

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

TITULO

**HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO GRAVE, INFLAMACIÓN Y ENGROSAMIENTO
DEL INDICE ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEA EN PACIENTES CON DIÁLISIS CRÓNICA.**

TESIS QUE PRESENTA

DR. SERGIO MIGUEL ANGEL CANUL MORENO

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN

NEFROLOGIA.

ASESOR: DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS
MEXICO, D.F. FEBRERO 2008



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.

DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ. _____

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXX

DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS. _____

ASESOR DE TESIS, PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGIA Y JEFE DEL
SERVICIO DE NEFROLOGIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

PENSAMIENTO.

“Cuando te comprometes profundamente

con lo que estas haciendo, cuando tus acciones son gratas

para ti y, al mismo tiempo, útiles para otros, cuando

no te cansas al buscar la dulce satisfacción de tu

vida y de tu trabajo, estas haciendo aquello para lo

que naciste.”

Gary Zukav

En memoria:

De mis abuelos Ramón Canul e Irene Perera

2 personas muy queridas y que han sido parte importante de mi vida. Hoy Dios los tiene a su lado en su paraíso celestial velando desde ahí de sus hijos, nietos y bisnietos, como incondicionalmente lo hicieron antes de acudir al llamado de nuestro padre.

Por mi parte siempre les agradeceré haberme brindado su amor y cariño, haberme escuchado y brindado su apoyo y todas sus palabras de aliento.

Les agradezco el haber estado siempre orgullosos de mi y hoy al llegar a la meta que hace años me propuse hubiera querido que estuvieran aquí para festejar todos juntos como tantas veces y por muchos motivos lo hicimos; sin embargo Dios dispuso que las cosas fueran de distinta manera. Hoy se que desde el paraíso celestial son nuestro ángel de la guarda.

En mi mente queda el recuerdo de todos los bellos momentos que juntos pasamos y que tanto disfrute.

Siempre ocuparan un lugar especial en mi corazón.

DEDICATORIAS.

A Dios por haberme dado la vida y la salud necesaria para lograr el éxito hasta ahora alcanzado en mi vida tanto personal como profesional.

A mi esposa, Miriam, que desde que nos conocimos ya hace 12 años me ha brindado todo su amor, cariño y comprensión. Por haber compartido incondicionalmente todos estos años mis éxitos y alegrías, pero también mis malos momentos y tristezas. Pero indudablemente por haber concebido el fruto de nuestro amor, nuestra hija Valeria. Te amo.

A mi hija Valeria que llego a este mundo a alegrar mi vida y a ser el motivo de mis esfuerzos. Por ser la niña tan cariñosa que eres. Te quiero mucho bebita.

A mis padres, Sergio y Lourdes, por darme el insustituible amor de padres, por estar siempre ahí cuando los he necesitado, por todo su apoyo y por haberme dado las 2 más grandes herencias: la vida y mi educación. Eternamente le viviré agradecido por ello.

A mis hermanas Lucia y Asunción que juntos hemos compartido grandes momentos. Son motivo hoy de sentirme orgulloso de ustedes por todos sus éxitos.

A mis abuelos Pilar y Manuel que han sido parte importante de mi vida y que siempre me han brindado su amor y cariño.

A mi profesor y tutor de tesis, Dr. Pedro Trinidad Ramos, por haberme dado la oportunidad de formarme como nefrólogo en su escuela. Por todas sus enseñanzas y confianza a lo largo de estos 3 años.

A mis amigos: Drs. Raúl Bacelis, Antonio Esqueda, Lía Trujillo, Javier Espinosa, Héctor Cámara y Herbet Campos que también han logrado la meta propuesta hace 12 años. Por todos esos grandes momentos juntos y por todo el apoyo mutuo. Espero siempre conservemos esta amistad.

A mis compañeros, amigos y colegas: Dr. Carlos Alcocer y Bernardo Nava, que hoy también cumplen su anhelo de ser nefrólogos a base de estudio, esfuerzo y sacrificio.

Y a todos los que de alguna u otra forma han sido parte importante de mi vida, incluyendo a mis pacientes que son el motivo de preparación y actualización para darles la mejor atención posible.

INDICE.

Antecedentes.....	7
Justificación.....	11
Problema y objetivos.....	12
Material y Métodos.....	13
Análisis estadístico.....	14
Resultados.....	15
Discusión.....	18
Conclusiones.....	20
Bibliografía.....	21

Antecedentes

El hiperparatiroidismo secundario (HPT 2°) es una complicación común, importante y tratable de la insuficiencia renal crónica (IRC). Su prevalencia y gravedad se incrementan con la declinación de la función renal y se caracteriza por incremento en la síntesis y secreción de la hormona paratiroidea (PTH), principalmente debido a alteraciones del metabolismo de calcio, fósforo y vitamina D.^{1,2}

