialización en Nefrología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Hospital de Especialidades
"Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"



Dr. Niels Hansen Wachter Rodarte
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Hospital de Especialidades
"Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Mamá Juita:

*Tu herencia ha de ser mi destino
Mi educación.
El amor.*

Gracias.

Mabel:

*Siempre estuviste
siempre estás
siempre estarás
Ha salido la luna.
La mejor circunstancia
para que ronde el amor*

Mariana-Manuel:

*Razón de todos los días,
incluso
domingos, lunes y martes
Gracia de
"Maestro Mago del Alba, Maestro Mago del Día, Gran Tapir del Alba,
Dominadores, Poderosos del Cielo, Espíritus de los Lagos, Espiritus
del Mar, Los de la Verde Jadeíta, Los de la Verde Copa":
Mis Hijos.*

Jorge:

*Es una historia de un ser de otro mundo
que procuró el aire,
y terminó por inventarme.
Mi maestro, mi amigo.*

A usted:

*"I know only the things that the birds have abandoned,
or the ocean behind me"
Gracias
Vale.
Salud.*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

ANTECEDENTES	2
JUSTIFICACION	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
HIPOTESIS ALTERNA	11
OBJETIVO GENERAL	
VARIABLES	12
DEFINICION DE VARIABLES	
PACIENTES Y METODOS	15
CRITERIOS DE INCLUSION	
CRITERIOS DE EXCLUSION	
RECURSOS PARA EL ESTUDIO	
CONSIDERACIONES ETICAS	16
DISEÑO DEL ESTUDIO	
TIPO DE ESTUDIO	
PROCEDIMIENTO	16
ANALISIS ESTADISTICO	17
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	
RESULTADOS	18
CONCLUSIONES	24
DISCUSION	25
ANEXOS 1-8	30
BIBLIOGRAFIA	35

ANTECEDENTES

HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

Si bien el conocimiento actual es incompleto, se reconocen diversos mecanismos por los cuales el hiperparatiroidismo es iniciado en la falla renal temprana y como es mantenido en la enfermedad renal avanzada:

El desarrollo del hiperparatiroidismo secundario en la falla renal puede ser visto como una alteración del eje endocrino vitamina D-hormona paratiroidea. El metabolito hormonalmente activo de la vitamina D₃ es sintetizado por la enzima tasa-limitante 25-hidroxivitamina-D₃-1 α -hidroxilasa en las células epiteliales del túbulo proximal. El calcitriol ejerce una inhibición de retroalimentación (feedback) negativa en las paratiroides^{2,3} por 3 mecanismos:

- a) Un incremento en la sensibilidad al calcio de la célula paratiroidea y secreción calcio-dependiente de hormona paratiroidea preformada de los gránulos secretores.
- b) Disminución de la síntesis de la PTH por inhibición de la transcripción del mRNA de la pre-pro-PTH.
- c) Inhibición crónica de la proliferación celular paratiroidea. El efecto del calcitriol en la glándula paratiroides está mediado por una proteína específica nuclear de captura, regulación del receptor de la vitamina D, la cual es anormal en la falla renal.⁴

La tasa de secreción hormonal por la paratiroides, como cualquier glándula endocrina, es el producto del promedio de la tasa de secreción de la hormona por cada célula individual y el número total de células participantes, más que la regulación del número de células, se ha prestado mayor interés a la regulación de secreción de la hormona.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La reducida disponibilidad de calcitriol en la falla renal resultará en desinhibición de la glándula paratiroidea, esto es, liberación de la inhibición de retroalimentación negativa crónica. Desde este punto de vista, el hiperparatiroidismo secundario renal representa la respuesta homeostática de la glándula paratiroidea para mantener el calcitriol circulante cercano a lo normal a expensas de la elevación de las concentraciones de PTH

La síntesis inapropiada de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (calcitriol) tiene a cargo el mayor papel en la génesis del hiperparatiroidismo secundario, sin embargo en la enfermedad renal crónica, se ha demostrado que está disminuida la concentración de receptores de calcitriol en la paratiroides e intestino⁴. Diversos mecanismos posibles se han propuesto para explicarlos⁵.

1. El calcitriol regula su propio receptor, la concentración baja de calcitriol en la falla renal disminuye la expresión de los receptores de calcitriol
2. Se ha demostrado que la acumulación de toxinas urémicas en la insuficiencia renal puede reducir la cantidad de receptores de calcitriol
3. Un elevado nivel de hormona paratiroidea plasmático en la falla renal puede disminuir la concentración de receptores de calcitriol

ACCIONES DE LA HORMONA PARATIROIDEA

Los órganos blanco de la PTH incluyen hueso, riñón e hígado. La PTH incrementa la resorción tubular renal de calcio, la cual en parte causa un incremento en el calcio sérico. También estimula la enzima renal $1-\alpha$ -hidroxilasa, responsable de la producción del calcitriol, encaminada a incrementar la absorción intestinal de calcio y posiblemente liberar calcio del hueso. Otros efectos renales de la PTH son disminuir la reabsorción tubular renal de fosfato y bicarbonato y entonces disminuir fósforo sérico y pH. Ambos efectos pueden incrementar el calcio sérico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Así, diversas acciones de la PTH en el riñón aparecen directas ó indirectamente para incrementar la concentración de calcio en el líquido extracelular. Estas acciones de la PTH son alteradas cuando la función renal está comprometida⁶. En la uremia avanzada el incremento en la secreción de PTH ni estimula la 1- α -hidroxilasa ni incrementa la reabsorción tubular de calcio, pero en la uremia moderada éstas respuestas probablemente contribuyen al mantenimiento del calcio sérico

El mayor efecto in vitro de la PTH en hueso es incrementar la resorción ósea mediada por osteoclastos. Así la PTH probablemente actúa por afección a otras células tales como osteoblastos o precursores de osteoclastos los cuales en parte modulan el número o actividad de las células óseas resorbentes. Además el aumento en la secreción de PTH estimula la resorción ósea in vivo, esto está asociado con una mayor tasa de formación ósea bajo condiciones estables. Así en el hiperparatiroidismo, la salida neta de calcio del hueso es cercana a cero a pesar de la marcada aceleración en el recambio óseo. El balance entre formación y resorción, puede estar alterado en la falla renal, dando incremento de osteoesclerosis en áreas focales u osteoporosis

Hay evidencia de una alteración en la relación entre el metabolismo del calcio extracelular y la PTH en la uremia y a esto se le ha referido como una resistencia a la PTH. El término se originó del hallazgo de concentraciones aumentadas de PTH inmunorreactiva en presencia de hipocalcemia en pacientes urémicos. Posteriormente se demostró que las concentraciones del calcio no aumentan a una magnitud similar que aquellas vistas en sujetos sanos que siguen a la inyección de PTH o extracto paratiroideo. Recíprocamente la recuperación de hipocalcemia por una infusión de EDTA es retardada a pesar del incremento de PTH inmunorreactiva. Este fenómeno puede ser demostrado en estadios tempranos de la falla renal crónica. Se ha sugerido que la resistencia ósea a la acción de movilización de calcio de la PTH es un importante factor en la patogénesis de hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario⁷. Estos fenómenos son revertidos a alguna magnitud por el pre-tratamiento con calcitriol.

TESIS CON
LA DE ORIGEN

TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

Como se ha señalado previamente⁸, la hipocalcemia y la deficiencia de calcitriol son determinantes fundamentales para el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario⁹, así mismo, la retención progresiva de fósforo por la declinación de la función renal y la hiperplasia paratiroidea constituyen los cuatro elementos generadores del hiperparatiroidismo, en razón de lo cual el tratamiento está encaminado a corregir:

- 1 Hipocalcemia
2. Deficiencia de calcitriol
3. Hiperfosfatemia
4. Hiperplasia paratiroidea¹⁰

El tratamiento en etapas tempranas de la insuficiencia renal permite frenar e incluso mejorar el hiperparatiroidismo secundario, el cual se ha descrito inicia su génesis con una filtración glomerular menor de 60-50mL/min, siendo que, a medida que avanza la falla renal, el lograr corregir estas deficiencias es cada vez más complejo.

Los suplementos de calcio tienen una función divalente, por un lado sustituyen deficiencia, y por otro lado son utilizados como quelantes de fósforo a nivel digestivo, encontrando así acetato de calcio, citrato de calcio y carbonato de calcio, este último el más utilizado en nuestro medio

Los suplementos de calcitriol, los cuales deben ser iniciados en etapas tempranas de la enfermedad renal, a fin de asegurar disponibilidad de vitamina D, incrementan la absorción de calcio a nivel intestinal, absorción de fósforo y absorción de magnesio, determina hipertrofia de la mucosa intestinal¹¹ que promueve mayor absorción de calcio, eleva el calcio sérico suprimiendo así en forma indirecta la PTH y en forma secundaria por la elevación del calcio a

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

nivel sanguíneo, revierte la osteítis fibrosa, reduce la tasa de formación ósea e incrementa los niveles plasmáticos de aluminio¹²

La ingesta de fósforo se limita conforme progresa la falla renal, ¹³así como además de las medidas farmacológicas se procura el incremento en la ingesta de calcio

De tal manera que se ha determinado¹⁶ que en el paciente con insuficiencia renal crónica terminal los niveles de paratohormona deben estar en los pacientes en hemodiálisis 2-3 veces su valor normal, y para los pacientes con diálisis peritoneal 3-5 veces

Gran interés ha tenido el tratamiento con calcitriol en el paciente con hiperparatiroidismo secundario (renal), en la supresión de la sobrerreactividad paratiroidea ^{7,14} Se han propuesto diversos esquemas de administración con altas dosis de calcitriol⁹ por vía oral e intravenosa, los cuales tratan de definir el óptimo modo de administración, particularmente el intervalo de administración de la dosis de calcitriol aún no ha sido definido⁹.

Desde 1984, cuando se introdujo^{4,15} el tratamiento con calcitriol intravenoso como tratamiento, diversos estudios han mostrado que el tratamiento oral e intravenoso con calcitriol disminuye la hormona paratiroidea intacta. Sin embargo, cuando se ha iniciado el tratamiento se ha observado que un buen número de pacientes no responde al tratamiento con calcitriol^{6,10,16} Estas fallas en el tratamiento han sido atribuidas a factores intrínsecos asociados con crecimiento, glándulas paratiroideas hiperplásicas como la hiperplasia nodular y un decremento en la densidad de los receptores a la vitamina D, y factores extrínsecos como el pobre control del fósforo sérico,^{11,17,19} lo cual concluye en la necesidad de reducir la dosis de calcitriol, lo cual limita la eficacia del tratamiento y determina la necesidad de realizar tratamiento quirúrgico

La curva PTH-calcio^{18,19}, ha sido analizada para evaluar la efectividad en el tratamiento con calcitriol en diversos estudios. Las pruebas dinámicas de la función paratiroidea dan información de la respuesta máxima de la PTH a hipocalcemia.

Además de las enfermedades óseas, la PTH está también involucrada en complicaciones como alteraciones en el sistema nervioso central, alteraciones en nervios periféricos, alteraciones hematopoyéticas, cardiomiopatía, alteraciones musculoesqueléticas e inmunosupresión. Más aún, se han reportado complicaciones como lo son osteopatía inducida por aluminio, osteoartritis inducida por

amiloide, bajo remodelamiento óseo debido a la deficiencia en la secreción de PTH y osteopatía severa por aluminio en el hiperparatiroidismo secundario que sigue a la paratiroidectomía. Por mencionar un ejemplo, se ha demostrado que el estado hiperparatiroideo y las alteraciones en la síntesis de la vitamina D de la uremia contribuyen para incrementar el riesgo cardiovascular. Bajo estas circunstancias, la medición de PTH sérica es un elemento fundamental en la evaluación del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica.

TRATAMIENTO QUIRURGICO

Stambury, Lamp y Nicholson en 1960, fueron los primeros en describir paratiroidectomía subtotal en pacientes con insuficiencia renal, desde entonces, numerosos investigadores han reportado el uso de paratiroidectomía en el manejo del hiperparatiroidismo secundario. Durante las últimas 3 décadas la paratiroidectomía subtotal, o total con autotrasplante del tejido paratiroideo han sido los tratamientos quirúrgicos establecidos^{20,23}.

La mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario e insuficiencia renal crónica tienen hiperplasia difusa que involucra las cuatro glándulas. Sin embargo, el tamaño y morfología de cada varía significativamente en cada paciente. En general existe una correlación entre el tamaño de la glándula paratiroidea y el nivel basal de PTH^{12,24}. Recientemente, se ha demostrado que la respuesta de la glándula al estímulo hipocalcémico en términos de la secreción máxima de PTH correlaciona con el tamaño de la glándula paratiroidea. En pacientes con hiperparatiroidismo cada glándula pesa al menos 200mg y hasta 3grs. Aunque hay un 23% de incidencia de tejido paratiroideo mediastinal en pacientes con hiperparatiroidismo primario, no se puede decir o mismo en pacientes con hiperparatiroidismo secundario. La razón para ésta diferencia aparente no es clara, pero puede ser parcialmente explicado a la elevada frecuencia de hipercalcemia recurrente después de la paratiroidectomía en un momento en que puede reflejar un inadecuado tratamiento quirúrgico.

A pesar de la substancial mejoría en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario como consecuencia del tratamiento con análogos de la vitamina D, la necesidad de tratamiento quirúrgico aún existe. La hipercalcemia, si se asocia con síntomas mentales o hipertensión severa, es rápidamente revertido después de la paratiroidectomía. Habría que considerar que la hipercalcemia sola puede no ser reflejo de hiperplasia paratiroidea, y si de osteomalacia inducida por aluminio, tratamiento con esteroides de vitamina D,^{13,21,29} uso de suplementos orales o altas concentraciones de calcio en dializado.

La aparición de ulceraciones isquémicas en piel, que es calcifilaxia es otra indicación de paratiroidectomía. En raras ocasiones, el prurito puede ser tan severo que debe ser considerada la cirugía, siendo poco probable que produzca otros beneficios en la ausencia de otras manifestaciones de hiperparatiroidismo. La elevación persistente del fósforo sérico, sin respuesta a quelantes orales de fósforo puede indicar un abierto hiperparatiroidismo. Se ha demostrado que este incremento es debido a la liberación de fósforo del hueso como consecuencia del incremento en la resorción ósea. Así hiperfosfatemia severa seguida de evidencia histológica y radiográfica de osteítis fibrosa puede ser una indicación de paratiroidectomía. La calcificación extensa de los vasos, per se, en ausencia de síntomas no es una indicación absoluta de paratiroidectomía.^{16,24}

Debido a que la PTH ha sido considerada una toxina urémica¹² otras manifestaciones de hiperparatiroidismo afectan adversamente la médula ósea (anemia), función miocárdica¹⁴ (insuficiencia cardíaca congestiva), y tejido neuromuscular (neuropatía periférica) las cuales pueden ser consideradas como indicaciones potenciales de paratiroidectomía.