La disminución de los niveles séricos de calcitriol y calcio iónico permiten un incremento en la síntesis y secreción de PTH. Cuando El HPT 2° progresa disminuye el número de receptores de vitamina D y receptores de calcio haciendo a las glándulas paratiroideas resistentes a la acción de la vitamina D y del calcio. El fósforo induce hiperplasia de las glándulas paratiroideas independientemente del calcio y el calcitriol, además por mecanismo post-transcripcionales incrementa la síntesis y secreción de PTH.³

El HPT 2° se caracteriza por hiperplasia de la glándula paratiroidea teniendo inicialmente un crecimiento difuso y policlonal. En estadios avanzados el crecimiento es nodular y monoclonal, lo cual produce una proliferación agresiva, con disminución de los receptores de vitamina D y sensores de calcio, de manera que la glándula adquiere autonomía haciendo que los pacientes sean refractarios a tratamiento médico y requieran de tratamiento quirúrgico.^{4,5}

La PTH, una molécula con peso molecular de 9000 D, es reconocida como una toxina urémica debido a que su exceso incrementa el calcio intracelular con disfunción orgánica crónica que incluye alteraciones en la mineralización ósea, función pancreática, eritropoyesis, función inmune, cardíaca y hepática, así como resistencia a la insulina, activación de la oxidación de ácidos grasos condicionando alteraciones del perfil de lípidos, neuropatía y prurito además de tener un papel en la activación de fibroblastos.⁶

El tratamiento del HPT 2° depende de los niveles séricos de PTH y el tipo de hiperplasia paratiroidea. Las alternativas terapéuticas incluyen: restricción de fósforo, quelantes de fósforo, calcimiméticos, vitamina D oral y análogos de la vitamina D, terapia con pulsos de calcitriol y finalmente la paratireidectomía quirúrgica o farmacológica con etanol. En los casos refractarios a tratamiento médico y cuando hay hiperplasia nodular se debe considerar la paratireidectomía quirúrgica o bien farmacológica con inyección subcutánea directa de etanol.⁷

Las indicaciones de paratireidectomía son niveles de PTH intacta > 1000 pg/ml, asociado con una u otra de las siguientes alteraciones: hipercalcemia y/o hiperfosfatemia refractaria a tratamiento, problemas biomecánicos (ejemplo: fracturas, avulsión del tendón cuádriceps), prurito severo, calcifialxis, peso estimado de la glándula paratiroidea 1g o tamaño glándula > 0.5 cm³, anemia refractaria a eritropoyetina debido a fibrosis medular.^{8,9,10.}

Los pacientes con IRC tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares que la población general. Este riesgo se incrementa desde estadios iniciales de la enfermedad renal.^{11,12}

Los pacientes en diálisis crónica tienen una prevalencia de enfermedad arterial coronaria del 40% y de hipertrofia del ventrículo izquierdo del 75%, teniendo una mortalidad cardiovascular 10-20 veces mayor que la población general después de ajustar a edad, raza, género y comorbilidades asociadas.¹³

Esta alta mortalidad y morbilidad cardiovascular en los pacientes urémicos se ha demostrado que es secundaria a aterogénesis acelerada ligada a alteraciones metabólicas, respuesta inmune alterada y

niveles elevados de citocinas proinflamatorias, principalmente proteína C reactiva (PCR) que se ha asociado a todas las causas de mortalidad cardiovascular.¹⁴

La enfermedad cardiovascular asociada a enfermedad renal difiere en muchos aspectos con respecto a la población general, ya que además de los factores de riesgo tradicionales como hipertensión e hipercolesterolemia, otros factores de riesgo propios del enfermo renal están presentes: hiperfosfatemia, hiperhomocisteinemia, incremento de colesterol LDL oxidada, estrés oxidativo, acidosis metabólica, sobrecarga hemodinámica e inflamación crónica.¹⁵⁻¹⁶

La fisiopatología de la aterosclerosis incluye aspectos inflamatorios e incremento del músculo liso vascular. El proceso inflamatorio se relaciona con disrupción de la placa aterosclerosa siendo una posible explicación el incremento de la colagenosis mediada por metaloproteinasas cuya expresión se confina alrededor de la placa. De tal manera que la inflamación juega un papel clave en la patogénesis de la aterosclerosis ya que además causa daño en el endotelio vascular debido a fijación e invasión del endotelio por macrófagos que juegan un papel importante en el proceso de aterosclerosis. Citocinas, factores de crecimiento y células inflamatorias se han encontrado en la placa aterosclerosa.^{17,18}

Varias proteínas inflamatorias se han estudiado en relación al riesgo cardiovascular, entre las cuales la concentración de PCR es la más consistentemente asociada siendo esta un marcador de desestabilización de la placa aterosclerosa. Hay evidencia de un posible efecto directo de la PCR en la patogénesis de la aterosclerosis al inducir las moléculas de adhesión endotelial, opsonización de LDL, inducción del factor tisular monocítico y reclutamiento de monocitos en las lesiones aterosclerosas.¹⁹

Debido a la creciente evidencia que sugiere que la mortalidad por enfermedad cardiovascular depende de la concentración de los niveles séricos de ciertas proteínas pro-inflamatorias y reactantes de fase aguda se considera actualmente a la aterosclerosis como una enfermedad inflamatoria.