No existen suficientes estudios epidemiológicos que establezcan la prevalencia del hiperparatiroidismo a nivel mundial. Como referencia habría que señalar que en un estudio canadiense de 268 pacientes Brown en 1987 encontró evidencia de enfermedad ósea paratiroidea en el 61% de los pacientes en hemodiálisis. La prevalencia de hiperparatiroidismo secundario fue menos en pacientes en diálisis peritoneal, 34%. En 1997, Salem¹⁰ encontró una prevalencia del 50% en población estadounidense con PTH por arriba de tres veces lo

normal (promedio 622pg/mL) y otro 25% con niveles de PTH por debajo de lo normal (media 33pg/mL)

Hasta el momento en la Unidad de Hemodiálisis de nuestro hospital no se han evaluado en forma global los grados de hiperparatiroidismo secundario existentes y el tratamiento que se ha determinado para ello, teniendo en consideración, las limitaciones que existen para la prescripción de hemodiálisis en forma individualizada.

JUSTIFICACION

Salem en 1997¹⁰, al evaluar hiperparatiroidismo en una población en hemodiálisis encontró que el 50% de los pacientes evaluados tuvieron una PTH más de tres veces lo normal, otro 25% con niveles por debajo de lo normal, incluso a pesar del tratamiento farmacológico con suplementos de calcio y análogos de vitamina D. En la población de nuestra Unidad de Hemodiálisis no se ha evaluado en forma global el grado de hiperparatiroidismo tomando en consideración que a pesar de las medidas farmacológicas existen factores que podrían promover, perpetuar el hiperparatiroidismo secundario al no individualizar la prescripción de hemodiálisis en los pacientes²². Uno de los elementos a considerar en la evaluación del hiperparatiroidismo es el nivel de paratohormona, la cual es de valor predictivo del recambio óseo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Son diferentes los niveles de hormona paratiroidea de los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis en México, a los observados en otras poblaciones?

JUSTIFICACION

Salem en 1997¹⁰, al evaluar hiperparatiroidismo en una población en hemodiálisis encontró que el 50% de los pacientes evaluados tuvieron una PTH más de tres veces lo normal, otro 25% con niveles por debajo de lo normal, incluso a pesar del tratamiento farmacológico con suplementos de calcio y análogos de vitamina D. En la población de nuestra Unidad de Hemodiálisis no se ha evaluado en forma global el grado de hiperparatiroidismo tomando en consideración que a pesar de las medidas farmacológicas existen factores que podrían promover, perpetuar el hiperparatiroidismo secundario al no individualizar la prescripción de hemodiálisis en los pacientes²². Uno de los elementos a considerar en la evaluación del hiperparatiroidismo es el nivel de paratohormona, la cual es de valor predictivo del recambio óseo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

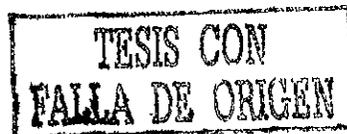
¿ Son diferentes los niveles de hormona paratiroidea de los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis en México, a los observados en otras poblaciones?

HIPOTESIS ALTERNA

Son diferentes los niveles de hormona paratiroidea de los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis en México a los observados en otros países?

OBJETIVO GENERAL

- Medir los niveles de hormona paratiroidea de pacientes con insuficiencia renal crónica en nuestra población en hemodiálisis.
- Medir la frecuencia con que han requerido paratiroidectomía los pacientes en nuestra población de hemodiálisis para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario.



HIPOTESIS ALTERNA

Son diferentes los niveles de hormona paratiroidea de los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis en México a los observados en otros países?

OBJETIVO GENERAL

- Medir los niveles de hormona paratiroidea de pacientes con insuficiencia renal crónica en nuestra población en hemodiálisis.
- Medir la frecuencia con que han requerido paratiroidectomía los pacientes en nuestra población de hemodiálisis para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VARIABLES

Independiente *Hormona paratiroidea*

Dependiente *Paratiroidectomía*
Tratamiento farmacológico

DEFINICION DE VARIABLES

Hormona paratiroidea

Definición Conceptual -

Hormona polipeptidica secretada por las células paratiroides cuyo principal regulador es el calcio y está compuesta la molécula total por 84 aminoácidos.

Definición operacional.-

Se establece por la medición de la hormona paratiroidea mediante IRMA (Immunoradiometric assay) para la detección de la fracción intacta. Siendo de 10-65 pg/mL los valores para sujetos normales y para pacientes con insuficiencia renal crónica 3 veces el valor normal



Escala de medición -

Variable cuantitativa continua

Unidad de medición -

pg/mL

Paratiroidectomía

Definición conceptual.-

Resección total o subtotal de las glándulas paratiroides

Definición operacional.-

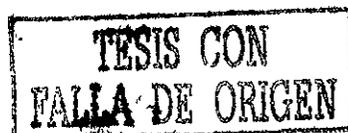
Bajo técnica quirúrgica se realiza resección subtotal (¾ partes) de las glándulas paratiroides dejando el tejido remanente ya sea en el mismo cuello, ó autotrasplantando en el brazo, sin embargo si durante el acto quirúrgico se demuestra la presencia de una lesión adenomatosa se reseca el tejido en su totalidad

Escala de medición.-

Variable cualitativa dicotómica

Unidad de medición -

Sí / No



Tratamiento farmacológico

Definición conceptual.-

Administración de medicamentos para el control del hiperparatiroidismo secundario, con quelantes de fósforo, suplementos de calcio y de permitirlo las condiciones clínicas del paciente calcitriol

Definición operacional.-

Se administra vía oral diariamente carbonato de calcio de 3 a 9 gr./día con cada alimento ó sales de aluminio de 600 a 1800mg/día con cada alimento y calcitriol en perlas 0.25µg a 1µg/día, ó bien en pulsos de 2µg cada 3er día.

Escala de medición -

Variable cualitativa dicotómica

Unidad de medición -

Sí / No



PACIENTES Y METODOS

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica de cualquier etiología en tratamiento en hemodiálisis en programa regular.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes en hemodiálisis temporal
- Pacientes en hemodiálisis sin programa regular de hemodiálisis

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

- Máquinas de hemodiálisis ~~COBE-Centrysystem~~ 3
- Expediente clínico del paciente
- Laboratorio de Nefrología del Hospital de Especialidades
- Laboratorio de Medicina Nuclear para medición de la fracción intacta de la paratohormona
- Computadora personal

CONSIDERACIONES ETICAS

Se tomara información del expediente clínico de la evolución y tratamiento que cada paciente ha recibido previamente, para el manejo del hiperparatiroidismo ya sea quirúrgico o farmacológico, por lo que no se realizará ningún estudio invasivo.

DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio es retrospectivo, transversal y comparativo

TIPO DE ESTUDIO

Epidemiológico

PROCEDIMIENTO

Se incluirán a todos los pacientes en hemodiálisis con programa regular a los cuales como parte de su evaluación rutinaria se les ha determinado iPTH, distribuyéndolos en forma arbitraria en 5 grupos.

- 1 iPTH menor de 275 pg/mL
- 2 iPTH de 276 a 400pg/mL
3. iPTH de 401 a 700pg/mL
4. iPTH de 701 a 1000pg/mL
- 5 iPTH mayor de 1000pg/mL

y se describirá método terapéutico al cual fueron expuestos, ya sea tratamiento farmacológico ó paratiroidectomía. Todos los pacientes se hemodializan de 3 veces semana ya sea a través de catéter Mahurkar o fístula arterio-venosa con flujo sanguíneo entre 250 y 400ml/min, amortiguador (buffer) bicarbonato y concentración de calcio de líquido de hemodiálisis de 3mEq/L

ANALISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se evaluarán mediante medidas de tendencia central, media, desviación standard y porcentaje.

- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO
REVISION BIBLIOGRAFICA	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX			
PROTOCOLO				XXXX	XXXX	XXXX	
MUESTREO						XXXX	
RESULTADOS ANALISIS							XXXX
CONCLUSIONES							XXXX

RESULTADOS

Número total de pacientes captados 67

Media iPTH media = 605.8

GRUPO I (Menor 275pg/mL)

NOMBRE	iPTH	Tx Médico	Cirugía
1 A P	17	Si	
2 B C M	97	Si	
3 C M	68.8	Si	
4 C C A	50.5	Si	
5 C T T	73.5	Si	
6 J C T	231	Si	
7 J R P	114.7	Si	
8 J R J	75.2	Si	
9 E S	159	Si	
10 F B	36.8	Si	
11 G U T	34.2	Si	
12 G J	37	Si	
13 N G	247	Si	
14 O G	45.6	Si	
15 O V	219	Si	
16 P M E	219	Si	
17 R Z B	23		Si
18 T A	234	Si	
19 V L	248	Si	
20 V V A	248	Si	
21 V A R	15.8	Si	
22 C P	72.7	Si	
23 D B M L	48	Si	
24 V L	28.1	Si	

GRUPO I

Número pacientes: N = 24

= 35% de la población total

iPTH media = 106 9pg/mL

DS = 91,038

En tratamiento médico n = 23

= 95% de los pacientes del Grupo I

Tratamiento quirúrgico n = 1

= 5% de los pacientes del Grupo I

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRUPO II iPTH entre 276 – 400 pg/mL

NOMBRE	iPTH	Tx médico	Cirugía
1 CA	310	Sí	
2 EDT	388	Sí	
3 MI	291	Sí	
4 MA	291.6	Sí	
5 PG	354.6	Sí	

GRUPO II

Número pacientes: N = 5

= 7.35% de la población total

iPTH promedio = 328.8pg/mL

DS = 42.78

Tratamiento médico n = 5

= 100 % de los pacientes del Grupo II

Tratamiento quirúrgico n = 0

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRUPO III iPTH de 401 – 700pg/MI

NOMBRE	iPTH	Tx Médico	Cirugía
1 A L A	698	Si	
2 A A	596	Si	
3 C S E	568	Si	
4 F T L	516	Si	
5 H T L	539	Si	
6 J R J L	447	Si	
7 M T J	452	Si	
8 M E	435	Si	
9 R G J	638	Si	
10 S C L	517	Si	
11 S M	423	Si	
12 S R	417	Si	
13 S G S	565	Si	
14 T T	614	Si	
15 V O	474	Si	
16 Z O	559	Si	
17 Z A	671	Si	

GRUPO III

Número pacientes N = 17

= 26.47% del total de la población

iPTH media = 537pg/mL

DS = 87.91

Tratamiento médico n = 17

= 100% de los pacientes del Grupo III

Tratamiento quirúrgico n = 0

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRUPO IV iPTH de 701 a 1000pg/mL

NOMBRE	iPTH	Tx Médico	Cirugía
1 FNJ	902	Sí	
2 FHM	711	Sí	
3 GOS	898	Sí	
4 GRJ	920	Sí	
5 MRR	970		Sí
6 SPJ	796	Sí	
7 VVG	877	Sí	

GRUPO IV

Número pacientes N = 7

=10 29% del total de la población

iPTH promedio = 867 71pg/mL

DS = 86,67

Tratamiento médico n = 6

= 85 7% de los pacientes del grupo IV

Tratamiento quirúrgico n=1

=14 28% de los pacientes del grupo IV

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRUPO V iPTH mayor de 1001pg/mL

NOMBRE	iPTH	Tx Médico	Cirugía
1 C R E	1643	Si	
2 C C Ma E	1524	Si	
3 H H E	1022	Si	
4 H J J	1500		Si
5 I N	1500	Si	
6 G A	1500	Si	
7 G P J	1200	Si	
8 L Ch A	1800		Si
9 M J A	1700	Si	
10 M T	1800	Si	
11 P C M	1464	Si	
12 P E M	1500	Si	
13 R M A	1241	Si	
14 S R M A	1800		Si

GRUPO V

Número pacientes N= 14

= 20% del total de la población

iPTH promedio = 1513 85pg/mL

DS = 234 55

Tratamiento médico n = 11

=78 57% de los pacientes del grupo V

Tratamiento quirúrgico n=3

= 21 43% de los pacientes del grupo V



CONCLUSION

- ✓ De la población estudiada sólo el 7.35% de la población tiene niveles de iPTH dentro de los parámetros recomendados para el control del hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica, siendo que en este grupo de pacientes no se presentó la necesidad de realizar paratiroidectomía. El restante 92.65% se encuentra de alguna manera descontrolada la glándula paratiroidea.
- ✓ Los grupos III, IV y V con un 24.67, 10.29 y 20% de la población global que corresponderían, de acuerdo a los niveles de iPTH, a hiperparatiroidismo leve, moderado y severo respectivamente (en suma representan el 54.96% de la población estudiada); el 35% de los pacientes tienen niveles de iPTH por debajo de los niveles recomendados que se ha demostrado tener una correlación con enfermedad ósea de bajo remodelamiento¹⁶.
- ✓ De los 67 pacientes estudiados, el 7.35% requirió paratiroidectomía. Esperable es el hecho que el mayor porcentaje de pacientes que ameritaron paratiroidectomía fue el grupo V con 21.43% quienes tienen niveles de iPTH más altos y tienen poca respuesta al tratamiento farmacológico en razón de los cambios histopatológicos que implica la mayor síntesis de parathormona.
- ✓ En un paciente del grupo V se documentó la presencia de hiperparatiroidismo terciario.

DISCUSION

En el presente estudio se ha demostrado una significativa presencia de hiperparatiroidismo secundario descontrolado en la población de nuestra Unidad de Hemodiálisis, mayor a lo reportado esperable por la literatura, la importancia en el control adecuado de este padecimiento que acompaña a la enfermedad renal crónica radica en diversos órganos, se ha demostrado que en forma directa los niveles de iPTH por arriba de 975pg/mL disminuyen la posibilidad de sobrevivida de los enfermos, en parte mediado por los efectos a nivel miocárdico que determinan, entre los más descritos están la hipertrofia miocárdica, Fibrosis miocárdica, Hipertrigliceridemia,^{27,28} modificación en el patrón lipoproteico incrementando las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), disminuyendo las lipoproteínas de alta densidad (HDL),¹⁵ con los efectos sistémicos conocidos. Por otro lado los efectos sobre hueso en el crecimiento y remodelamiento, ya habiendo demostrado Atsumi que con iPTH promedio de 32.9pg/mL la posibilidad de fracturas vertebrales se encuentra en 31%, con iPTH de 116 se presentan en un 13%, con iPTH de 502,17%, siendo una más de las evidencias que tanto iPTH alta ó baja determina efectos deletéreos en el paciente con insuficiencia renal crónica.

Es muy significativo recordar que existen factores reversibles, tratables, a fin de evitar los efectos antes descritos como lo son hiperfosfatemia, hipocalcemia y disminución en la síntesis de calcitriol que se desarrollan en el paciente con enfermedad renal crónica, factores que son los determinantes en la génesis del hiperparatiroidismo secundario y son estas alteraciones los objetivos a evitar. Muy particularmente en los pacientes en hemodiálisis, el hiperparatiroidismo en donde al modificar la concentración de calcio en la solución de diálisis, pudiendo determinar hipocalcemia y liberación de calcio del hueso e incremento en la síntesis de PTH, así como cualidades del filtro utilizado que repercuten directamente sobre el hiperparatiroidismo al tener diversas capacidades para la depuración de fósforo. Por otro lado es conocido que existen elementos que al no tratar en forma adecuada el hiperparatiroidismo secundario son irreversibles.

✓ Resistencia a PTH

- ✓ Disminución en el metabolismo de la PTH
- ✓ Disminución en el número de receptores para 1,25 vitamina D₃ y calcio

Será necesario adecuar el tratamiento en nuestros pacientes encaminado a controlar los efectos mismos sobre la glándula paratiroidea, así como evaluar y tratar los efectos sistémicos que tiene el hiperparatiroidismo secundario. Los factores que pueden influir la respuesta a las dos diversas modalidades terapéuticas del hiperparatiroidismo están.

- ✓ Poca disponibilidad de soluciones con diferentes concentraciones de calcio, membranas de poca eficiencia en la depuración de fosfatos, y
- ✓ factores ajenos al tratamiento que están relacionados a problemas administrativos.

Parte de ello consiste en lo ya descrito en la literatura, por un lado analizar el remodelamiento óseo a través de biopsia y determinar la factibilidad de respuesta al tratamiento farmacológico, y por otro lado, la complementación de estudios como ultrasonografía de la glándula paratiroidea, gammagrafía, tomografía axial computada a fin de considerar la posibilidad de presencia de adenomas paratiroideos que al intentar tratar farmacológicamente desencadenará mayores repercusiones sobre la glándula y a nivel sistémico

Para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario debemos tomar en cuenta lo descrito por Keith Norris:

“ El manejo del hiperparatiroidismo secundario de la insuficiencia renal crónica es un proceso dinámico y evolutivo”.

ANEXO 1

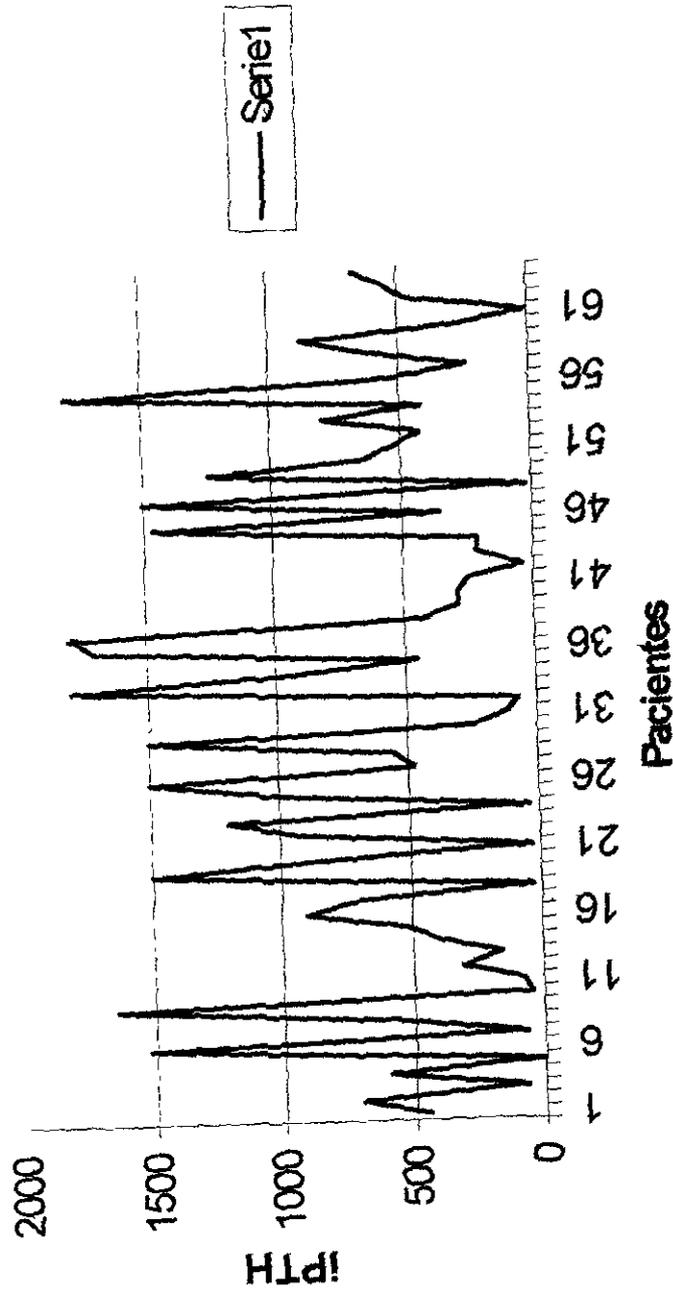
HOJA RECOLECCION DE DATOS

Nombre	iPTH	Paratiroidectomia	Tx médico
1			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			
11.			
12.			
13.			
14.			
15.			
16.			
17.			
18.			