Recientemente se ha enfocado el interés en el papel de la hiperfosfatemia, producto calcio-fósforo elevado e hiperparatiroidismo en el desarrollo de enfermedad cardiovascular.^{20, 21}

Hay evidencia de que el HPT 2° altera las propiedades de la pared de los vasos arteriales. Sin embargo, es incierto si este efecto es directo o permisivo y relacionado con la hipertensión y la falla renal.²²

El HPT por medio de la propia PTH puede promover la aterogénesis al ejercer efectos complejos en el sistema cardiovascular: estimula la proliferación del músculo liso vascular y de cardiomiocitos, afecta las propiedades elásticas del sistema arterial influyendo en la regulación del tono vascular y la presión arterial. Por lo anterior el HPT se ha asociado a incremento en la morbi-mortalidad cardiovascular.²³

La PTH promueve la secreción de IL-6 por los osteoblastos y sobrerregula la producción de IL-6 en el hígado y el tejido adiposo, explicando la marcada elevación de la IL-6 en el hiperparatiroidismo. Esta IL es el principal estímulo de la síntesis hepática de muchos reactantes de fase aguda como el fibrinógeno y la proteína C reactiva (PCR), que son factores que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular.²⁴

La PTH estimula alteraciones estructurales como proliferación de músculo liso vascular y cardiomiocitos, además de afectar las propiedades elásticas del sistema arterial.

El hiperparatiroidismo afecta de manera adversa el perfil de lipoproteínas al suprimir la lipasa de triglicéridos, lo que lleva a incremento en las lipoproteínas de alta e intermedia densidad. Estos cambios en el perfil de lípidos se ha asociado a aterosclerosis.^{25, 26}

Uno de los métodos de estudio para evaluar el riesgo cardiovascular es la medición del índice íntima-media de la arteria carótida por ultrasonido de alta resolución, el cual evalúa el remodelamiento de la arteria carótida reflejando los cambios condicionados por la aterosclerosis. Esta técnica es importante porque la extensión de la aterosclerosis en la arteria carótida refleja la severidad del daño arterial en otros lugares. Actualmente este método es considerado una técnica fundamental para la investigación del sistema vascular debido a que el engrosamiento de la íntima media es un fuerte predictor de eventos cardiovasculares en la población en general.

La hiperfosfatemia y el hiperparatiroidismo se han asociado con aumento en el espesor de la íntima-media de las arterias carótidas y femoral en pacientes en hemodiálisis.²⁷

Benedetto *et al* en un estudio realizado en 138 pacientes en diálisis crónica evaluaron el poder predictivo del ultrasonido doppler modo B carotídeo con 7.5 MHz para todas las causas de mortalidad cardiovascular y su relación con la masa del ventrículo izquierdo. El engrosamiento de la íntima-media carotídea, definido como >0.6 mm, se asoció con hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo y fue un factor de riesgo independiente para muerte cardiovascular.²⁸

La PCR elevada y el engrosamiento de la íntima-media de la arteria carótida se han asociado a infarto y enfermedad cardiovascular y a su vez una mayor concentración de PCR se ha asociado a un mayor engrosamiento de la íntima-media de la arteria carótida.²⁹

Stompor *et al.* en una cohorte de 61 pacientes en diálisis peritoneal evaluaron a 12 meses la asociación entre engrosamiento de la media-íntima de la arteria carótida con cambios en la concentración de citocinas, proteínas de fase aguda y otros factores de riesgo cardiovascular encontrando una progresión del grosor de la íntima media a los 12 meses en 58% de los pacientes, en los cuales también se encontró un mayor incremento en la concentración de calcio, factor de necrosis tumoral alfa, IL 6, y PCR; así como disminución del colesterol HDL que en los pacientes en los que no hubo progresión del engrosamiento de la íntima-media carotídea.³⁰

Jun Oh *et al.* estudiaron el estado cardiovascular de 39 pacientes jóvenes con insuficiencia renal crónica usando técnicas no invasivas como TAC para evaluar la calcificación de las coronarias y USG doppler modo B con 12 MHz. Midió niveles de PTH, PCR, niveles de homocisteína así como laboratorios de rutina. El análisis multivariado de los resultados reveló que la microinflamación y las alteraciones del metabolismo mineral fueron los más importantes factores de riesgo para arteriopatía relacionada con la insuficiencia renal crónica correlacionándose con el engrosamiento de la íntima-media de la arteria carótida y la calcificación de las arterias coronarias.³¹

Brzosko *et al* investigaron los factores de riesgo tradicionales y potenciales para desarrollar enfermedad cardiovascular y su contribución a la enfermedad cardíaca isquémica y engrosamiento de la íntima-media carotídea en pacientes en hemodiálisis. Encontraron que los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica tuvieron mayores valores de engrosamiento de la íntima-media carotídea correlacionándose esta directamente con edad, índice de masa corporal, colesterol total, triglicéridos, fibrinógeno y lipoproteína a.³²

El efecto de la paratireoidectomía en la calcificación vascular y la aterosclerosis en pacientes con insuficiencia renal crónica ha sido objeto de interés pero los resultados no han sido definitivos.