ANEXO 2

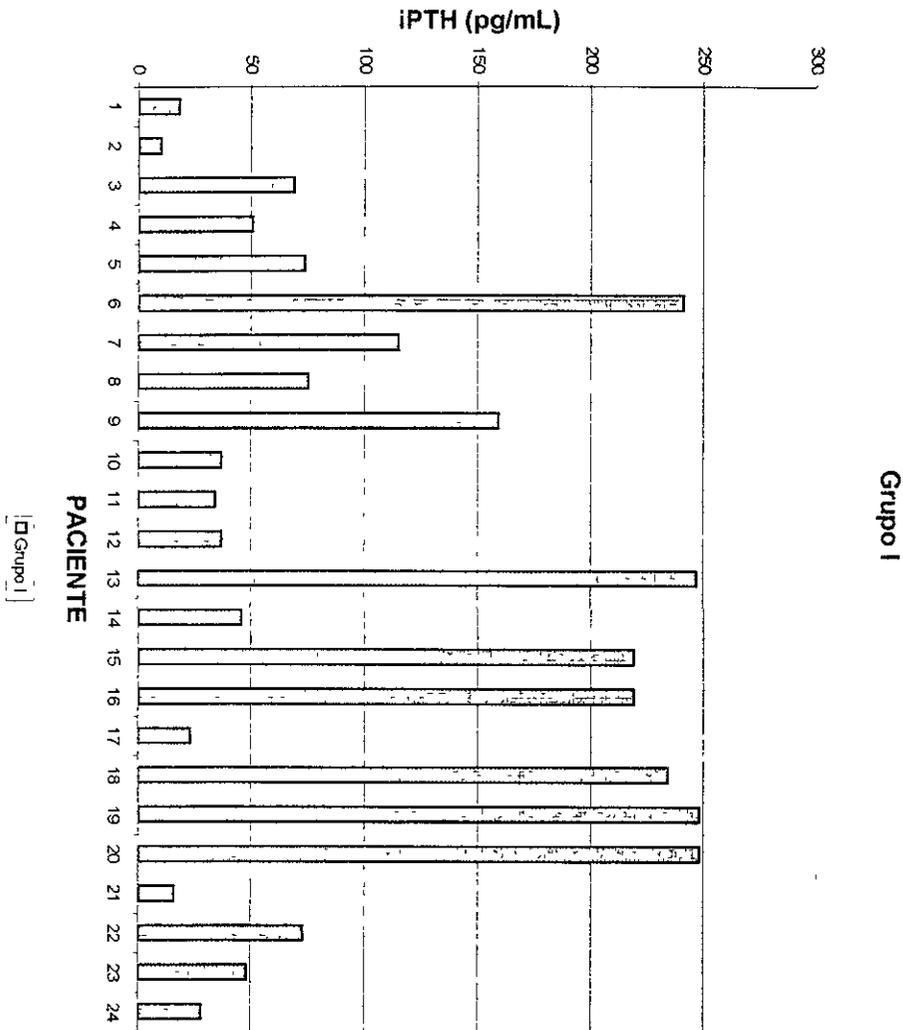
GRAFICA

Parathormona



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

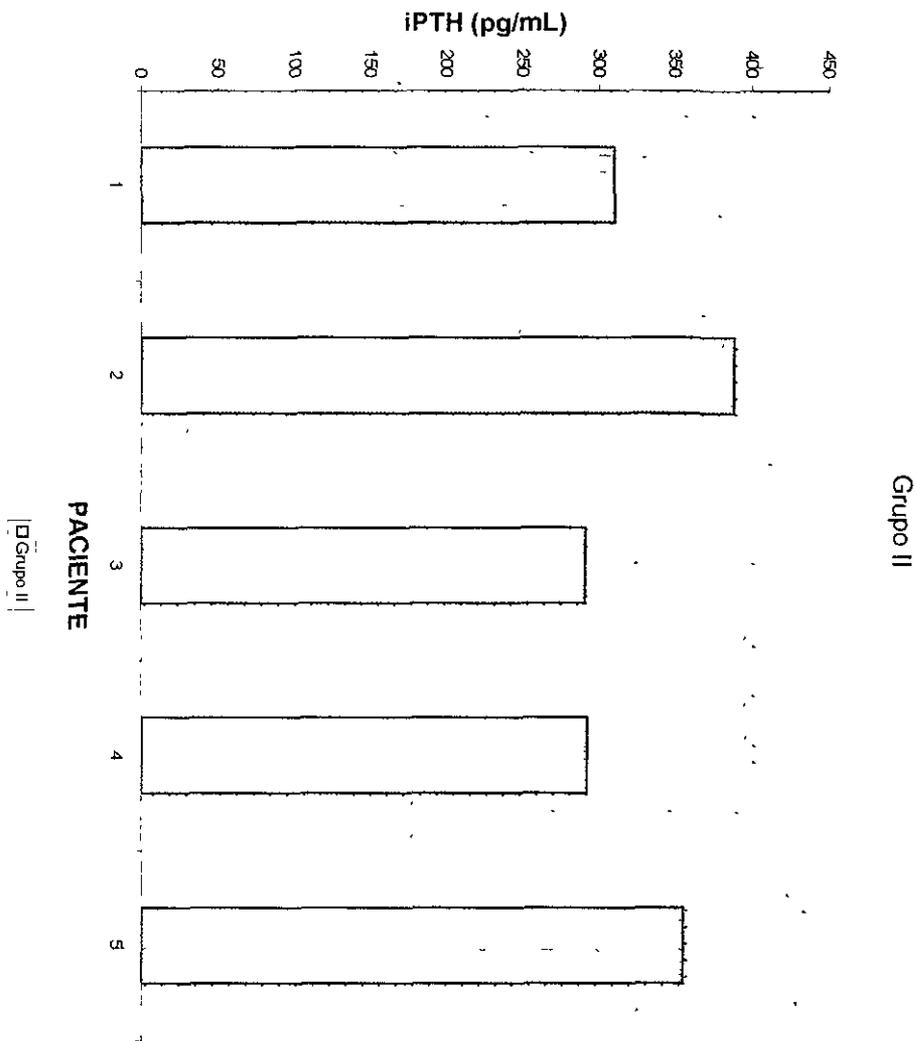
ANEXO 3



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

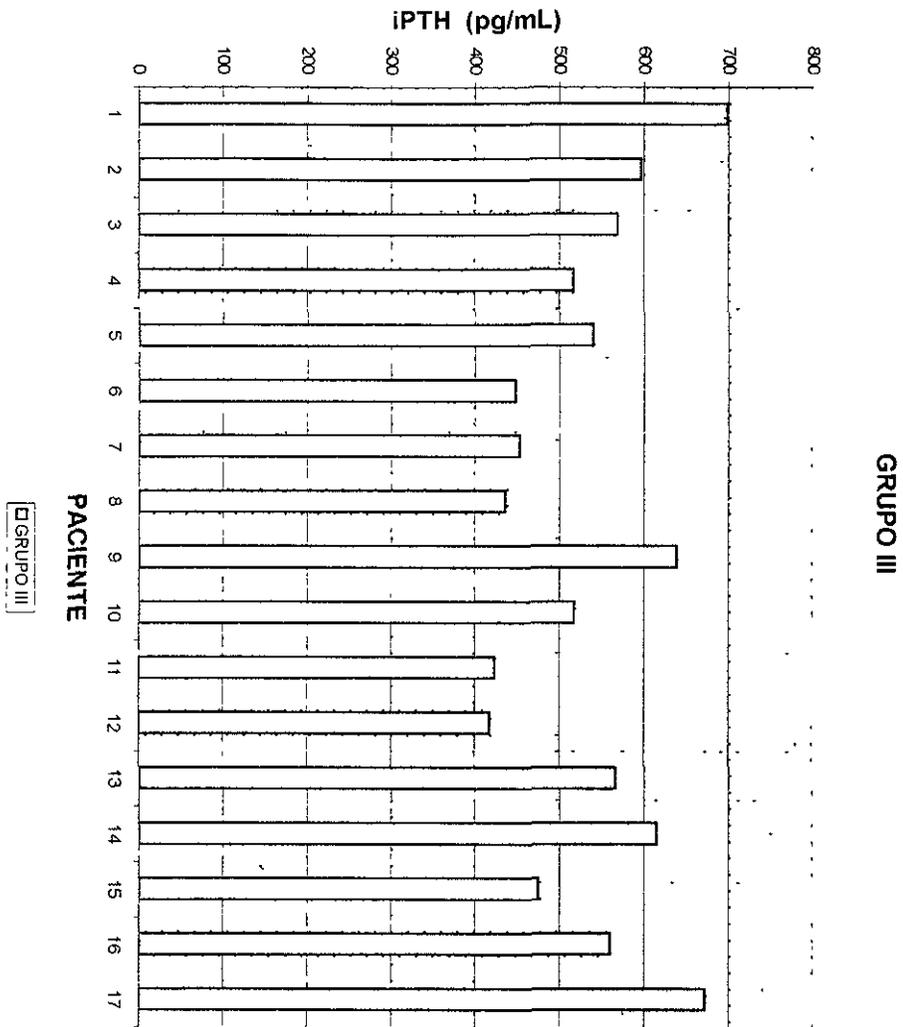
ESTE DOCUMENTO NO SALE POR LA PUERTA DE FUERA

ANEXO 4



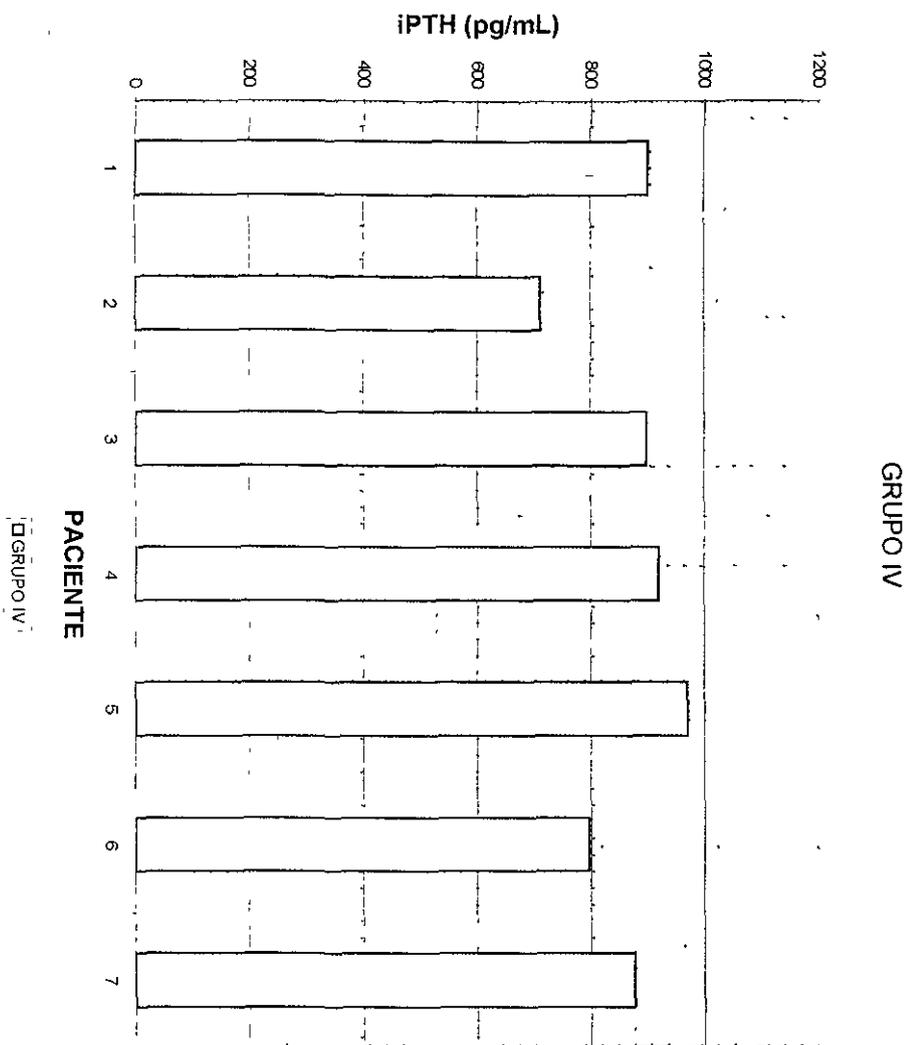
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANEXO 5



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

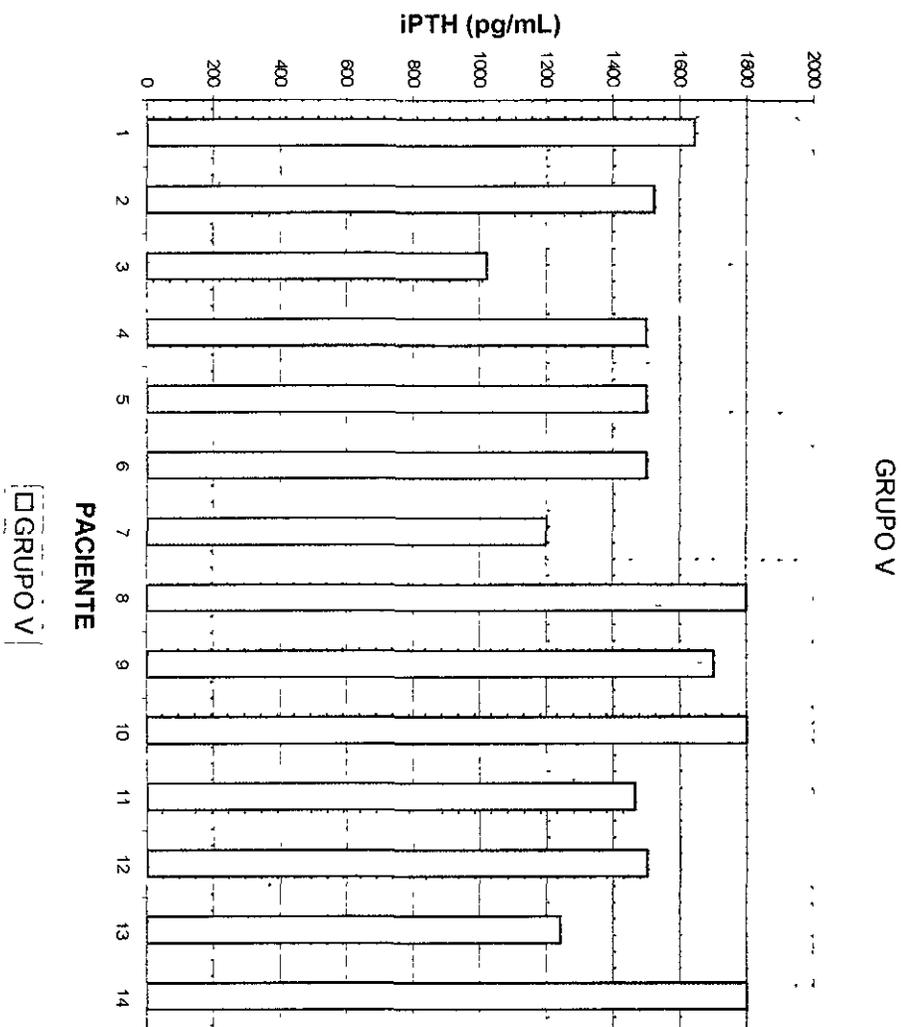
ANEXO 6



GRUPO IV

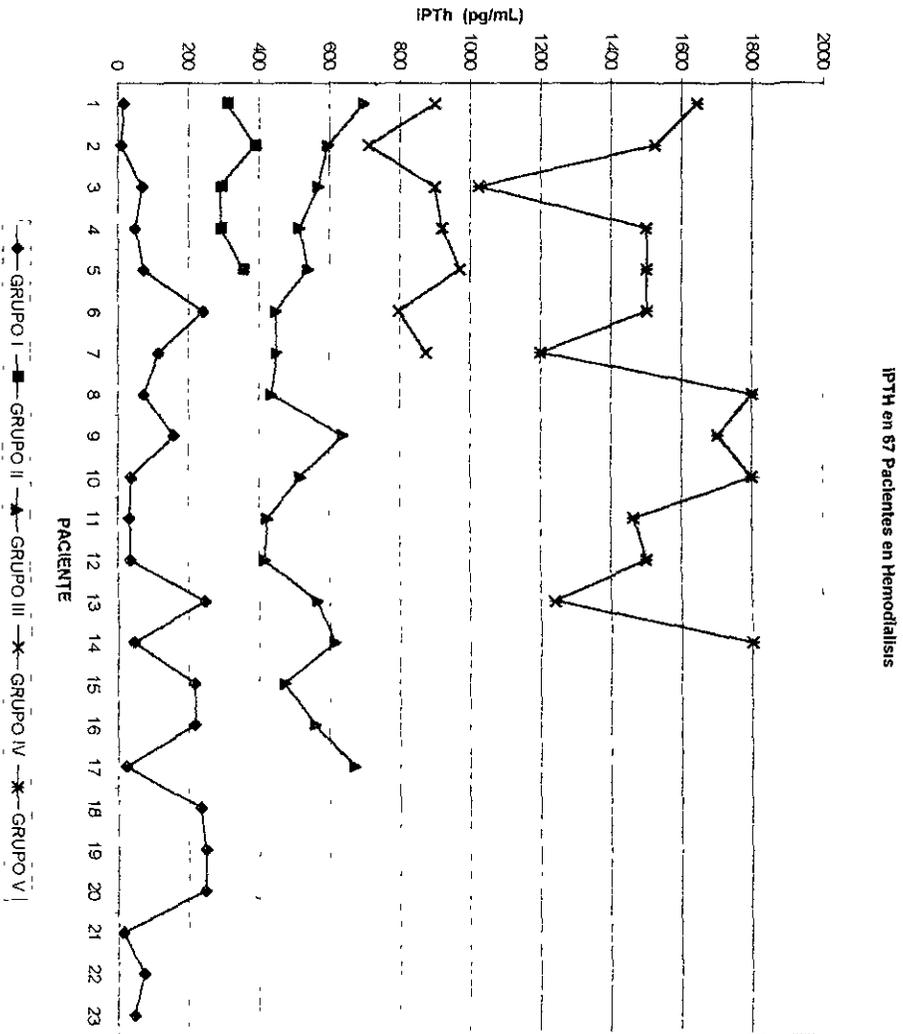
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 7