Bleyer *et al.* Investigaron los cambios en la calcificación vascular después de la paratireoidectomía subtotal usando tomografía axial computada para medir la calcificación coronaria y carotídea. En este estudio la

paratireidectomía se asocio con un significativo decremento de la calcificación vascular en 2 de 10 pacientes con alta calcificación coronaria y la estabilizo en 7 de 10 pacientes con baja calcificación.³³

Aun cuando el estado inflamatorio, presente en los pacientes con insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo secundario, es un importante factor patogénico para aterosclerosis no se ha demostrado una correlación entre el HPT 2° grave, los reactantes de fase aguda y en engrosamiento del índice íntima-media carotídea en pacientes en diálisis crónica.

Justificación.

La morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con IRC es mayor a la de la población general lo que ha llevado a demostrar que estos pacientes tienen una aterogénesis acelerada como consecuencia de las alteraciones metabólicas propias de la IRC que entre otras incluyen: factores de riesgo tradicionales de la población general, factores de riesgo propios de la uremia como: incremento de la LDL oxidada, estrés oxidativo con producción de radicales libres, hiperhomocisteínemia, sobrecarga hemodinámica, acidosis metabólica, hiperfosfatemia y diversas toxinas urémicas, entre ellas la PTH que participa en la aterogénesis al causar alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas, resistencia a la insulina, incremento en la concentración intracelular de calcio en células de músculo liso, depósito de calcio y fósforo en la pared vascular, Inhibición de la migración/proliferación de las células musculares lisas de pared vascular y al promover un estado inflamatorio a través de la estimulación en la producción de IL-6 y esta a su vez de PCR y fibrinógeno, ambos desmostados como marcadores asociados a riesgo cardiovascular.

Actualmente se considera a la aterosclerosis como una enfermedad inflamatoria debido a su asociación con los reactantes de fase aguda.

El estado inflamatorio, presente en los pacientes con insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo secundario es un importante factor patogénico para aterosclerosis, sin embargo no se ha demostrado que el HPT 2° grave se correlacione con el engrosamiento del índice intima-media carotídea en el paciente con IRC en diálisis crónica.

Problema.

- a) ¿Existe correlación entre el HPT 2° grave y el engrosamiento del índice intima-media carotídea en el paciente en diálisis crónica?
- b) ¿Existe correlación entre los reactantes de fase aguda y el engrosamiento del índice intima-media carotídea en el paciente en diálisis crónica?
- c) ¿Cual es el efecto de la corrección del HPT 2° grave con paratireidectomía en la concentración sérica de los reactantes de fase aguda y el perfil de lípidos?

Objetivos.

- a) Correlacionar el HPT 2° grave y el engrosamiento del índice intima-media carotídea en el paciente en diálisis crónica.
- b) Correlacionar los reactantes de fase aguda y el engrosamiento del índice intima-media carotídea en el paciente en diálisis crónica.
- c) Evaluar el efecto de la corrección del HPT 2° grave con paratireidectomía en la concentración sérica de los reactantes de fase aguda y el perfil de lípidos

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo en el que se incluyeron pacientes con IRC de cualquier etiología en diálisis crónica en cualquiera de sus modalidades, de ambos géneros, mayores de 18 años, con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario grave en la clínica de Metabolismo Mineral del departamento de Nefrología del Hospital de Especialidades Médicas “Bernardo Sepúlveda” del CMN Siglo XXI, IMSS entre el periodo comprendido de Enero del 2007 a Junio del 2007 con indicación para paratireoidectomía debido a niveles de PTH intacta $> 1000\text{pg/ml}$ asociado con una u otra de las siguientes alteraciones: hipercalcemia y/o hiperfosfatemia refractaria a tratamiento, problemas biomecánicos (ejemplo: fracturas, avulsión del tendón cuádriceps), prurito severo, calcifialxis, peso estimado de la glándula paratiroidea 1g o tamaño glándula $> 0.5\text{ cm}^3$ y anemia refractaria a eritropoyetina debido a fibrosis medular.

No se incluyeron a aquellos pacientes que recibían tratamiento inmunosupresor como corticoides, ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato de mofetil, ciclosporina A entre otros; pacientes con diagnóstico de alguna enfermedad inmunológica con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, vasculitis entre otras; y pacientes que estuvieran cursando con algún proceso infeccioso o neoplásico.

Una vez identificados los pacientes con HPT 2º con indicación de paratireoidectomía fueron derivados al servicio de cirugía de cabeza y cuello para su programación quirúrgica.

En la valoración inicial se capturaron los datos generales de los pacientes incluyendo edad, género, etiología de la insuficiencia renal crónica, modalidad de terapia de reemplazo renal, tiempo de evolución de la IRC y tiempo en diálisis crónica.

Previo a la paratireoidectomía se realizó determinación basal del nivel sérico de PTHi (PTH intacta) por método de quimioluminiscencia con valor de referencia de $7\text{-}53\text{ pg/ml}$. Así mismo se determinó calcio y fósforo séricos por método automatizado con valores de referencia de $8.4\text{-}10.2\text{ mg/dl}$ y $2.7\text{-}4.5\text{ mg/dl}$ respectivamente. Se realizó cálculo del producto de solubilidad calcio x fósforo (Ca x P) con los valores reportados de ambos electrolitos. Se midieron reactantes de fase aguda incluyendo PCR por método de nefelometría cinética con valor de referencia $< 0.3\text{ mg/dl}$. Por método automatizado se realizó medición de: velocidad de sedimentación globular (VSG) con valor de referencia de $0\text{-}19\text{ mm/seg}$ y fibrinógeno con valor de referencia de $200\text{-}400\text{ mg/dl}$. Se realizó determinación de colesterol total ($0\text{-}200\text{ mg/dl}$), colesterol-LDL ($50\text{-}130\text{ mg/dl}$), colesterol-HDL ($35\text{-}65\text{ mg/dl}$), triglicéridos ($50\text{-}200\text{ mg/dl}$), Hemoglobina ($13\text{-}18\text{g/dl}$), leucocitos ($4600\text{-}10200$), albúmina ($3.4\text{-}4.8\text{ g/dl}$).

Los pacientes fueron hospitalizados con 4 días de anticipación a la fecha quirúrgica programada para su preparación. 24-48 horas previas a la paratireoidectomía se les realizó USG doppler carotídeo modo B con medición del índice intima – media carotídea.

Se realizó paratireoidectomía subtotal dejando remanente de una glándula paratiroidea, la cual fue elegida de acuerdo al criterio del cirujano que realizó la intervención quirúrgica.

Posterior a la paratireoidectomía se realizó seguimiento de los pacientes en la clínica de Metabolismo Mineral durante 6 meses con medición bimestral de los mismos parámetros de laboratorio iniciales.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se uso para las variables numéricas T pareada o su homologa no paramétrica prueba de Wilcoxon.

Para las correlaciones se uso prueba de Pearson o su homologa no paramétrica prueba de Spearman.

Se consideró estadísticamente significativa una $P < 0.05$.

Se uso paquete estadístico SPSS 12.0.

RESULTADOS.

Participaron en el estudio 25 pacientes con IRC en diálisis crónica que cumplieron los criterios de inclusión al estudio. Los pacientes tuvieron una media de edad de 37.8 años, predominando del género masculino (n=13). El tiempo de diagnóstico de la IRC tuvo una media de 102.8 meses, mientras que el tiempo en diálisis crónica tuvo una media de 78.6 meses, predominando la diálisis peritoneal (n=13). (Tabla 1.).

Tabla 1. Características de los pacientes.

Característica	Valor
Edad (años; media \pm DS)	37.84 \pm 16
Genero (masculino / femenino)	13 / 12
Tiempo de diagnóstico de IRC (meses; media \pm DS)	102.84 \pm 99.1
Tiempo en diálisis crónica (meses; media \pm DS)	78.6 \pm 51.36
Modalidad de diálisis crónica (DP / HD)	13 / 12

La causa más frecuente de IRC fue la etiología no determinada (n=11), seguida de la glomerulonefritis crónica (n=5). (Tabla 2).

Tabla 2. Etiología de IRC.

Etiología	N
No determinada	11
Glomerulonefritis crónica.	5
Enfermedad Renal poliquística.	5
Nefroangioesclerosis.	3
Nefrolitiasis.	1

Los valores basales de las diferentes determinaciones de laboratorios y en el seguimiento posterior a la paratireoidectomía se enlistan en la tabla 3.

Tabla 3. Determinaciones de laboratorio básicas y en el seguimiento post-paratireoidectomía

Variable	Basal	2 meses	4 meses	6 meses
PTHi (pg/ml)	2307 ± 1261	118.41 ± 103.8 **	131.46 ± 80.1 **	153.13 ± 93.5 **
Calcio (mg/dl)	10.36 ± 0.91	9.02 ± 1.9 **	8.91 ± 0.91 **	8.96 ± 0.81 **
Fósforo (mg/dl)	7.80 ± 1.85	4.14 ± 1.43 **	4.46 ± 1.04 **	4.93 ± 1.22 **
Ca x P (mg ² /dl ²)	86.5 ± 19.86	39.59 ± 17.4 **	39.85 ± 10.6 **	43.79 ± 10.7 **
Fibrinógeno (mg/dl)	542.8 ± 89.8	438.80 ± 101.5 **	409 ± 49.1 **	382.80 ± 48.2 **
VSG (mm/seg)	26.6 ± 6.9	18.2 ± 6.0 **	20.48 ± 6.4 **	19.32 ± 3.6 **
PCR (mg/dl)	0.74 ± 0.38	0.43 ± 0.20 **	0.36 ± 0.08 **	0.32 ± 0.04 **
Albúmina (g/dl)	3.87 ± 0.61	4.0 ± 0.48	3.99 ± 0.47	4.01 ± 0.39
Colesterol Total (mg/dl)	161.7 ± 36.3	167 ± 33.4	167.84 ± 33.2	162.24 ± 32.3
Colesterol - HDL (mg/dl)	44.64 ± 11.5	44.73 ± 12.5	46.12 ± 12.5	44.33 ± 10.7
Colesterol - LDL (mg/dl)	94.2 ± 40.97	97.3 ± 34.7	98.56 ± 35.2	97.85 ± 36
Triglicéridos (mg/dl)	181 ± 159.6	173.72 ± 95.5	154.80 ± 50.4	147.20 ± 54.8
Hemoglobina (g/dl)	9.84 ± 2.06	9.56 ± 2.1	9.92 ± 1.8	9.57 ± 2.7
Leucocitos	6608 ± 1781	5992 ± 1495	6076 ± 1362	5940 ± 1243
Urea (mg/dl)	134.1 ± 18.1	130.48 ± 38.6	129.40 ± 29.7	131 ± 32.8
Creatinina (mg/dl)	12.68 ± 4.26	11.32 ± 3.3 **	11.05 ± 2.9 **	10.81 ± 2.9 **

* p < 0.05.

Posterior a la paratireoidectomía hubo una disminución significativa en el valor de PTHi desde el segundo mes postquirúrgico (2307 ± 1261 vs 118.4 ± 103.8 pg/ml, p<0.001), lo cual se mantuvo a los 4 y 6 meses de seguimiento (131.4 ± 80 y 153.1 ± 93.5 pg/ml respectivamente; p<0.0001).

En cuanto a los 3 reactantes de fase aguda estudiados hubo una disminución significativa en sus valores séricos desde el segundo mes de seguimiento post-paratireoidectomía y manteniendo esta tendencia a los 4 y 6 meses: PCR (0.74 ± 0.38 pg/ml vs 0.43 ± 20, 0.36 ± 0.08, 0.32 ± 0.04 pg/ml a los 2, 4 y 6 meses respectivamente. P< 0.001); fibrinógeno (542.8 ± 89.8 vs 438.8 ± 101.5, 409 ± 49.1 y 382.8 ± 48.2 mg/dl a los 2, 4 y meses respectivamente. P< 0.001); VSG (26.6 ± 6.9 vs 18.2 ± 6, 20.4 ± 6.4, 19.32 ± 3.6 mm/seg a los 2, 4 y 6 meses respectivamente. P <0.001).

Posterior a la paratireidectomía hubo una reducción significativa de los valores séricos de calcio, fósforo y su producto de solubilidad: Calcio (10.36 ± 0.9 vs 9.02 ± 1.9 mg/dl a los 2 meses ($P = 0.03$), 8.91 ± 0.91 , 8.96 ± 0.81 mg/dl a los 4 y 6 meses respectivamente. $P < 0.001$); fósforo (7.8 ± 1.85 vs 4.14 ± 1.43 , 4.46 ± 1.04 , 4.93 ± 1.22 mg/dl a los 2, 4 y 6 meses respectivamente. $P < 0.001$); producto de solubilidad Calcio x fósforo (80.65 ± 19.86 vs 39.59 ± 17.4 , 38.85 ± 10.6 y 43.79 ± 10.7 mg^2/dl^2 a los 2, 4 y 6 meses respectivamente. $P < 0.001$).

No hubo cambio significativo en los valores séricos previos a la paratireidectomía de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos y sus determinaciones en el seguimiento posterior. (Tabla 3) 22 de 25 pacientes estudiados tuvieron engrosamiento del índice íntima-media carotídea (0.92 ± 0.57 mm). Al correlacionar el engrosamiento del índice íntima-media carotídea con el nivel sérico de PTH, reactantes de fase aguda, niveles séricos de calcio, fósforo y su producto de solubilidad no se encontró significancia estadística (tabla 4)

Tabla 4. Correlación PTH, reactantes de fase aguda, calcio y fósforo con engrosamiento índice intima-media carotídea. (n= 22. Pacientes > 0.5 mm)

Variable	p
PTH (pg/ml)	0.295
PCR (mg/dL)	0.666
Fibrinógeno (mg/dL)	0.525
VSG mm/seg)	0.650
Calcio (mg/dL)	0.168
Fósforo (mg/dL)	0.543
Ca x P (mg^2/dl^2)	0.65

DISCUSIÓN.

En el presente estudio 88% (n=22) de los 25 pacientes incluidos tuvieron engrosamiento del índice íntima-media carotídea, lo que indica la presencia de aterosclerosis. Esto concuerda con estudios previamente realizados por Shoji et al y Nishizawa et al, quienes mediante la medición del índice íntima-media carotídea encontraron una alta incidencia de aterosclerosis en la población con diálisis crónica. Esta alteración es 10-40 veces mayor que en la población general y se ha asociado a diversos factores propios de la IRC y a los factores de riesgo tradicionales de la población general.^{26, 29}

Stevinkel et al y Kronenberg et al reportan dentro de los primeros: respuesta inmune alterada, niveles elevados de citocinas inflamatorias, hiperhomocisteinemia, hiperfosfatemia, alteraciones en las concentraciones de lipoproteínas, estrés oxidativo y sobrecarga hemodinámica.^{14, 15}

Otro de los factores involucrados en la aterosclerosis del paciente renal es el HPT 2°. Martín-Ventura et al describieron que niveles elevados de PTH se asocian con incremento en la morbilidad cardiovascular a través de diversos mecanismos: proliferación del músculo liso vascular, alteraciones en el tono vascular, alteraciones en el perfil de lípidos con elevación de las lipoproteínas de baja e intermedia densidad y al condicionar un estado inflamatorio, que tienen como vía común promover la aterogénesis.²³

Jun et al en un estudio realizado en 39 pacientes con IRC en diálisis crónica encontraron que el engrosamiento del índice íntima-media carotídea se asocio con niveles elevados de PTH, calcio, fósforo y su producto de solubilidad.

En nuestro estudio no encontramos correlación estadísticamente significativa entre los niveles de PTH y el engrosamiento del índice íntima-media carotídea. Tampoco hubo correlación significativa entre los niveles séricos de calcio, fósforo y su producto de solubilidad como previamente se había reportado. Estos resultados pudieron haberse debido al tamaño de nuestra población estudiada.

Si bien en este estudio se corroboró la presencia del estado inflamatorio en el paciente en diálisis crónica no se encontró correlación significativa entre los reactantes de fase aguda y el engrosamiento del índice íntima-media carotídea, lo cual difiere con estudios previamente realizados. Entre ellos el realizado por Nishizawa et al en el que se encontró correlación directa entre los niveles séricos de PCR y engrosamiento del índice íntima-media carotídea.²⁹

De igual forma Stompor en una cohorte de 61 pacientes encontraron que el engrosamiento del índice íntima-media carotídea y su progresión estuvieron correlacionados con incremento en los niveles séricos de PCR, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa, los cuales son marcadores de inflamación.³⁰

Como mencionamos previamente el estado inflamatorio, medido por reactantes de fase aguda, estuvo presente en nuestra población de estudio. La PTH al estimular la secreción de IL-6 por osteoblastos, así como en hígado y tejido adiposo promueve el estado inflamatorio, ya que esta IL estimula la síntesis hepática de PCR y fibrinógeno.²³

En nuestros resultados, tal y como esperábamos, los reactantes de fase aguda disminuyeron sus niveles séricos de forma significativa al corregir quirúrgicamente el hiperparatiroidismo, lo cual refuerza el conocimiento de que el HPT se asocia a un estado inflamatorio.

Otro de las alteraciones metabólicas asociadas al HPT es la alteración en el perfil de lípidos, ya que la PTH inhibe la lipasa de triglicéridos, enzima importante en el metabolismo de las lipoproteínas.^{26, 26}

No encontramos en nuestra población estudiada alteraciones en el perfil de lípidos y tampoco cambios significativos en este al corregir el HPT, sin embargo, cabe mencionar que no tomamos en consideración si los pacientes estaban recibiendo o no algún tratamiento que modificara este perfil.

Es necesario realizar estudios con mayor población comprando pacientes en HPT y sujetos control sin este corroborar los descrito previamente en la literatura en cuanto a la correlación de HPT y engrosamiento del índice intima-media carotídea. Sería también interesante realizar estudios a largo plazo para valorar si la corrección del HPT mejora el engrosamiento del índice intima-media carotídea, lo cual sería esperado al mejorar el estado inflamatorio.

CONCLUSIONES.

En el presente trabajo:

- El engrosamiento del índice íntima-media carotídea no se correlaciono con el HPT 2° en el paciente con diálisis crónica.
- El engrosamiento del índice íntima-media carotídea no se correlaciono con el estado inflamatorio en el paciente con diálisis crónica.
- La corrección del hiperparatiroidismo secundario con paratireidectomía mejoró el estado inflamatorio en el paciente con diálisis crónica, pero no tuvo efecto en el perfil de lípidos.

Bibliografia.

1. - de Boer I, Gorodetskaya I., Young B., Chi-yuan Hsu, and Chertow G. The Severity of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Renal Insufficiency is GFR-Dependent, Race-Dependent, and Associated with Cardiovascular Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002; 13: 2762 – 2769.
2. - Drüeke T. Cell Biology of Parathyroid Gland Hyperplasia in Chronic renal Failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000, 11: 1141 – 1152.
3. - Slatopolsky E, Brown A and Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney int*, 1999; 73(Suppl): S14-S19.
4. - Dusso AS. Nodular parathyroid growth: Role of vitamin D resistance. *Kidney Int*, 2002; 62:1472 – 1473.
- 5.- Tanaka, Fokuda, Naoka, Hiroyuki, Tominaga et al. Decreased 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ Receptor Density is Associated with a More Severe Form of Parathyroid Hyperplasia in Chronic Uremia Patients. *The J of Clin Invest*, 1993; 92:1436-1443.
- 6- Vanholder R and de Smet R. Pathophysiologic Effects of Uremic Retention solutes. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999, 10: 1815 – 1823.
- 7.- Fukagawa M, Tominaga Y, Kitoaka M, Kakuta T and Kurokawa K. Medical and surgical aspect of parathyroidectomy. *Kidney Int*, 1999; 56; 65 – 69.
8. - K / DOQI Clinical practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic - Kidney Disease 42: (Supp I3), 2003.
9. - Schömig m, Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: 2. Indications for parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15: S 25 – S 29.
10. - Feldensfeld A. Considerations for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Renal Failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1997, 8: 993 - 1004.
11. - Foley RN, Parfrey PS and Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1998; 32: S112-S119.
12. - Go A, Chertow GM, Fan D, McCulloch, Hsu C. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
13. - Berl T and Henrich W. Kidney-Heart interactions: epidemiology, pathogenesis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 8-18.
- 14.- Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berlund L, Jogestrand T: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*, 1999; 55: 1899-1911.
- 15.- Kronenberg F, Kuen E, Ritz E et al. Lipoprotein (a) serum concentrations and apolipoprotein (a) phenotypes in mild and moderate renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 2000; 11:105-115.
- 16.- Bostom A, Shermin D, Verhoef P et al. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997; 17:2554-2558.

- 17.- Hanson As and Linas SL. Parathyroid hormone/adenylate cyclase coupling in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1994; 23: 468-475.
- 18.- Bostrom k, Watson KE, Stanford WP et al. Atherosclerotic calcification: relation to developmental osteogenesis. *Am J Cardiol.* 1995; 75:88B-91B.
- 19- Baignet C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000; 356: 147-152
- 20.- Block G, Hulbert-Shearon Te, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium-phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: Anational study. *Am J Kidney Dis,* 1998;31: 601-617.
- 21.- Locatelli F, Bommer J, London GM, et al. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Trasplant.* 2001; 16: 459-468.
- 22 - Kosch M, Hasuberg M, Barenbrock M, Posadzy-malaczynska A, Rahn KH. Arterial distensibility and pulse wave velocity in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Clin Nephrol,* 2001; 55: 303-308.
- 23 - Martín-Ventura JL, Ortego M, Esbrit P, Hernández-Presa MA, Ortega L et al. Possible role of parathyroid hormone-related as a proinflammatory cytokine in atherosclerosis. *Stroke,* 2003: 1783.
- 24.- Rao M, Guo D, Perianayagam MC, Tighiouart H, Jaber BL, Pereira BJG, Balakrishnan V. Plasma interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis,* 2005; 45: 324-333.
- 25- Nishizawa Y, Shoji T, Kawagishi T and Morri H. Atherosclerosis in uremia: possible roles of hyperparathyroidism and intermediate density lipoprotein accumulation. *Kidney Int Suppl* 1997; 62:S90-92.
- 26.- Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, Emoto M and Morii H. Secondary Hyperparathyroidism, decreased hepatic triglyceride Lipasa, elevated intermediate density lipoprotein and atherosclerosis in hemodialysis patients. *Nephron*1998; 78: 121-122.
- 27.- Nakashima A, Yorioka N, Asakimori Y, Masaki T, Ito T et al. Different risk factors for maximum and the mean carotid intima-media thickness in hemodialysys patients. *Intern Med,* 2003; 42:1095-1099.
- 28.- Benedetto F, Mallamaci F, Tripepi G and Zocalli C. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephol,* 2001; 12:2458-2464.
- 29.- Nishizawa Y, Shoji T, Meakawa K et al. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis,* 2003; 41:S76-S79.
- 30- Stompór T, Kraśniak A, Sułowicz W, Dembińska-Kieć A, Janda K, Wójcik K et al. Changes in common carotid artery intima-media thickness over 1 year in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Trasplant,* 2005; 20:404-412.
- 31.- Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation,* 2002;106: 100-105.
- 32.- Brzosko S, Lebkowska U, Malyszko J, Hryszko T, Krauze-Brzosko and Mysliwiec M. Intima media thickness of common carotid arteries is associated with traditional risk factors and presence of ischaemic heart disease in hemodialysis patients. *Physiol Res.* 2005; 54: 497-504
- 33- Bleyer AJ, Burkart J, Piazza M, Russell G, Rohr M ans Carr JJ. Changes in cardiovascular calcification after parathyroidectomy in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005, 46: 464-469.