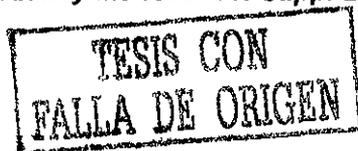
TESIS CON
FOLIO DE ORIGEN

ANEXO 8



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fujisaki T, Hida M, Hiraga S. & Yoshiyuki, R. *Cellular Proliferation and Secretion in Secondary Hyperparathyroidism during Renal Failure. Nephron 1997; 68:75-79.*
2. Ritz E, Matthias S, Seidel A, Reichel H, Szabo A, & Hörl W. *Disturbed calcium metabolism in renal failure-pathogenesis and therapeutic strategies. Kidney Int 1992. 42 Suppl 38: 37-42.*
3. Patel S, Qiong Ke H. & H Hsu C. *Regulation of calcitriol receptor and its mRNA in normal and renal failure rats. Kidney Int 1994. 45: 1020-1027*
4. Parfitt AM. *The hyperparathyroidism of chronic renal failure: A disorder of growth. Kidney Int 1997. 42: 3-9.*
5. Slatopowsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin R: *Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. J Clin Invest 1984. 74: 2136-2143.*
6. Malluche H, Faugere MC. *Effects of 1,25(OH)2D3 administration on bone in patients with renal failure. Kidney Int 1990. 38. Suppl 29: S-48-S-33.*
7. Nishizawa Y, Shoji T, Kawagishi T, & Morii H. *Atherosclerosis in uremia: Possible roles of hyperparathyroidism and intermediate density lipoprotein accumulation. Kidney Int 1997. 52. Suppl 62: S-90-S-92.*
8. Norris K. *Secondary Hyperparathyroidism: Defining a model of optimal management. Nephrol Dial Transpl 1999. 28:631-640.*
9. Ali A, Varghese Z, Moorhead J, Bailod R, & Sweny P. *Calcium set point progressively worsens in hemodialysis patients despite conventional oral 1- α hydroxycholecalciferol supplementation. Nephron 1992.*
10. Levine B & Song M. *Pharmacokinetics and Efficacy of pulse oral versus intravenous calcitriol in Hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1996. 7: 488-496.*
11. Llach, F. *Parathyroidectomy in chronic renal failure: Indications, surgical approach and the use of calcitriol. Kidney Int 1990. 38. Suppl 29: S-62-S-68.*



12. Hercz G, Pei Y, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Goodman WG, Segre GV, Fenton S, & Sherrard DJ. *Aplastic osteodystrophy without aluminium: The role of suppressed parathyroid function. Kidney Int 1993. 44: 860-866.*
13. Bro S, Olgaard K. *Effects of excess PTH on nonclassical target organs. Am J Kidney Dis 1997. 30:606-620.*
14. Slatopolsky E, Lopez-Hilker S, Delmez J, Dusso A, Brown A, & Martin K. *The parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure. Kidney Int 1990 18 Suppl 29: S-41-S-47.*
15. Rodríguez M, Caravaca F, Fernández E, Borrego M, Lorenzo V, Cubero J, Martín-Malo A, Betriu A, Jiménez A, Torres A, & Felsenfeld A. *Parathyroid function as a determinant of the response to calcitriol treatment in the hemodialysis patient. Kidney Int 1999. 56: 306-317.*
16. Seidel A, Herrmann P, Klaus G, Mehls O, Schmidt-Gayk H & Ritz E. *Kinetics of serum 1,84 iPTH after high dose of calcitriol in uremic patients. Nephron 1992. 210:213*
17. Salem M. *Hyperparathyroidism in the Hemodialysis population : A survey of 612 patients. Am J Kidney Dis. 1997. 29: 862-865*
18. Slatopolsky E, Berkoben M, Kelber J, Brown A & Delmez J. *Effects of calcitriol and non-calcemic vitamin D analogs on secondary Hyperparathyroidism. Kidney Int 1992. 42 Suppl 38: S-43-S-49.*
19. Malberti F, Corradi B, Cosci P, Calliada F, Marcelli D & Imbasciati E. *Long-term effects of intravenous calcitriol therapy on the control of secondary Hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis 1996. 28:704-712.*
20. Rostand S, & Drüke T. *Parathyroid hormone, vitamine D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. Kidney Int 1999. 56: 383-392.*
21. Quanle Qi, Monier-Faugere MC, Geng Z, & Malluche H. *Predictive value of serum parathyroid levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. Am J Kidney Dis 1995. 26: 622-631.*
22. Fukagawa M, Kitaoka M, & Kurokawa K. *Resistance of the parathyroid glands to vitamin D in renal failure: Implications for medical management. Kidney Int 1997. 52 Suppl 62: S-60-S-64.*



23. Delmez J, & Slatopolsky E. *Hyperphosphatemia: Its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. Am J Kidney Dis* 1992. 19:303-317.
24. Bacchini G, Fabrizi F, Pontoriero G, Marcelli D, Di Filippo S, & Locatelli F. *Pulse oral versus intravenous calcitriol therapy in chronic Hemodialysis Patients. Nephron* 1997. 77: 267-272.
25. Malberti F, Surian M, & Cosci P. *Improvement of secondary Hyperparathyroidism and reduction of the set point of calcium after intravenous calcitriol. Kidney Int* 1993. 43, Suppl 41: S-125-S-130.
26. Moriniere Ph, El Esper N, Viron B, Judith D, Bourgeon B, Farquet Ch, Gheerbrant JD, Chapuy MC, Van Orshoven A, Pamphile R, & Fournier A. *Improvement of severe secondary hyperparathyroidism in dialysis patients by intravenous 1 α (OH) vitamine D₃, oral CaCO₃ and low dialysate calcium. Kidney Int* 1993. 43. Suppl 41: S-121-S-124.
27. Coburn J. *Use of oral and parenteral calcitriol in the treatment of renal osteodystrophy. Kidney Int* 1990. 38. Suppl 29: S-54-S-61.
28. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst H, Harter H, & Martin KJ. *Marked supression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihidroxy-cholecalciferol in uremic patients. J Clin Invest* 1984. 74 : 2136-2142.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN