

FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
HOSPITAL CENTRAL NORTE
PETRÓLEOS MEXICANOS

**PREVALENCIA DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN PACIENTES
DE HEMODIALISIS DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE**

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA
PRESENTA**

DR ADAN OREGON LOPEZ

**ASESORES DE TESIS
DRA. VERONICA GONZALEZ OLIVO
DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LOPEZ.
DR. LUIS JAVIER CASTRO D'FRANCHIS**

MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ASESORES

Dra. Verónica González Olivo
Medico de base del servicio de Nefrología del Hospital Central Norte
PEMEX

Dr. Rogelio Espinosa López
Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte
PEMEX

Dr. Luís Javier Castro D' Franchis
Medico Titular del Curso de Medicina Interna del Hospital Central Norte
PEMEX

AUTOR

Dr. Adán Oregón López
Residente de 4° año de Medicina Interna
Hospital Central Norte

Vo. Bo.

Dr. Santos Adolfo Esquivel Villarreal
Director del Hospital Central Norte PEMEX

Dr. Roberto Londaiz Gómez
Jefe de Enseñanza e Investigación

Dr. Fernando Rogelio Espinosa López
Jefe de Servicio de Medicina Interna

DEDICATORIAS

A dios, por no olvidarse de mí.

Aurora, por que el infinito amor que has depositado en mi es gran parte de la fuerza que me ha hecho avanzar y no claudicar, por tu ejemplo de fortaleza, lealtad y solidaridad, te amo mamá.

Adán, por enseñarme que las cosas no se hacen por compromiso, que es siempre el amor lo que guía nuestros actos, por educarme para ser feliz y para saber que es lo mas valioso en la vida, por que con tu apoyo no hay barreras infranqueables, gracias papá.

Carolina, por tu ejemplo y por tu fuerza; por el amor que ha sido fuente de inspiración y motivación, nunca hubo jornadas interminables sabiendo que tu estarías ahí, gracias hermosa por que ahora finalmente somos uno.

Adán, por que eres mi vida, la cual estuvo completa el día que te vi sonreír. Te amo hijo.

Alberto Valdir, por tu apoyo que ha sido esencial en cada uno de mis logros, por que siempre serás mi mejor amigo, gracias hermano.

María, por tu cariño, por estar siempre pendiente de mí.

A Javier, Luis Alberto, Francisco, Isaac, Jorge, Eric y Rigo, por hacer más completa mi vida y por todos los momentos juntos.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Rogelio Espinosa López, por que cuando las puertas se habían cerrado, el abrió una para darme la oportunidad de ser médico internista.

Al Dr. Luis Castro D' Franchis, por todo su apoyo durante la residencia, por su paciencia y por haberme guiado en la realización de esta tesis.

Al Dr. Miguel Ángel Labastida, por su amistad, maestro por todas las tardes que compartimos y que fueron más amenas.

Al Dr. Emilio Reyes, por todo lo aprendido, especialmente por los momentos extrapemex.

Al Dr. Carlos N. Pichardo, por enseñarme entre muchas otras las cinco cosas que hay que procurar al enfermo.

Al Dr. Miguel Mendiola, por sus consejos, ejemplo de trabajo y por enseñarme que las malas experiencias dejan mayor enseñanza y que hasta en los momentos difíciles el internista tiene que ser resolutivo.

Al Dr. Eduardo Ruiz, por sus consejos, por la confianza.

Al Dr. Oscar Terán, por su apoyo, confianza y por enseñarme lo que no esta en los libros de medicina.

A la Dra. Verónica González, por su apoyo y paciencia para la elaboración de esta tesis.

A todos mis compañeros residentes con los que me toco compartir estos 4 años, por hacer más fáciles las horas en el hospital. A Marcelino y Cesar Urtiz por enseñarme que medicina interna es lo que hago y no lo que soy. A Leti, German y muy especialmente a Ricardo por que siempre me cuidaron y siempre tuve su apoyo. A Goyito y a Felipe, por lo aprendido.

A mis compañeros de generación, Kalet, internista nato, y Ariadna, morenita, te vi crecer y volverte un gigante; gracias por compartir estos años y por su apoyo incondicional.

A Diana, Caty, Claudia, Alma, Nadia, Leonor, Sandra, Nayeli, Eurídice, Rodolfo y Hesiquio por su compañerismo y apoyo.

A la supervisora y Ex Jefa de enfermeras de Nefrología Alicia Hernández, por su amistad y apoyo para la realización de esta tesis.

A todas las enfermeras y enfermeros de nefrología y de nuestro querido sexto piso, especialmente a la Jefa Claudia, a Liz Tabares, Malena, Estrellita, Irving, Maru, Bertha, Aida, Paty y todos los demás, por ser un gran equipo de trabajo.

A los pacientes del H.C.N.

INDICE

1.	PRESENTACION.....	1
	Asesores.....	2
	Dedicatorias.....	4
	Agradecimientos.....	5
	Índice.....	7
	Introducción.....	8
2.	PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	10
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
4.	JUSTIFICACIÓN.....	10
5.	MARCO TEORICO.....	11
6.	OBJETIVO PRINCIPAL.....	44
7.	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	44
8.	HIPOTESIS DE INVESTIGACION.....	45
	Hipótesis nula.....	45
	Hipótesis alterna.....	45
9.	MATERIAL Y METODOS.....	45
	Tipo de estudio.....	45
	Universo de estudio.....	45
	Tamaño de la muestra.....	46
	Recursos humanos, materiales y financieros.....	46
	Criterios de selección.....	46
	Criterios de inclusión.....	46
	Criterios de exclusión.....	47
	Criterios de eliminación.....	47
	Definición de las variables.....	47
	Metodología.....	48
	Consideraciones éticas.....	48
	Cronograma de actividades.....	49
	Análisis estadístico.....	49
10.	RESULTADOS.....	50
11.	DISCUSION.....	59
12.	CONCLUSIONES.....	61
13.	ANEXOS.....	63
14.	BIBLIOGRAFIA.....	64

INTRODUCCION

La insuficiencia renal crónica es un problema mundial de salud, cada vez existen mas pacientes recibiendo tratamiento sustitutivo que les permite, no solo la supervivencia, sino la vida activa. Hace algunas décadas la principal preocupación del clínico ante un paciente con insuficiencia renal terminal era iniciar el tratamiento en diálisis o en hemodiálisis, con el advenimiento de nuevas terapias ahora estamos enfocados no solo en dializar al paciente, sino en tratar las complicaciones, entre ellas cardiovasculares, hematológicas, nutricionales, trastornos acido base y alteraciones en el metabolismo óseo y mineral; estas últimas son tema esencial en esta tesis.

La Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) ha publicado en 2003 las guías clínicas para la clasificación y manejo de los distintos tipos de desorden óseo mineral (DOM) antiguamente denominado osteodistrofia renal; en la actualidad el termino osteodistrofia renal (ODR) es un componente más del DOM de los pacientes con ERC, y a la fecha se mantiene exclusivamente para describir la morfología ósea alterada en pacientes con ERC, algunos tipos de ODR son: osteomalacia de recambio bajo (OM) y la enfermedad ósea adinámica (EOA); la enfermedad ósea hiperparatiroidea de alto recambio (HPTH); y la osteodistrofia urémica mixta.

La presentación más común de estas alteraciones es con mucho la enfermedad ósea hiperparatiroidea de alto recambio (hiperparatiroidismo secundario), la cual se ha ligado con marcada elevación en la mortalidad cardiovascular en pacientes en hemodiálisis¹, ya que general complicaciones que incluyen calcificación cardiovascular, calcificación de tejidos blandos, alteraciones endocrinas, compromiso del sistema inmune, cambios neuroconductuales y eritropoyesis alterada.

Se realizo un estudio transversal y descriptivo acerca de la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario entre los pacientes del servicio de hemodiálisis de nuestra unidad y en un segundo tiempo su correlación con otros biomarcadores de insuficiencia renal crónica avanzada.

PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿Cual es al prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en los pacientes de hemodiálisis de nuestra unidad?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal, suponen un reto en el sistema de salud, ya que según modelos, se proyecta su incremento a nivel logarítmico, aunado también al costo que originan a dicho sistema, será importante reflejar dicha inversión en múltiples aspectos, uno de ellos el que estamos evaluando, los desordenes del metabolismo óseo y mineral. Para esto es importante conocer si el paciente presenta hiperparatiroidismo secundario y según su severidad emplear medidas dietéticas, farmacológicas o incluso quirúrgicas.

JUSTIFICACIÓN.

El hiperparatiroidismo secundario es un problema común en los pacientes con ERC en tratamiento con hemodiálisis, como se menciono ligado a múltiples complicaciones. En nuestra unidad no existen registros previos en cuanto a la prevalencia de este padecimiento en la población que acude al servicio de hemodiálisis, y aunque la mayoría de estos pacientes recibe algún tratamiento dietético o farmacológico para su control, es necesario estadificarla para replantear las opciones de tratamiento en forma individual.

Así mismo su correlación con otros marcadores de daño renal cobra importancia ya que es un factor riesgo independiente que se asocia con aumento de la mortalidad cardiovascular a pesar de un buen control en cuanto a nutrición, dosis dialítica y anemia entre otros.

Al tener el conocimiento de cual es la situación de cada paciente en cuanto su tipo de desorden óseo mineral los ajustes de tratamiento, dietético y farmacológico serán en su mayor beneficio.

MARCO TEORICO

En los países como México estamos evidenciando a un progresivo incremento en la incidencia y prevalencia de la insuficiencia renal crónica (IRC) que requiere tratamiento sustitutivo renal. Este hecho está convirtiendo a la IRC en un problema de salud pública de primera orden dada la comorbilidad asociada y el coste económico que suponen las terapias sustitutivas. Las causas que explican este incremento son fundamentalmente el progresivo envejecimiento de la población y la elevada prevalencia de patologías como la hipertensión arterial y la diabetes.

El estudio poblacional americano NHANESIII destaca que el 4.7% de la población mayor de 20 años presenta una depuración de creatinina (CCI) inferior a 60 mlx'. Estudios recientes indican una prevalencia la prevalencia de insuficiencia renal (CCI < 60 mlx') de 31-49% en población general mayor de 64 años.²

Datos del 2005 de la Fundación Mexicana del Riñón revelan que existen 8.3 millones de personas con Insuficiencia Renal Leve, 128,000 pacientes con Insuficiencia Renal Crónica; de los cuáles el 50% tienen la oportunidad de ser atendidos en el Sector Salud; 64 mil enfermos renales crónicos no atendidos adecuadamente; 15 mil niños Insuficientes Renales Crónicos. La tasa de crecimiento de la IRC, descontando los decesos, ha sido aproximadamente del 11% anual en los últimos 10 años³.

Aproximadamente 47% de 103 mil pacientes con insuficiencia renal terminal está recibiendo tratamiento con diálisis o trasplante renal en el IMSS y el ISSSTE, otro 3% lo recibe de otras instituciones, incluidos los servicios de salud de PEMEX.

INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

La insuficiencia renal crónica (IRC) es un síndrome con manifestaciones clínicas muy variadas que afecta a la mayor parte de órganos y sistemas, lo cual es un reflejo de la complejidad de las funciones que el riñón desempeña en condiciones fisiológicas, así como de las severas consecuencias que comporta la disfunción renal. La insuficiencia renal es un proceso que expresa la pérdida de capacidad funcional de las nefronas, con tendencia a empeorar y ser irreversible.

La diabetes mellitus y la hipertensión arterial sistémica son las dos principales causas de enfermedad renal, otros factores independientes que se han asociado con disminución de la función renal son, edad avanzada, uso de medicamentos nefrotóxicos, nivel socioeconómico bajo, historia de enfermedad cardiovascular y colesterol HDL <40 mg/dl.⁴

La ERC se define como la existencia de lesión renal o filtrado glomerular (FG) <60 ml/min 1,73 m² durante un período ≥3 meses. En las guías clínicas publicadas por la *National Kidney Foundation* se establece el concepto de enfermedad renal; crónica (ERC), su estratificación según el filtrado glomerular (Tabla 1), los factores de riesgo acompañantes y las actuaciones propuestas en cada fase⁵. La distinción entre ERC e IRC pretende alertar del riesgo de progresión de la insuficiencia renal, cuando existe lesión renal crónica y factores predisponentes, aún con función renal normal. En sentido estricto, toda disminución del FG inferior a la normalidad podría considerarse como insuficiencia renal. Pero a efectos prácticos se entiende por insuficiencia renal un FG <60 ml/min 1,73 m², que corresponde a las fases 3, 4 y 5.

Tabla 1. Estratificación de la enfermedad renal crónica NKF-K/DOQI

Fase	Descripción	FG (ml/min/1,73 m ²)	Actuación
1	Lesión renal con FG normal o aumentado	>90	Diagnóstico y tratamiento Tratamiento de la comorbilidad Ralentizar la progresión Reducir el riesgo cardiovascular
2	Lesión renal con ↓FG leve	60-89	Estimar la progresión
3	↓FG moderada	30-59	Evaluar y tratar complicaciones
4	↓FG severa	15—29	Preparación para el tratamiento sustitutivo
5	Insuficiencia o fallo renal	< 15	Tratamiento sustitutivo (si uremia)

Un aspecto importante a señalar es que la creatinina sérica (Crs) no es un buen indicador del grado de insuficiencia renal. Cuando la Crs empieza a ascender, ya existe una disminución de la función renal de aproximadamente un 50%. Por otra parte, un mismo nivel de Crs en individuos distintos no siempre se corresponde con un FG similar. El nivel de Crs depende de otros factores además de la tasa de filtrado, como la edad, sexo, raza o tamaño corporal. Por ello, se aconseja medir el FG, bien con la fórmula del aclaramiento o el estimado según las fórmulas de Cockcroft- Gault (Tabla 2) o MDRD (Modification of Diet in Renal Disease study).⁶

Tabla 3. Determinación del filtrado glomerular*

1. Aclaramiento de creatinina endógena (con recolección de orina de 24 horas):

$$FG = \text{Vol orina (ml/min)} \times (\text{Creatinina orina} / \text{Creatinina sérica})$$

El resultado se debe estandarizar a la superficie corporal (SC), multiplicando por 1,73/SC

2. Fórmula de Cockcroft-Gault:

$$FG = (140 - \text{edad}) \times \text{peso (Kg)} / 72 \times \text{Creatinina sérica (mg/dl)}$$

o bien (si el resultado de la creatinina se expresa en UI):

$$FG = (140 - \text{edad}) \times \text{peso (Kg)} / 0,81 \times \text{Creatinina sérica (mmol/l)}$$

En las mujeres multiplicar el resultado por 0,85

3. Fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease study):

$$FG = 170 \times (\text{Creatinina s} \times 0,0113) - 0,999 \times (\text{edad}) - 0,176 \times 0,762 (\text{si mujer}) \times 1,18$$

(si raza negra) X (Urea s x 2,8) - 0,17 x (Albúmina s) 0,318

Alteraciones fisiopatológicas en la insuficiencia renal crónica

La IRC afecta a muchos órganos y sistemas. En fases precoces no suele haber expresión clínica, si bien pueden detectarse anomalías bioquímicas y moleculares. La fase final aboca al síndrome urémico con un florido cortejo clínico.

Toxicidad urémica

La investigación de sustancias candidatas al atributo de toxina urémica se remonta a muchos años atrás. La detección de niveles anormalmente elevados de una sustancia no necesariamente significa que sea tóxica. Debe demostrarse que las concentraciones elevadas se relacionan con disfunciones de la uremia. El ejemplo más típico es la urea. No existe una clara demostración que la urea en si misma tenga efectos nocivos. Paradójicamente, los índices que miden su eliminación en diálisis (KtV, URR) son marcadores de mortalidad⁷.

En la actualidad, se reconocen 90 sustancias como toxinas urémicas. Se clasifican en moléculas pequeñas hidrosolubles (<500 d), moléculas medias (>500 d) y moléculas pequeñas unidas a proteínas (<500 d). Algunos ejemplos pueden ilustrar la responsabilidad de estos compuestos en la uremia, así como sus múltiples facetas.

Las guanidinas son un grupo de sustancias hidrosolubles producto del catabolismo muscular con acción neurotóxica. La dimetilarginina asimétrica (ADMA) es un inhibidor endógeno de la sintasa del óxido nítrico (NOS). Su acumulación en la IRC disminuiría la producción de óxido nítrico (NO), potente vasodilatador, provocando disfunción endotelial.

La homocisteína (Hcy) es un derivado de la desmetilación de la metionina. En la población general, es un factor predictivo de riesgo cardiovascular. En la IRC, sus niveles séricos aumentan a medida que declina la función renal. En los pacientes en diálisis, están permanentemente elevados. La hiper-Hcy es tóxica para el

endotelio vascular, favoreciendo la proliferación de la fibra lisa muscular, la agregación plaquetar y la trombosis⁸.

La glicación no enzimática de cadenas de proteínas con glucosa y sus productos de degradación da lugar a los productos avanzados de la glicación o AGEs. En la diabetes y en la IRC se acumulan. Los AGEs inducen varios efectos biológicos como la producción de citokinas, apoptosis de polimorfonucleares, estimulación del estrés oxidativo e inhibición de NOS. Los AGEs se han relacionado con disfunción endotelial y aterogénesis acelerada, habiendo sido localizados en la pared arterial de urémicos. Los AGEs también se relacionan con el depósito de la b2 microglobulina en la amiloidosis secundaria de diálisis. En los pacientes en diálisis peritoneal (DP), el depósito de AGEs en la membrana basal peritoneal se correlaciona con alteraciones en su permeabilidad. En analogía con los AGEs, se han descrito metabolitos resultantes de la oxidación de proteínas, denominados productos avanzados de la oxidación proteica (AOPP). Su acumulación en la insuficiencia renal es el resultado de una alteración del balance en el equilibrio entre factores prooxidantes y anti-oxidantes a favor de los primeros. Los AOPP activan los monocitos, aumentan la síntesis de TNFa y son mediadores de la inflamación.

Los AOPP se relacionan con la aterosclerosis acelerada de la insuficiencia renal. La leptina es un péptido regulado por el gen ob, producida por los adipocitos. Actúa disminuyendo el apetito, aumentando la termogénesis, disminuyendo el peso y la grasa corporal. En muchos pacientes con IRC, aunque no todos, existe hiperleptinemia. Por ello, se ha sugerido que la leptina sería la responsable de la anorexia y caquexia urémicas.

Las cadenas ligeras de inmunoglobulinas (IgLCs) en sus formas k y l son sintetizadas por las células B en ligero exceso a las cadenas pesadas. Están presentes en el suero de individuos normales en muy pequeña cantidad, siendo eliminadas principalmente por la orina. En procesos linfoproliferativos, las IgLCs

pueden depositarse en el riñón y ser causa de nefropatía. En la IRC se detectan niveles séricos elevados de IgLCs.

Se ha demostrado que las IgLCs interfieren con las funciones de los neutrófilos, inhibiendo la quimiotaxis, activando la captación de glucosa e inhibiendo la apoptosis. Todo ello contribuiría a una mayor susceptibilidad a las infecciones. La β 2 microglobulina es el componente principal de la amiloidosis secundaria de la IRC. Los depósitos se han podido identificar en huesos, tendones, articulaciones y también sistémicos. Los niveles séricos de β 2microglobulina están constantemente elevados en los pacientes en diálisis, pero no existe correlación con la existencia de amiloidosis secundaria a β 2 microglobulina⁹. Se ha invocado que otros factores locales, como proteólisis, deamidación o AGEs favorecerían el depósito. También otras proteínas como la α -macroglobulina, glucosaminoglicanos y la amiloide P podrían participar en el proceso.

A medida que disminuye el FG, aumenta la tasa sérica de muchas de estas moléculas. Los valores más elevados se registran en los pacientes en diálisis. Las membranas de hemodiálisis (HD) de flujo bajo depuran muchas de las moléculas pequeñas. No obstante, no sucede lo mismo con las de mayor tamaño o unidas a proteínas. Las membranas de HD de flujo alto son capaces de depurar algunas de las moléculas medias. Otros solutos son difíciles de eliminar debido a su metabolismo particular.

Alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base

La capacidad del riñón para eliminar agua y electrolitos se mantiene hasta fases avanzadas de insuficiencia renal. El balance glomerulotubular, al existir un menor número de nefronas funcionantes, se adapta para permitir la eliminación de solutos. Para ello la mayor carga filtrada por nefrona se corresponde con un aumento de la fracción excretada. Por tanto, los trastornos hidroelectrolíticos o del equilibrio ácido-base no aparecen mientras el filtrado glomerular no esté severamente reducido (fase 4 de ERC) Cuando se produce una sobrecarga

hidrosalina y hay reducción severa del FG (<25 ml/min), existe tendencia a la hipervolemia e hipertensión. Por otra parte, en una situación opuesta de deshidratación y la misma función, el riñón es incapaz de reabsorber sodio. La disminución severa del FG también comporta una pérdida de la adaptación a la sobrecarga de potasio. Aunque los niveles séricos de potasio tienen tendencia a aumentar, no suelen observarse hiperkalemias graves hasta FG muy bajos (<15 ml/min). No obstante, deben considerarse otros factores que pueden inducir hiperkalemia, aún con FG no tan reducido. Entre ellos, el hipoaldosteronismo hiporreninémico asociado a nefropatía diabética o nefropatías intersticiales, o fármacos como IECA, ARA II y diuréticos ahorradores de potasio. La IRC es causa de acidosis metabólica, pero el balance ácido-base normal se mantiene mientras el FG no es <25 ml/min (ERC, fase 4). La disminución del CO_3H^- en plasma es debido fundamentalmente a la disminución de la amoniogénesis tubular y a la retención de H^+ , es decir acidosis hiperclorémica con hiato aniónico normal. Por otra parte, cuando la insuficiencia renal progresa se produce una retención de aniones fosfato, sulfato y ácidos orgánicos determinando un aumento del hiato aniónico. En la uremia (ERC, fase 5) la acidosis predominantemente es mixta.¹⁰

Nutrición

La desnutrición calórico-proteica puede afectar a más del 50% de los pacientes en diálisis. El riesgo de desnutrición, en los pacientes con ERC, aumenta en fases muy avanzadas de insuficiencia renal. Un exceso en la ingesta de proteínas, al contrario de lo que ocurre con los carbohidratos y las grasas, no se acumula en las reservas corporales, sino que se degrada en urea y otros compuestos nitrogenados excretados por el riñón. Además, los alimentos ricos en proteínas contienen cantidades importantes de potasio, fosfato, H^+ y otros iones. La reducción del FG a <60 ml/min comporta un menor margen en la eliminación de estos compuestos, siendo cada vez menor a medida que la insuficiencia renal progresa.

Anemia

La anemia en la IRC se caracteriza por ser normocítica y normocroma. Puede detectarse con FG <60 ml/min, haciéndose más severa a medida que empeora la función renal.

El déficit en la secreción de EPO es el principal mecanismo patogénico. Otros factores múltiples contribuyen al desarrollo de la anemia renal. La vida media del hematíe está acortada. Algunas moléculas del grupo de poliaminas, como la espermina y espermidina, se comportan como toxinas urémicas; inhibiendo la eritropoyesis. Por otra parte, en la IRC puede presentarse déficit de hierro y vitaminas, pérdidas hemáticas, intoxicación por aluminio y fibrosis de la médula ósea secundaria a hiperparatiroidismo. La EPO es una glicoproteína sintetizada por las células intersticiales peritubulares renales en el individuo adulto. La hipoxia estimula su secreción, con el fin de conservar la masa de hematíes para satisfacer la demanda tisular de oxígeno. En la IRC se observa una respuesta inapropiada. Los niveles plasmáticos son anormalmente normales en relación a los niveles de bajos de hematocrito o hemoglobina. La anemia, además de la sintomatología propia de cualquier anemia crónica, tiene repercusiones sobre las funciones cognitivas, el sistema cardiovascular, la trombopatía urémica, la nutrición, la inmunidad y la disfunción sexual. Tiene una significación especial la relación de la anemia con la miocardiopatía urémica. La anemia contribuye de forma importante al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI).¹⁰

En los últimos años, se conocen otros efectos de la EPO, más allá de los relacionados con la eritropoyesis. La EPO es un potente regulador de la proliferación y diferenciación de las células progenitoras endoteliales (EPCs). Las células madre CD34+ de la médula ósea pueden diferenciarse en dos vías, la hematopoyética y la endotelial. La EPO, además de estimular la producción de hematíes, tendría la función de movilizar la circulación de EPCs y actuar sobre las EPCs maduras que expresan receptores de EPO. Estas células tendrían una particular relevancia en los fenómenos reparadores de neoangiogénesis.

Desorden del metabolismo mineral

Las lesiones óseas que aparecen en la IRC se clasifican en enfermedad ósea de remodelado alto u osteítis fibrosa o hiperparatiroidismo secundario, y enfermedad ósea de remodelado bajo u osteomalacia. En la primera predomina la actividad de osteoblastos y osteoclastos con aumento de la reabsorción y una anómala estructuración de la matriz osteoide. En la segunda hay una disminución de la celularidad y una disminución en la producción de osteoide. Existen también formas mixtas de ambos tipos. Siendo el tema que nos atañe en esta tesis se abordara con detalle más adelante

Alteraciones cardiovasculares

Los eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, vasculopatía periférica, accidente vascular cerebral) son la principal causa de morbimortalidad de los pacientes con IRC, antes de diálisis, en diálisis y con trasplante. El motivo son las severas alteraciones que tienen lugar en la estructura del árbol arterial, arterias coronarias incluidas, así como en el músculo cardíaco. Desde hace años se conoce que con la uremia coexiste un proceso de aterosclerosis acelerada. En la IRC son frecuentes los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como edad avanzada, HTA, dislipidemia tipo IV, diabetes y tabaquismo.

Por otra parte, se dan otros factores relacionados con la uremia, no tradicionales o emergentes, que explicarían la elevada prevalencia de accidentes cardiovasculares. Entre otros, cabe citar la anemia, la Hcy, el metabolismo fosfocálcico alterado, la hipervolemia, el estrés oxidativo, la inflamación, la tendencia protrombótica y la hiperactividad simpática. La HTA es a la vez causa y consecuencia de la IRC. Su prevalencia aumenta con la disminución del FG, alcanzando el 80% de pacientes en fase 5. Están implicados varios mecanismos patogénicos. Estimulación del SRA, hiperactividad simpática, expansión

extracelular, disfunción endotelial, aumento del calcio intracelular, calcificaciones vasculares y posible enfermedad vascular renal¹⁰.

Los fenómenos que acontecen en la pared arterial son de dos tipos. El primero, la formación de placas de ateroma en la íntima, calcificadas con mayor frecuencia que en la población general. Ello se traduce en isquemia del territorio afectado y riesgo de oclusión por trombosis. El segundo, el engrosamiento, la infiltración y la calcificación de la media. La pérdida de elasticidad arterial resultante provoca un incremento de la presión arterial sistólica y de la presión del pulso, una sobrecarga cardiaca de presión, una mala adaptación a la hipotensión y eventualmente hipoperfusión coronaria diastólica.

Las alteraciones que tienen lugar en el corazón comprenden calcificaciones de las válvulas con disfunción valvular, calcificaciones y lesiones del sistema de conducción con arritmias, miocardiopatía con insuficiencia cardiaca y aterosclerosis coronaria con cardiopatía isquémica. La miocardiopatía urémica se produce por dos mecanismos, sobrecarga de presión y sobrecarga de volumen. La HTA y la falta de elasticidad de la aorta condicionan una sobrecarga de presión que induce una HVI concéntrica. Hay un aumento de la presión sistólica, incremento de miofibrillas, engrosamiento de la pared y pocos cambios en el volumen ventricular. La hipervolemia, la anemia y la fístula arteriovenosa crean una sobrecarga de volumen y una HVI excéntrica. Se produce un aumento de la presión diastólica, formación de nuevos sarcómeros y aumento del volumen de las cavidades. En la progresión de la miocardiopatía subyacen muerte celular de miocitos y fibrosis. Un hecho relevante en la miocardiopatía urémica es la disminución de la densidad de capilares. Inicialmente, las alteraciones estructurales se traducen en disfunción ventricular diastólica y posteriormente disfunción ventricular sistólica. La aterosclerosis ha sido durante años considerada como el depósito pasivo de colesterol en la pared arterial propio del envejecimiento. Pero, los conocimientos más recientes han demostrado que se trata de un proceso de carácter inflamatorio.

El estímulo inicial para la formación de la placa de ateroma es la disfunción endotelial. El daño del endotelio es el resultado del equilibrio entre la agresión y las células reparadoras EPCs. En la ERC con pequeños descensos del FG ya se puede observar disfunción endotelial. La placa de ateroma inestable, cuya ruptura da lugar a la trombosis y al síndrome coronario agudo, se forma por acumulo de macrófagos y células espumosas, mediadores de inflamación y LDL-oxidada. La ruptura de la placa se produce por una erosión superficial, una disrupción por la neoangiogénesis o una activación de mediadores pro-inflamatorios por células T-helper 1 (Th 1). En la IRC las placas son de morfología más agresiva. Aunque, en la insuficiencia renal, la tendencia a la calcificación arterial clínicamente se traduce en una mayor gravedad. La calcificación de la placa de ateroma, mediada por Th 2, posiblemente la haría más estable. La insuficiencia renal se caracteriza por la presencia de marcadores de estrés oxidativo y de inflamación. Ambos procesos estarían implicados en la patogenia de la aterosclerosis¹¹. El estrés oxidativo consiste en el predominio de especies reactivas de oxígeno (ROS) en el balance entre factores oxidantes y antioxidantes. El medio urémico es proclive al predominio de ROS que, junto a otros mediadores son capaces de activar células inflamatorias (macrófagos y linfocitos). Mediante el factor de transcripción NF-kB se liberarían mediadores pro-inflamatorios, como la IL-6, que provocarían modificaciones en la pared arterial traduciéndose en el fenómeno de aterosclerosis acelerada, con oxidación de LDL, migración de leucocitos, proliferación de células musculares lisas, calcificación y activación de metaloproteinasas (MMP). La angiogénesis y remodelado vascular es otro hecho presente en la aterosclerosis. La expresión del factor de crecimiento endotelial (VEGF) está aumentada. La neovascularización de la placa de ateroma puede promover el crecimiento de lesiones inestables. Por otra parte, la menor capilarización del miocardio en la IRC sugeriría la existencia de cierto grado de resistencia al VEGF o bien alguna alteración de las EPCs en el medio urémico. La calcificación de la media arterial en general y de las arterias coronarias en particular se produce con mucha mayor frecuencia en la IRC, que en otras circunstancias. El depósito de sales de calcio

no es un hecho pasivo como consecuencia de un producto Ca x P demasiado alto. Tal como ha sido expuesto, es un proceso activo producido por la transformación osteoblástica de las células musculares lisas.

Medidas terapéuticas para el manejo de la ERC y su comorbilidad

La insuficiencia renal crónica es siempre una enfermedad progresiva. El objetivo clínico es minimizar la velocidad de dicha progresión e identificar y corregir precozmente los factores de riesgo. El tratamiento de la insuficiencia renal crónica comprende cuatro aspectos¹²:

- Tratamiento específico: en la fase de uremia el tratamiento de la enfermedad de base no modifica la progresión pero si puede hacerlo en fases iniciales de insuficiencia renal. Por ejemplo el control de la hipertensión arterial en la nefroangiosclerosis o en la neuropatía diabética
- Tratamiento conservador: tiene como objetivos prevenir la aparición de síntomas de la IRC, minimizar las complicaciones y preservar la función renal. Revisaremos la modificación, restricción y suplementación de la dieta.
- Prevención y tratamiento de las complicaciones: requiere la individualización del tratamiento según la afectación de distintos órganos y aparatos por la IRC. Destacan: anemia, enfermedad cardiovascular y alteraciones del metabolismo fosfocálcico.
- Depuración extrarrenal: En la IRC terminal o fase de uremia avanzada el único tratamiento posible es la diálisis-hemodiálisis o diálisis Peritoneal-o el trasplante renal (donante vivo o cadáver). Nos detendremos en el tratamiento conservador y en la prevención de algunas complicaciones.

Tratamiento conservador

El tratamiento dietético es una maniobra clásica en el manejo de pacientes con IRC. La ralentización de la progresión de la insuficiencia renal pasa parcialmente por una dieta con cierta restricción proteica pero controlada por la dietista, puesto que tiene el riesgo añadido de llevar al paciente a un estado de malnutrición.

La dieta hipoproteica retrasa la aparición de los síntomas de uremia al reducir la producción de residuos nitrogenados: prurito, insomnio, alteraciones neurológicas, neuromusculares, gastrointestinales. Este efecto es especialmente útil en $GFR < 25$ ml/min. No deben indicarse dietas sin suplementos (vitaminas hidrosolubles, hierro, etc) con una cantidad de proteínas $< 0,8$ g/Kg/día.

Dietas con un aporte menor de proteínas pueden ocasionar un balance nitrogenado negativo que contribuya a la mencionada desnutrición y a la pérdida de masa muscular.

A pesar de que hay muchos trabajos sobre la influencia de la dieta hipoproteica en la progresión de la IRC, sus resultados son dispares por lo que actualmente no se es agresivo con esta medida. A los pacientes que sigan una dieta hipoproteica se les debería controlar cada 1-2 meses: a. parámetros antropométricos: índice de masa corporal, pliegue tricipital y circunferencia del brazo, b. parámetros bioquímicos: albúmina, colesterol y linfocitos en sangre¹³.

Es prevalente la hipoalbuminemia en los pacientes con IRC. Es un predictor de mortalidad en los pacientes en diálisis. Se incrementa el riesgo relativo de muerte con el descenso de los niveles séricos de albúmina en el momento del inicio de tratamiento con hemodiálisis. Esta disminución de los niveles de albúmina sérica no depende sólo de la restricción proteica de la dieta sino que viene condicionada por la situación de inflamación crónica de estos pacientes. En los individuos sanos la dieta hipoproteica e hipocalórica no les produce hipoalbuminemia. El aporte

calórico adecuado es importante para evitar la malnutrición. Se ha descrito en los pacientes con IRC una disminución de la grasa corporal, lo que demuestra un aporte bajo de calorías. El aporte de alrededor de 35 Kcal/kg/día con una procedencia repartida por igual entre hidratos de carbono y lípidos, junto con una moderada restricción proteica, proporciona una dieta adecuada con riesgo escaso de desnutrición¹⁴.

Las alteraciones lipídicas que con frecuencia aparecen en la IRC pueden contribuir al desarrollo de una arteriosclerosis precoz e incluso acelerar la progresión de la IRC. Para mantener a los pacientes con IRC correctamente nutridos también debemos tener en cuenta la ingesta de agua, sal, potasio, calcio, fósforo, oligoelementos y vitaminas.

Prevención y tratamiento de las complicaciones Por su morbi-mortalidad trataremos la anemia, la enfermedad cardiovascular y las alteraciones del metabolismo fosfocálcico, entre otras complicaciones que tiene la IRC.

Anemia

La detección y tratamiento precoz de la anemia puede prevenir o mejorar diferentes condiciones adversas asociadas a esta patología como la hipertrofia ventricular izquierda, la cardiopatía isquémica o disminuyendo la morbi-mortalidad y favoreciendo la rehabilitación del paciente. Además, parece que el tratamiento precoz no acelera la pérdida de función renal sino que puede incluso ralentizarla en pacientes no diabéticos.

Desde 1985 el déficit de EPO endógena se puede corregir con la administración de Eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO). La vía de administración puede ser sc. o iv. con una frecuencia de 2-3 veces por semana. Recientemente ha aparecido una nueva proteína estimuladora de la eritropoyesis(NESP) o darbepoetina alfa. Difiere de la r-HuEPO en sus propiedades farmacocinéticas y

su vida media más larga hace que se administre menos frecuentemente: 1 vez por semana o 1 vez cada 2 semanas.

La vía de administración puede ser sc. o iv. La utilización de un fármaco u otro dependerá de la experiencia clínica del nefrólogo pero en ambos casos se aconseja utilizar la vía sc. para pacientes prediálisis o en diálisis peritoneal.

Todos los pacientes con IRC deben tener los depósitos de hierro correctos para poder ser tratados con r-HuEPO o NESP. Los niveles óptimos de hierro nos vienen dados por:

- Ferritina: 200-500 ug/l
- Hematíes hipocromos <2,5%
- Índice de saturación de transferrina >20%

Los pacientes con déficit de hierro presentan resistencia al tratamiento con factores estimuladores de la eritropoyesis. Por este motivo la mayoría de pacientes siguen ferroterapia oral en prediálisis y diálisis peritoneal e intravenosa en hemodiálisis.

El **objetivo del tratamiento es conseguir Hb 11g/dl-12g/dl**, aunque debe individualizarse para cada paciente. Sólo de esta forma se consigue el máximo beneficio. La instauración precoz del tratamiento permite evitar las consecuencias negativas de la anemia y mejorar la calidad de vida¹⁵.

Enfermedad cardiovascular

Como ya se ha mencionado anteriormente, aparte de la necesidad de control de los factores clásicos de riesgo cardio-vascular (HTA, diabetes, obesidad, tabaquismo y dislipidemia...) existen otros factores no clásicos o emergentes asociados a la insuficiencia renal crónica y /o al tratamiento sustitutivo (diálisis y

trasplante) (anemia, alteraciones metabolismo fosfocálcico, hiperhomocisteinemia, malnutrición, inflamación, estrés oxidativo, activación del eje renina, angiotensina, aldosterona y sistema nervioso simpático) cuyo tratamiento será muy útil para mejorar la morbimortalidad de estos pacientes.

La patología cardio-vascular es la primera causa de muerte de los pacientes en diálisis (40-50%), especialmente en pacientes de edad avanzada, varones y diabéticos; siendo siempre mayor que en la población general.

La hipertensión arterial (HTA) ha sido tratada en este mismo número, por lo que sólo recordaremos que la relación entre HTA y riesgo de acontecimiento cardiovascular es continua, estable e independiente de otros factores de riesgo. Cuanto mayor es la TA, más posibilidades de experimentar infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebro vascular e insuficiencia renal. Del mismo modo, sabemos que entre un 80-90% de pacientes con IRC avanzada tienen HTA.

Es importante un control estricto de la TA, ya que puede retrasar la progresión de la IRC, además de prevenir el desarrollo de eventos cardiovasculares. A destacar los buenos resultados del tratamiento con IECAS o ARAII. El objetivo diana es conseguir cifras de TA < 130/80 y TA < 125/75 si la proteinuria > 1 g /24 h., por lo que puede ser necesaria la asociación de 2 o más fármacos antihipertensivos así como la modificación del estilo de vida (restricción de sal, ejercicio físico, tabaquismo, alcohol). La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es otro bien conocido factor de riesgo cardiovascular. Se sabe que tanto la asociación de anemia e hipertensión arterial sistólica como la pérdida de la función renal y la progresión de la anemia desarrolla HVI. La masa ventricular izquierda es influida por la anemia, independientemente de la presión sistólica, pues la demanda de oxígeno tisular disminuye las resistencias periféricas que conducen a un aumento del trabajo del ventrículo izquierdo. La HVI puede mejorar al corregir la anemia (eritropoyetina o darbepoetina), ya que disminuye los diámetros sistólico y diastólico ventriculares y también de la masa ventricular. En los pacientes en

diálisis la retención hidrosalina y el estado hiperdinámico de la FAVI (Fístula arteriovenosa interna –acceso vascular para hemodiálisis) son factores de riesgo para desarrollar HVI.

La HVI es la alteración cardiovascular más común en la IRC (54-100%) y se considera un factor de riesgo independiente de morbimortalidad. Sus consecuencias clínicas son: enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias e hipotensión en hemodiálisis (HD). Su tratamiento se basa en la corrección de la anemia, en el control de la tensión arterial y la insuficiencia cardíaca. También es importante la regulación electrolítica, especialmente la del potasio y el tratamiento de la dislipidemia.

En la IRC, la enfermedad coronaria es la expresión más importante de la arteriosclerosis. Puede afectar a un 30% de los pacientes y a un 50-60% de los pacientes diabéticos. Se sabe que al menos un 25% de los pacientes que inician un tratamiento con diálisis presentan lesiones coronarias. De este modo, el infarto de miocardio representa la mitad de las causas de muerte de origen cardiovascular en esta población. En la población general existe una relación directa entre los niveles de colesterol y el riesgo de enfermedad coronaria. Asimismo, el tratamiento de la dislipidemia disminuye la morbimortalidad cardiovascular.

La dislipidemia se manifiesta en la IRC como hipertrigliceridemia (más común) e hipercolesterolemia (menos frecuente). El descenso del HDL colesterol se aprecia en el 50-75% de los pacientes, por lo que se deben aplicar las mismas medidas generales y farmacológicas que en la población general. El tratamiento con estatinas no sólo mejorará el perfil lipídico sino que se habla del efecto reno y cardioprotector en fases no avanzadas de ERC¹⁶, aunque este hecho no está completamente demostrado. Se evitará la asociación de estatinas y gemfibrozilo por el riesgo que comporta de rabdomiolisis.

La insuficiencia renal se asocia a hiperhomocisteinemia, que es un factor de riesgo cardiovascular independiente, aunque no se ha demostrado de forma concluyente que su descenso reduzca las complicaciones cardiovasculares.

Alteraciones del metabolismo fosfocálcico

Cuando el filtrado glomerular desciende por debajo de 60-40 ml/min se puede observar un descenso de los niveles de calcitriol, una moderada hipocalcemia y un aumento del fósforo sérico. El fósforo es un factor importante en la patogénesis del hiperparatiroidismo secundario porque disminuye la producción de calcitriol, favorece la hipocalcemia y estimula directamente la producción y secreción de la hormona paratiroidea. Las consecuencias clínico-patológicas de las alteraciones del metabolismo fosfocálcico no sólo se manifiestan sobre el tejido óseo (osteodistrofia renal) sino también sobre el sistema cardiovascular en forma de calcificaciones vasculares y valvulares o en su expresión más extrema, la calcifilaxis. En este sentido se hará una revisión mas adelante

Calcificaciones vasculares, valvulares y calcifilaxis

Las calcificaciones vasculares en la IRC se caracterizan por los depósitos en la media de arterias de mediano calibre y en la íntima de las placas de ateroma de los grandes vasos. En los pacientes con IRC en diálisis es frecuente la enfermedad valvular por calcificación de la válvula mitral y de la aórtica. Las calcificaciones viscerales pueden aparecer en pulmón, riñón, corazón... Por su interés nos detendremos en la calcifilaxis, que se define como una necrosis isquémica caracterizada por la calcificación de la media arterial e isquemia tisular secundaria.

Las áreas más afectadas son tronco, nalgas o porción proximal de las extremidades. Cuando se localiza en los dedos de manos o pies puede simular una gangrena por enfermedad aterosclerótica periférica.

La edad es un factor de riesgo de calcificaciones cardiovasculares y calcifilaxis y éstas a su vez son predictores independientes de mortalidad cardiovascular. Cada vez se le atribuye mayor responsabilidad a la hiperfosforemia en la aparición de esta grave patología y a la alteración del producto Ca x P, pero también a los niveles elevados de PTH. Por este motivo es fundamental que el objetivo sea mantener a los pacientes afectados de IRC con una Calcemia: 9-10 mg/dl - Fosforemia: 3,5 -4,5 mg/dl - Ca x P < 55 y niveles de hormona paratiroidea intacta (PTHi) sólo moderadamente elevados.

El tratamiento farmacológico con suplementos orales de calcio, quelantes del fósforo y calcitriol se individualizará para cada paciente. Las restricciones dietéticas no serán estrictas puesto que la dieta hipoproteica ya comporta un descenso de los niveles séricos de fósforo. En casos de Hiperparatiroidismo secundario severo con fracaso de las medidas dietéticas, farmacológicas e intensificación del tratamiento con diálisis se debe practicar la paratiroidectomía quirúrgica.

Por todo lo expuesto, podemos observar una patología común que se repite en cada uno de los apartados. Es la patología cardiovascular, máxima responsable de la mortalidad en la población afecta de insuficiencia renal crónica. Sobre esta población confluyen no sólo los factores de riesgo clásicos sino también los factores emergentes, algunos relacionados directamente con su patología renal, bien conocidos, aunque no por ello fáciles de tratar; y otros que son actualmente objeto de estudio y debate tales como el síndrome de malnutrición-inflamación (MIA) o el estrés oxidativo y sus posibles estrategias terapéuticas no abordados en esta revisión. Es importante la prevención y la corrección precoz de los factores de riesgo ya que nuestro objetivo no sólo es disminuir la morbilidad y prolongar la supervivencia del paciente sino también mejorar su calidad de vida.

Desorden óseo mineral en la insuficiencia renal crónica

Fósforo como una toxina urémica

Muchos compuestos que son retenidos durante el desarrollo de la insuficiencia renal crónica ejercen un impacto biológico adverso y son llamados toxinas urémicas.

Los niveles plasmáticos elevados de fosfato han mostrado ser un factor de riesgo independiente para la rápida disminución de la función renal y de alta mortalidad durante la fase de prediálisis.

Una vez que el mantenimiento con diálisis es requerido, el problema de la hiperfosfatemia es exacerbado porque esencialmente no hay excreción de fosfato por vías naturales y es insuficientemente removido por la diálisis.

La hiperfosfatemia ha sido considerada como un culpable para desarrollar puntos finales clínicos como la calcificación vascular, enfermedad ósea, o problemas clínicos severos como morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Por lo tanto, varias opciones de tratamiento para remover el fosfato y su unión a fármacos para inhibir su absorción intestinal y su acumulación en tejidos blandos han sido exploradas para mejorar la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes con falla renal.

Fisiopatología del fosfato en el contexto del desorden óseo y mineral de la enfermedad renal crónica.

El fosfato (PO_4) es un mineral esencial, el cual es importante para la estructura celular y el metabolismo, reside primariamente en el hueso y en los dientes acoplado al calcio en la forma de hidroxapatita.

Solo una pequeña cantidad de fosfato inorgánico (<1%) circula en suero, en suma a una forma intracelular intercambiable (70%) y reserva ósea (29%). Una ingestión diaria de fósforo de aproximadamente 1000 a 1200 mg, resulta en cerca de 800 mg de fosfato absorbido a la sangre

La homeostasis del fosfato en la enfermedad renal crónica es mantenida a través del aporte gastrointestinal, control endócrino por una serie de hormonas específicas [hormona paratiroidea, vitamina D, factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23)] por sus acciones específicas sobre órganos diana, y su excreción renal. La disminución en la producción de calcitriol conlleva a la absorción intestinal reducida de calcio, hipocalcemia y estimulación de la secreción de la hormona paratiroidea (PTH), la cual en su momento incrementa relativamente la excreción de fosfato a pesar de la reducción de la tasa de filtrado glomerular.

Una disminución en la producción de calcitriol también representa una señal negativa para los osteocitos y osteoblastos para la producción de FGF-23, una hormona derivada de hueso que inhibe tanto la reabsorción renal de fosfato y la producción de calcitriol. Independientemente, la tendencia por la producción disminuida es vencida por el hecho de que los niveles de FG-23 incrementan con la reducción de la tasa de filtrado glomerular activando un cascada hormonal adicional que coordina varios órganos y sistemas para proteger el cuerpo de la hiperfosfatemia.

Una vez que la regulación del balance de fosfato en la enfermedad renal crónica se pierde, como sea, la hiperfosfatemia puede ser corregida solamente a través de la acumulación intracelular y por intercambio con el hueso y/o tejidos blandos. Así el hueso parece ser un contribuyente clave para la regulación del fosfato en la enfermedad renal crónica por su capacidad de amortiguar los niveles minerales en el metabolismo en la enfermedad renal crónica. En este sentido, la salud ósea es de suma importancia en la prevención de las consecuencias clínicas del desorden del metabolismo mineral. Sorprendentemente el hueso en lugar de

amortiguar el fosfato puede contribuir a la hiperfosfatemia en la enfermedad renal ósea por un inadecuado remodelado óseo, en ambas condiciones ya sea de bajo o alto intercambio óseo.

Ciertamente, en la enfermedad ósea adinámica los minerales ya no pueden entrar normalmente en el hueso debido a un bajo recambio y a una capacidad disminuida de captación mineral. En contraste, la enfermedad ósea por hiperparatiroidismo que es de recambio acelerado, caracterizada por resorción ósea excesiva en relación con la formación de hueso y el flujo de salida neta de minerales se produce. Por lo tanto, ambas condiciones extremas contribuyen a la hiperfosfatemia y bloquean de forma efectiva al esqueleto de ejercer su función de depósito normal cuando ocurre un balance positivo de fosfato.

Cuando el hueso no puede compensar más el aumento de los niveles de fosfato, los tejidos blandos incluidos los vasos sanguíneos se vuelven órganos diana para la deposición de minerales. Desafortunadamente, este cambio hacia el depósito anormal de fosfato y su balance se asocia con frecuencia a un aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular. A causa de que estas alteraciones minerales, recambio óseo anormal, calcificación vascular y de tejidos blandos están estrechamente interrelacionadas, un consenso ha sido alcanzado recientemente como de relevancia clínica de este desorden como complicaciones sistémicas comunes clasificadas bajo el término Desorden Óseo Mineral (DOM) de la Enfermedad Renal Crónica (ERC).

El término osteodistrofia renal (ODR), un componente del DOM de los pacientes con ERC, se mantiene exclusivamente para la morfología ósea alterada en pacientes con ERC, que abarca algunos tipos de ODR: osteomalacia de recambio bajo (OM) y la enfermedad ósea adinámica (EOA); la enfermedad ósea hiperparatiroidea de alto recambio (HPTH); y la osteodistrofia urémica mixta (características combinadas de HPTH y defectos de mineralización), incluso antes del inicio del tratamiento con diálisis. La biopsia de hueso después del doble

marcaje con tetraciclina y la cuantificación estática y dinámica de hueso son parámetros que aun se consideran el estándar de oro para el diagnóstico de la ODR.

Es importante destacar que, independientemente del tipo subyacente de ODR, el hueso anormal en ERC se asocia con un mayor riesgo de fracturas, calcificación vascular (CV) y las enfermedades cardiovasculares (ECV). Estos trastornos son percibidos como una causa importante de disminución en la calidad de vida y aumento de la morbilidad y la mortalidad¹⁷.

Indudablemente, la hiperfosfatemia es un jugador clave las consecuencias clínicas relacionas con el DOM-ERC, responsable de un incremento en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Comparado con las concentraciones de fósforo de 4.0 a 5.0 mg/dl, un incremento gradual en el riesgo relativo de muerte (de 1.07 a 2.01) se observo en población en diálisis que tenían niveles de fósforo > 5.0mg/dl¹⁸.

Por otra parte, hay un debate en curso sobre la asociación entre hiperfosfatemia y eventos cardiovasculares en pacientes con ERC con persistencia de la función renal de excreción (ERC estadios 3-4)¹⁸. Sin embargo, algunos datos recientes que confirman que el aumento de los niveles de fosfato en suero se asocian con un mayor riesgo de mortalidad entre los pacientes con insuficiencia renal crónica que aún no son dependientes de diálisis²⁰. En un gran cohorte de pacientes con insuficiencia renal crónica y en un seguimiento medio de 2 años, un mayor riesgo de mortalidad se observó en aquellos con niveles de fósforo sérico >3.5 mg / dl²⁰. El riesgo de mortalidad se incrementó en línea con el aumento en los niveles de fosfato sérico, por cada aumento de 1.0 mg/dl se asoció con un riesgo 23% mayor de muerte²⁰. Con respecto a la población en general, en un seguimiento a largo plazo (duración media de 16.1 años), mayores niveles de fósforo sérico se asociaron con un aumento de riesgo de ECV en personas sin proteinuria y ERC (definido como un filtrado glomerular estimado tasa inferior a 90 ml/min/1.73 m²)²¹. La hiperfosfatemia, por su relación con la CV, se supone que contribuye

directamente a las ECV. Se encontró como uno de los más potentes promotores de CV, junto con la hipercalcemia, inflamación crónica, los niveles elevados de PTH y terapia exógena con vitamina D. El vínculo entre la hiperfosfatemia, la CV y el metabolismo óseo en presencia de uremia ha sido claramente establecido in vitro y en modelos animales¹⁷.

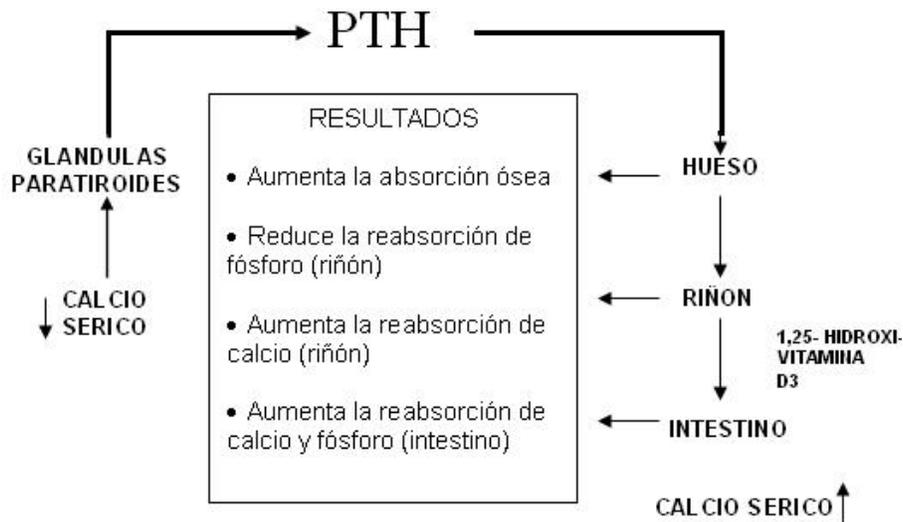
Hiperparatiroidismo secundario

Fisiopatología

El hiperparatiroidismo secundario (HPTS) es una complicación grave de la ERC, como resultado de alteraciones en la regulación de PTH, calcio, fósforo y vitamina D. a pesar de que la hiperfosfatemia parece ser particularmente importante en el desarrollo de HPTS, esta complicación a menudo aparece tempranamente en el estadio 3 de la insuficiencia renal, antes del desarrollo de la hiperfosfatemia. La mayoría, si no es que todos de los pacientes con ERC sin tratamiento desarrollarán HPTS como resultado de la incapacidad del riñón para mantener la homeostasis mineral (figura 1).

En los pacientes con ERC estadio 2 (TFG 60-89 ml / min), los niveles de vitamina D están a menudo disminuidos en conjunto con un aumento de los niveles séricos de PTH. Este descenso de nivel de vitamina D puede ser atribuido a una menor expresión de la 1 α -hidroxilasa, enzima localizada en el responsable de convertir la 25-hidroxivitamina D3 a la forma biológicamente activa de vitamina D (1,25-dihidroxivitamina D3).

Figura1. **REGULACIÓN DE LA HORMONA PARATIROIDEA**



Se representa la relación entre las concentraciones de calcio sérico circulante y la retroalimentación y la retroalimentación fisiológica con las glándulas paratiroides, hueso, intestino y riñón.

La respuesta fisiológica a la hipocalcemia es aumentar la resorción ósea y la reabsorción de calcio en los túbulos renales y del tracto gastrointestinal con el fin de normalizar la concentración de calcio sérico, mientras se minimizan los posibles aumentos en las concentraciones séricas de fosfato. En caso de insuficiencia renal avanzada los mecanismos son insuficientes y se presenta hiperfosfatemia

Por otra parte, la reducción de las concentraciones de 25-hidroxivitamina D3 también se han encontrado en pacientes con ERC, lo que resulta en menos sustrato disponible para la 1 α -hidroxilasa. Un reciente estudio observacional de González et al.²² estableció una correlación negativa entre los niveles de vitamina D activa y los niveles de PTH intacta en pacientes prediálisis. En general este estudio demostró que la mayoría de los pacientes en prediálisis o diálisis tiene deficiencia de vitamina D, rompiendo el mecanismo de retroalimentación de vitamina D-PTH. Otra consecuencia de HPTS surge a través del crecimiento del tejido nodular que acompaña a la hiperplasia de la glándula. Este tejido nodular ha demostrado ser menos sensible a los niveles elevados de calcio, cortando el

circuito de retroalimentación con el calcio, volviendo en estadios avanzados de la enfermedad a la glándula paratifoidea hiperfuncionante de manera autónoma, sin importar los niveles de calcio sérico.

Entender los mecanismos moleculares implicados en la patogénesis de la hiperplasia paratiroidea y la síntesis y la secreción de PTH tiene una gran importancia a la utilización de estrategias modernas de prevención y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con ERC. Las células paratiroideas normales tienen una tasa de recambio baja y rara vez realizan mitosis. Sin embargo en la presencia de manifestaciones relacionadas con HPTS como son hiperfosfatemia, hipocalcemia, deficiencia de vitamina D y uremia, las células paratiroideas pierden su estado de reposo.

En primer lugar, los niveles elevados de fósforo sérico inducen HPTS a través de mecanismos directos e indirectos ya comentados.

Además, la hiperfosfatemia indirectamente inhibe la producción de calcitriol, lo que posteriormente originara hipocalcemia. En contraste con los efectos mitogénicos de la hiperfosfatemia la restricción del fosfato dietético aparece para contrarrestar las señales de proliferación inducida por la uremia, lo que impide la replicación celular paratiroidea y un aumento en el tamaño de la glándula paratiroides. En segundo lugar, el calcio es un regulador clave en la progresión del HPTS. Los niveles séricos bajos de calcio reducen la activación y expresión del receptor sensible al calcio (CaSR), una molécula de la membrana plasmática acoplada a proteínas G que permite a las células paratiroideas sensor los iones calcio del líquido extracelular, así promueve enormemente la síntesis y secreción de PTH. Por el contrario, la hipercalcemia activa al CaSR, rápidamente suprime el HPTS. La evidencia reciente sugiere que la señalización a través de la CaSR desempeña un papel importante en la hiperplasia paratiroidea. En tercer lugar, en cinco de seis ratas nefrectomizadas, el calcitriol suprime la proliferación de células paratiroideas inducida por la uremia tanto in vitro como in vivo. Durante la última

década, una nueva visión de los mecanismos moleculares de la homeostasis del fosfato y patogénesis HPTS se han propuesto, como el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) que ahora se reconoce como un jugador importante en este campo. El aumento en los niveles séricos de FGF- 23 induce hipofosfatemia, supresión de calcitriol e hiperparatiroidismo. Por el contrario, niveles bajos de FGF-23 se asocia con altos niveles de fósforo sérico, aumento de los niveles de calcitriol y con hipoparatiroidismo.

Varias otras acciones de FGF-23 también merecen una mayor investigación. En la clínica, un mayor conocimiento de las alteraciones del metabolismo mineral en pacientes con insuficiencia renal crónica pueden ser usados para mejorar el diagnóstico y selección de objetivos para tratamientos metabólicos en el futuro. Por lo tanto, el descubrimiento del FGF-23 representa un descubrimiento novedoso en la patogénesis del manejo del fosfato y del HPTS en la enfermedad renal.

Los objetivos clínicos para los niveles séricos de fósforo, calcio y PTH (tabla 3) fueron propuestos en las guías clínicas del 2003 de la Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Work Group²³. Por otra parte, alteraciones del metabolismo oseo y mineral han sido tradicionalmente denominadas “osteodistrofia renal” y clasificadas con base en la biopsia de hueso. Recientemente la Kidney Disease: Improving Global Outcomes Group (KDIGO) desarrolló una definición aceptable a nivel internacional para la osteodistrofia renal, que debe ser usada exclusivamente para definir alteraciones en la morfología ósea asociada con ERC²⁴. Además el termino desorden óseo mineral (DOM) de la ERC puede ser usado para describir las anormalidades del metabolismo óseo y mineral y/o la calcificación ectópica.

Tabla 3. Rangos objetivos para los niveles séricos de fósforo, calcio y PTH

Elemento	Rango normal personas sanas	Objetivo en ERC estadio 5
PTH	< 100 pg/mL	De 150 a 300 pg/mL
Calcio corregido	8.4 to 9.5 mg/dL	8.4 to 9.5 mg/dL
Fosforo	2.5 a 4.3 mg/dl	De 3.5 a 5.5 mg/dL
Producto Ca x P	-	< 53 mg ² /dL ²

Epidemiología

El Dialysis Outcomes and Practice Patterns Survey, un estudio amplio de observación internacional, encontró elevaciones clínicamente inaceptables de la PTH (>300 pg/mL) en 25 % de pacientes con ERC estadio 5 (rango: 19% - 31% para Japón y el Reino Unido, respectivamente)²⁵. En un estudio de 2007 solo el 25% de los pacientes en un centro de hemodiálisis tenía niveles de iPTH (PTH intacta) dentro de los rangos objetivos, del 75% restante solo el 17% tenía iPTH por arriba de 300 pg/ml (HPTS) y el 58% menor de 150 pg/dl, de este grupo los que cumplían con factor riesgo de una enfermedad ósea adinámica (menos de 100 pg/dl) represento el 30% del total de pacientes²⁶. La determinación de la prevalencia de HPTS es un reto, sin embargo el riesgo de presentarlo varia ampliamente entre las diferentes poblaciones. Por ejemplo, pacientes con ERC afroamericanos tienen más del doble de probabilidades de desarrollar HPTS que los pacientes de raza blanca. Este hallazgo se cree que es debido a la disminución de la síntesis de 25-hidroxivitamina D3 en respuesta a la luz del sol entre los afroamericanos, quizás debido a la pigmentación de la piel. Por el contrario, los pacientes diabéticos con ERC tienen marcadamente niveles más bajos de PTH y una disminución del riesgo de HPTS, quizás debido a la supresión de la PTH por la hiperglucemia.²⁷

Consecuencias clínicas del hiperparatiroidismo secundario

El hiperparatiroidismo secundario origina complicaciones esqueléticas y extraesqueléticas. Complicaciones asociadas al hueso incluyen enfermedades asociadas con osteitis fibrosa y osteodistrofia renal; complicaciones no esqueléticas incluyen calcificación cardiovascular, calcificación de tejidos blandos, alteraciones endocrinas, compromiso del sistema inmune, cambios neuroconductuales y eritropoyesis alterada.

La osteodistrofia renal se refiere a una enfermedad ósea que se produce en pacientes con insuficiencia renal crónica y se caracteriza por el recambio óseo anormal. El aumento de la secreción de PTH estimula directamente los osteoblastos y aumenta la movilización de calcio de los huesos, porque actúan directamente sobre los osteoclastos e indirectamente al estimular la formación de hueso a través del aumento de la síntesis de vitamina D en el riñón. La vitamina D estimula la actividad de los osteoblastos y aumenta tanto el número y la función de los osteoclastos. En pacientes con ERC, la osteodistrofia renal es caracterizada por cinco tipos de lesiones óseas. La osteítis fibrosa y la osteodistrofia mixta son enfermedades de alto recambio óseo. La osteomalacia, la enfermedad ósea inducida por aluminio y la enfermedad ósea adinámica son enfermedades de bajo recambio óseo. Las enfermedades de alto recambio óseo son caracterizadas por rápido recambio óseo inducido por una PTH sérica elevada y la mineralización anormal. Por el contrario, las enfermedades de bajo recambio óseo están causadas por la supresión de PTH o por la presencia de aluminio en el lugar de la mineralización ósea.

Además, los pacientes con ERC tienen una incidencia mucho más alta de morbilidad y mortalidad cardiovascular que la población general. En los últimos 10 años, varios estudios han demostrado que la calcificación vascular es una causa importante de enfermedad cardiovascular en la población en diálisis. En pacientes con ERC, los altos niveles de calcio plasmático, fósforo sérico y PTH desempeñan

un papel crítico en la patogénesis de los eventos cardiovasculares. Los pacientes desarrollan calcificación extensa de la media, lo que provoca aumento de la rigidez arterial y la alta morbilidad y mortalidad por eventos cardiovasculares. Una variedad de factores de riesgo están asociados con calcificación vascular en pacientes sometidos a diálisis, incluyendo el tiempo en diálisis, toxinas urémicas, historia de diabetes e inflamación, pero las anomalías del metabolismo mineral óseo también pueden jugar un papel crítico. Niveles elevados de fósforo y PTH contribuyen claramente a la calcificación vascular²⁸.

Tratamiento.

Con los nuevos conocimientos en cuanto a la patogenia del HPTS posiblemente se mejorara el tratamiento de esta enfermedad en pacientes con ERC. El tratamiento actual de del HPTS en pacientes con ERC consiste en quelantes de fósforo libres de calcio y aluminio, activadores del receptor de la vitamina D y calcimiméticos. Sin embargo, los quelantes de fósforo basados en calcio y aluminio y el calcitriol son herramientas terapéuticas que no están exentos de complicaciones, incluyendo el incremento del riesgo de calcificación cardiovascular en pacientes con ERC.

Activadores del receptor de vitamina D

En la ERC, la activación de los receptores de vitamina D (RVD) a nivel de la paratiroides son un paso importante en el control de la síntesis y secreción de PTH, así como para la proliferación de células paratiroideas. De hecho en el HPTS hay una reducción en la expresión de RVD como una consecuencia directa de una regulación a la baja y niveles bajos de vitamina D circulante. La activación del RVD puede suprimir la secreción de PTH independientemente de los niveles de calcio sérico. El descubrimiento de la 1α 25 - dihidroxivitamina D₃ (calcitriol) marcó el comienzo de una nueva era en el tratamiento del HPTS en pacientes en diálisis a causa de su unión potente y selectivo a la RVD en comparación con su precursor 25 (OH) D. A raíz de esta primera generación, una segunda generación

de análogos de la vitamina D, en la que se removió el grupo hidroxilo de la posición 25 se investigó; estos agentes incluidos la 1α hidroxivitamina D3 (alfacalcidol) y 1α -hidroxivitamina D2 (doxercalciferol). Estos análogos de vitamina D se consideran pro-hormonas, ya que requieren 25-hidroxilación en el hígado para convertirse en su forma activa. La tercera generación de análogos de vitamina D es representada principalmente por el 19-nor- $1,25$ -dihidroxivitamina D2 (paricalcitol) y 22-oxacalcitriol (maxicalcitol), los cuales tienen menores efectos calcémicos y fosfatemicos en relación con calcitriol. Todos estos compuestos son de interés con respecto al tratamiento seguro del HPTS en términos de reducción del número de episodios de hipercalcemia.

Quelantes de fosforo.

Los quelantes de fosforo son una herramienta fundamental en el control de la ingesta de fosfato y del HPTS, pero se ha vuelto cada vez más difícil determinar la mejor manera de utilizar este tipo de medicamentos. Esto se debe a una creciente gama de compuestos con costos muy diferentes y la evidencia en cuanto a su eficacia clínica y los efectos adversos.

El control de la sobrecarga de fosfato es fundamental en la prevención y el tratamiento de HPTS, el fosforo sérico es el parámetro objetivo más obvio. Evitar los niveles elevados de fosforo en suero se considera beneficioso, pero no se ha demostrado que el mantenimiento de un nivel de fosforo sérico normal sea suficiente para evitar el desarrollo de HPTS y / o calcificaciones vasculares, como se ha demostrado que un balance positivo de fosforo podría contribuir al desarrollo de tales complicaciones. Estudios han sugerido que los pacientes con niveles bajos de calcio pueden recibir quelantes de fósforo basados en calcio con poco riesgo, mientras que los pacientes con niveles bajos de PTH y niveles altos de calcio deben recibir quelantes de fosforo no cálcicos como sevelamer.³⁰

Carbonato de lantano

El carbonato de lantano es un catión metálico que difiere notablemente del aluminio en el ámbito clínico debido a que su excreción no depende de los riñones, sino más bien se lleva a cabo a través del hígado. De hecho, no hay gran aumento en los depósitos de lantano en los pacientes en fase terminal de ERC en comparación con los sujetos sin insuficiencia renal. En comparación con placebo, el carbonato de lantano redujo significativamente el fosforo sérico y los niveles de PTH, con una incidencia similar de eventos adversos. La menor carga de tabletas es una ventaja de este medicamento, especialmente en los pacientes transgresores de la dieta.

Sevelamer

El clorhidrato de sevelamer es un quelante de fosforo no cálcico. Es una amina cuaternaria resina intercambiadora de aniones que se une a los iones fosfato y libera protones. Existe evidencia firme de un estudio controlado y prospectivo comparando sevelamer y carbonato de calcio en el que la eficacia de sevelamer de disminuir el fosforo sérico se asocia con menor calcificación coronaria y aórtica. Los datos son algo difíciles de interpretar de manera mecánica porque sevelamer también disminuye los niveles de colesterol. La principal limitación de este fármaco es el alto número de tabletas necesarias para lograr un buen control de los niveles de fosforo y al igual que el carbonato de lantano, sevelamer comparte el problema de un coste sustancialmente mayor en comparación con los quelantes basados en calcio.

Hiperparatiroidismo secundario y otros marcadores predictivos en ERC en hemodiálisis.

Los pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) tienen tasas de mortalidad superiores incluso a las observadas en la mayoría de pacientes con tumores malignos. Estudios observacionales han relacionado los cambios metabólicos con la mayor morbilidad y mortalidad en pacientes en diálisis, pero pocos son los

ensayos clínicos que se han realizado para demostrar una relación causal entre estos marcadores de riesgo y los resultados adversos.

Estudios observacionales en pacientes en diálisis han vinculado la hiperfosfatemia, el producto calcio fosforo y al HPTS con una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular. El mecanismo o los mecanismos responsable de estos resultados adversos podrían los efectos de calcificación inducidos por el fosforo, o los efectos deletéreos de HPTS, que en sí mismo es capaz de inducir cambios cardiovasculares, metabólicos, hematológicos e inmunológicos.¹

Niveles bajos de hemoglobina se han asociado con resultados adversos en hemodiálisis múltiples estudios observacionales. En estudios clínicos, el aumento moderado de la concentración de hemoglobina se asocia con mejoría de los síntomas de la anemia, mejor calidad de vida y la supervivencia. Varios estudios clínicos recientes han demostrado que los niveles de hemoglobina de más de 13 g/dL en la ERC pueden estar asociado con pobres resultados clínicos. Por lo que se marca el objetivo entre 11 y 12 mg/dl.³¹

Marcadores de nutrición y gasto proteico y en específico niveles bajos de albumina, pre albumina y colesterol se han asociado a una mayor mortalidad en pacientes en hemodiálisis, el mecanismo exacto no esta del todo claro, es probable que sea una combinación de factores responsables, en lugar de un mecanismo etiológico único.³²

La fosfatasa alcalina (FA) es un marcador bioquímico de recambio óseo y se utiliza para el control de la enfermedad ósea asociada con ERC; los niveles séricos de FA se han relacionado con aumento de la mortalidad por cualquier causa en los pacientes con hemodiálisis, existen pocos estudios que correlacionen los niveles de FA con HPTS.³³

Otros marcadores predictivos en ERC terminal que se relacionan con aumento en la mortalidad son potasio sérico, bicarbonato sérico, control glucémico, marcadores de inflamación (PCR, IL 6, FNT- α).³⁴

OBJETIVO PRINCIPAL

1. Evaluar la prevalencia del Hiperparatiroidismo Secundario en los pacientes de Hemodiálisis del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Evaluar las características demográficas de los pacientes en hemodiálisis crónica, en cuanto a edad, sexo, tiempo en hemodiálisis y causa de la insuficiencia renal.
2. Evaluar la prevalencia de la enfermedad ósea adinámica en los pacientes de hemodiálisis del Hospital Central Norte
3. Determinar la correlación entre niveles de PTH y otros marcadores pronósticos en enfermedad renal avanzada como son
 - Hemoglobina
 - Fosforo sérico
 - Producto calcio por fosforo
 - Fosfatasa alcalina
 - Albumina sérica

HIPOTESIS DE INVESTIGACION

La prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en los pacientes de hemodiálisis del Hospital Central norte es menor a la reportada en la literatura.

HIPOTESIS NULA

La prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en los pacientes de hemodiálisis del Hospital Central norte no es menor a la reportada en la literatura.

HIPOTESIS ALTERNA

La prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en los pacientes de hemodiálisis del Hospital Central norte es igual a la reportada en la literatura.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO.

Es un estudio descriptivo, observacional, transversal.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Todos los pacientes mayores de 18 años de edad que se encuentren en hemodiálisis crónica del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos y que no tengan criterios de exclusión.

El estudio se realizara durante 5 meses, comenzando desde el mes de marzo del 2010 hasta julio del mismo año.

Se revisaran reportes de laboratorio de marzo de 2010 de cada paciente de niveles de Parathormona intacta (PTH-i), así como de hemoglobina, calcio, fosforo y albumina de todos los pacientes que no tengan criterios de exclusión. Con respecto a estos valores se determinará la incidencia de hiperparatiroidismo secundario, según los criterios de las guías K-Doqui 2003 para metabolismo óseo y mineral.

Se revisaran todos los expedientes electrónicos de los pacientes con la finalidad de buscar antecedentes recientes (no más de dos meses) de hemorragia digestiva, fracturas, diagnóstico de cáncer o sepsis.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se trata de un estudio para medición de prevalencia del cual no existen estudios previos en el hospital para tener algún tipo de referencia o realizar algún tipo de comparación, por lo cual se tomaran a todos los pacientes mayores de 18 años, que se encuentren en el programa de hemodiálisis del Hospital Central Norte y que cumplan con los criterios de selección.

RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS

Humanos. Médico Residente y personal de enfermería y laboratorio para la toma de muestras y el procesamiento.

Materiales. Expedientes electrónicos y computadora, hojas de captura de datos.

Financieros: No requeridos

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

Se incluirán a todos los pacientes en hemodiálisis del Hospital Central Norte:

- mayores de 18 años
- Con estancia en el programa de más de 2 meses
- Que tengan en su registro niveles de PTH intacta y el resto de marcadores de laboratorio

Criterios de exclusión

Pacientes que hayan cursado en el momento de toma de la muestra o 2 meses previos con alguno de los siguientes padecimientos:

- Sepsis
- Síndrome de disfunción orgánica múltiple
- Fracturas
- Hemorragia a cualquier nivel o transfusión sanguínea.

Criterios de eliminación

Pacientes que al momento de recabar la información no cuenten en el expediente con al menos un reporte de niveles séricos de paratohormona.

DEFINICION DE LAS VARIABLES

Las variables que se medirán son cuantitativas y cualitativas numéricas. Para este estudio las variables son:

1. Edad: años cumplidos referidos por los pacientes
2. Sexo: conjunto de individuos del mismo género, escala
 - Masculino
 - Femenino
3. Tiempo en hemodiálisis: meses que el paciente se encuentre llevando el tratamiento de hemodiálisis
4. Hiperparatiroidismo secundario: hiperfunción de las glándulas paratiroides secundaria a hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal crónica, escala:
 - moderado: PTH entre 300 y 800 pg/ml
 - Severo: PTH de más de 800 pg/ml
5. Enfermedad ósea adinámica: marcada reducción del remodelado óseo, definida por niveles séricos de PTH menores de 100 pg/ml

6. Hemoglobina: heteroproteína de la sangre, de peso molecular 64.000 (64 kD), que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos. Escala: mg/dl
7. Albumina sérica: es un examen que mide la cantidad de albumina en la sangre, la albumina es una proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre
8. Fosforo sérico: Es un examen que mide la cantidad de fosfato en la sangre
9. Producto calcio por fosforo: es el producto del calcio sérico corregido por el fosforo sérico, escala mg^2/dL^2
10. Fosfatasa alcalina: La fosfatasa alcalina (ALP) es una enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas. Escala mg/dl

METODOLOGIA

El trabajo se llevara a acabo posterior a la aprobación del protocolo por un comité local de ética e investigación del hospital.

CONSIDERACIONES ETICAS

Es bien reconocido que la investigación es considerada como sin riesgo de acuerdo con el artículo 17 del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud. Solo es necesaria la aprobación del comité de ética e investigación del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos para la realización de este.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	ABRIL 2010	MAYO 2010	JUNIO 2010	JULIO 2010	AGOSTO 2010
Planteamiento del problema					
Recopilación e información bibliográfica					
Desarrollo de la investigación					
Recolección de datos					
Concentrado de información					
Análisis de resultados					
Conclusiones					
Presentación del trabajo					

ANALISIS ESTADISTICO

Para describir la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en la población se usaron medidas de tendencia central. Para la correlación de las cifras de PTH con cada uno de los otros marcadores se utilizo r de Pesaron (rP) como índice de correlación.

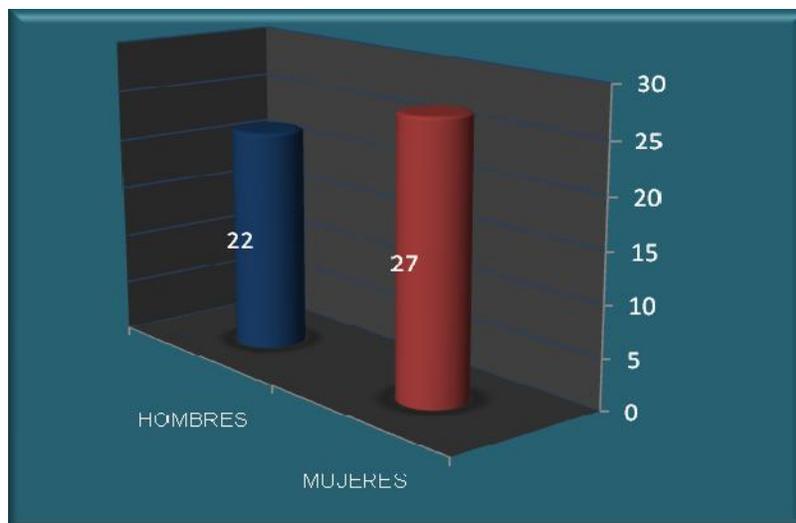
CAPTACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS DATOS

Los datos a analizar se obtuvieron del expediente electrónico de cada paciente y de las hojas de registro de enfermería de las sesiones de diálisis correspondientes a la primera semana de marzo de 2010. La información fue codificada en la hoja de captura de datos (anexo 1) una hoja de calculo del programa excel, se ordenó, clasificó y agrupo conforme criterios pertinentes del estudio realizando así la base de datos.

Para la elaboración de cuadros y gráficos de los resultados se utilizaron las hojas de cálculo de los programas de Microsoft, Word, y Microsoft Excel 2007.

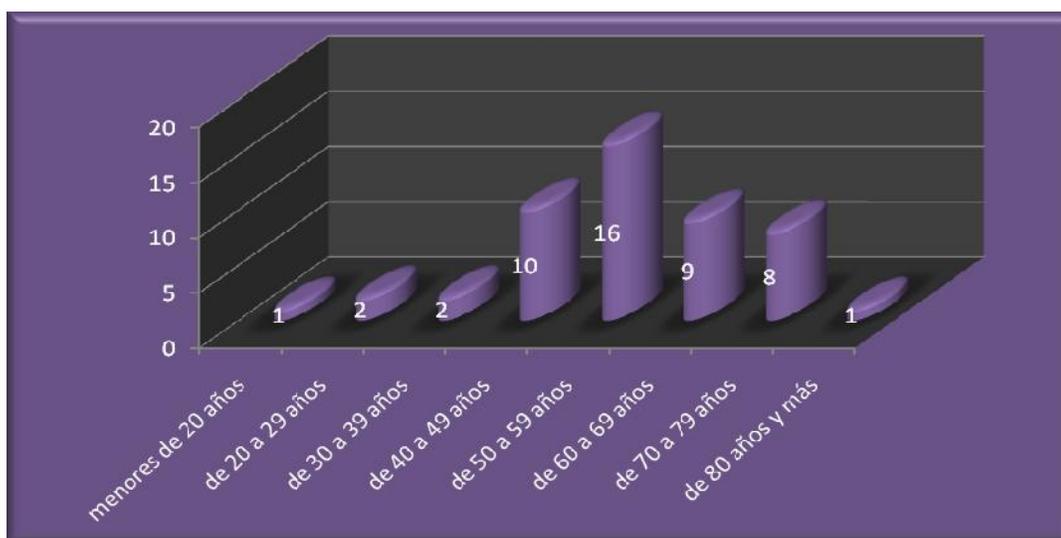
RESULTADOS

Después de la revisión de expedientes, se incluyeron un total de 49 pacientes, 22 hombres y 27 mujeres. Grafica 1.



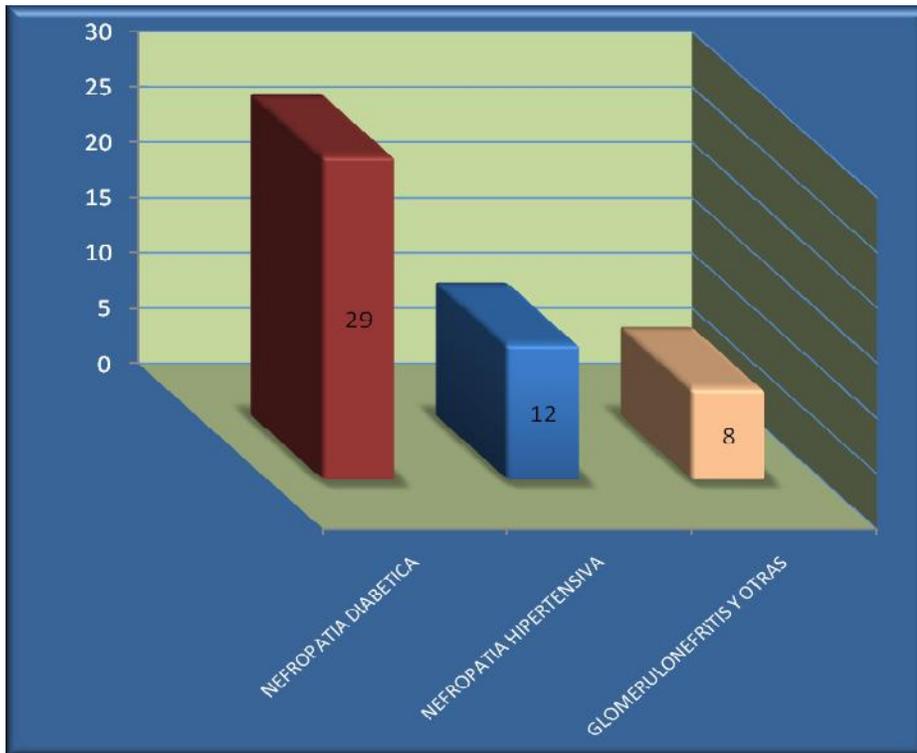
GRAFICA 1. DISTRIBUCION POR SEXO

Promediando una edad de 56 años (19 a 86 años), con la siguiente distribución por grupos etarios, menores de 20 años el 2% (1), de 20 a 29 años el 4% (2), de 30 a 39 años el 4% (2), de 40 a 49 años el 20.4% (10), de 50 a 59 años 32.6% (16), de 60 a 69 años 18.3% (9), de 70 a 79 años el 16.3 %y mas de 80 años el 2% (1). Grafica2.



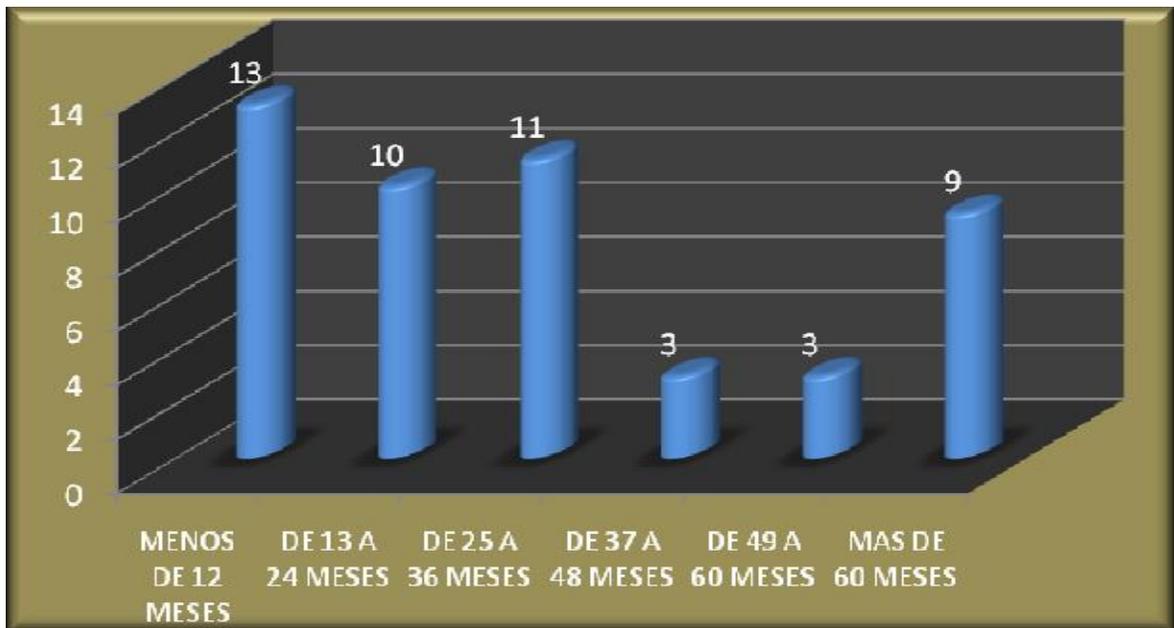
GRAFICA 2. DISTRIBUCION POR GRUPOS ETARIOS

En cuanto a las causas que llevaron a los pacientes a la fase terminal de la falla renal, se encontró que en el 59% (29) fue secundaria a nefropatía diabética, en un 24.5% (12) fue debido a nefropatía hipertensiva exclusivamente y en un 16 % (8) secundaria a otras causas en las que se engloban uropatía obstructiva, glomerulonefritis no especificadas, malformaciones congénitas, etc. Grafica 3.



GRAFICA 3. CAUSAS DE IRCT

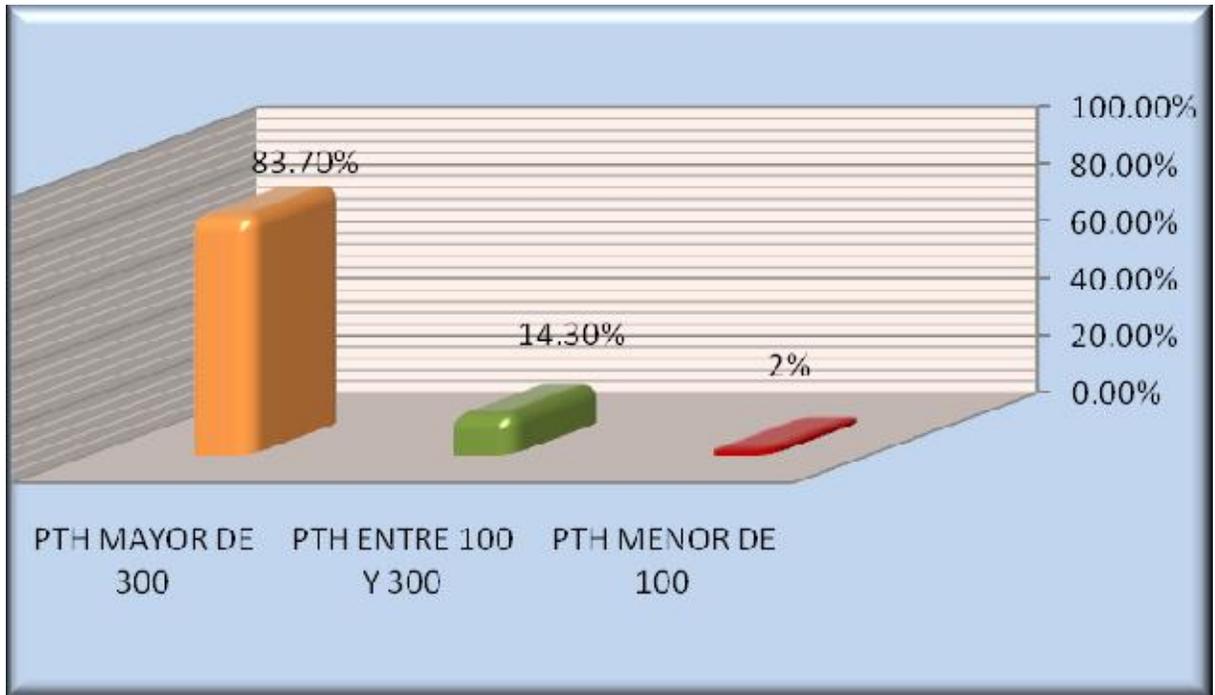
Con respecto al tiempo de estar recibiendo el tratamiento con hemodiálisis el promedio fue de 40.6 meses con un rango entre 4 a 180 meses, con la siguiente distribución. Grafica 4.



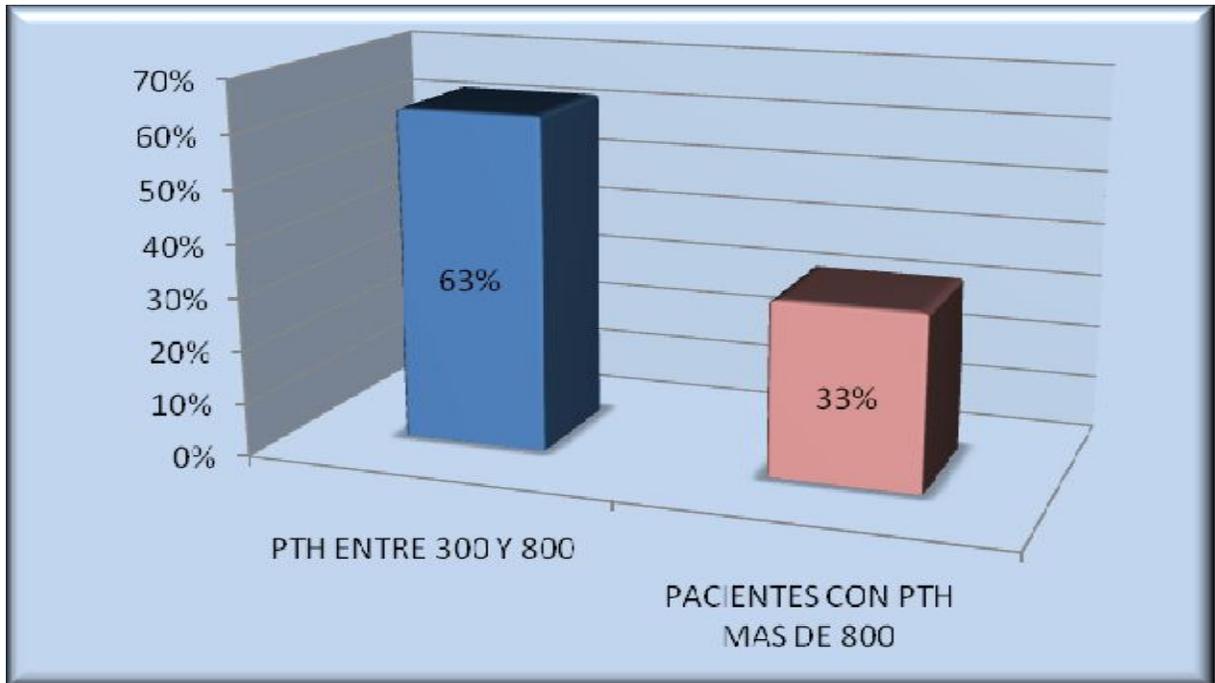
GRAFICA 4. TIEMPO EN HEMODIALISIS

En cuanto a lo niveles séricos de paratohormona intacta (PTH_i) de los 49 pacientes estudiados se encontró una media de 745.9 pg/ml (47 a 5820 pg/dl); se encontró que un total de 7 pacientes (14.3%) tienen PTH_i entre 100 y 300 pg/ml, 41 pacientes (83.7%) tienen una PTH_i mayor de 300 pg/ml y solo 1 paciente (2%) tiene PTH_i menor de 100 pg/ml. Grafica 5.

Ahora bien del total de pacientes que tuvieron PTH_i mayor de 300 pg/dl (41 pacientes) encontramos que 15 de ellos (33%) tiene PTH_i mayor de 800 pg/dl. Grafica 6.

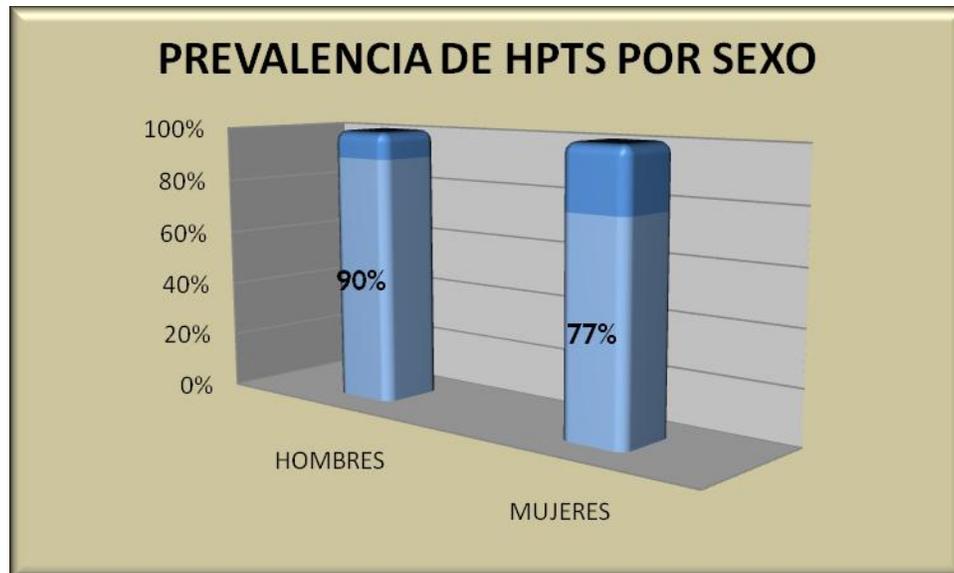


GRAFICA 5. NIVELES DE PTHi EN pg/ml



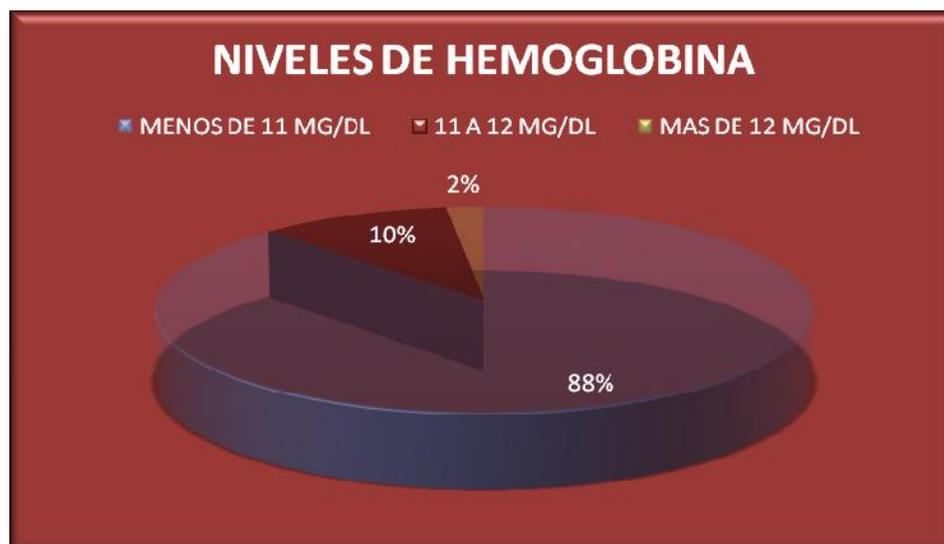
GRAFICA 6. PACIENTES CON PTHi MAYOR DE 300 pg/ml

Un total de 20 pacientes del sexo masculino presento niveles de PTHi mayor de 300 pg/ml y 21 pacientes del sexo femenino. Grafica 7.



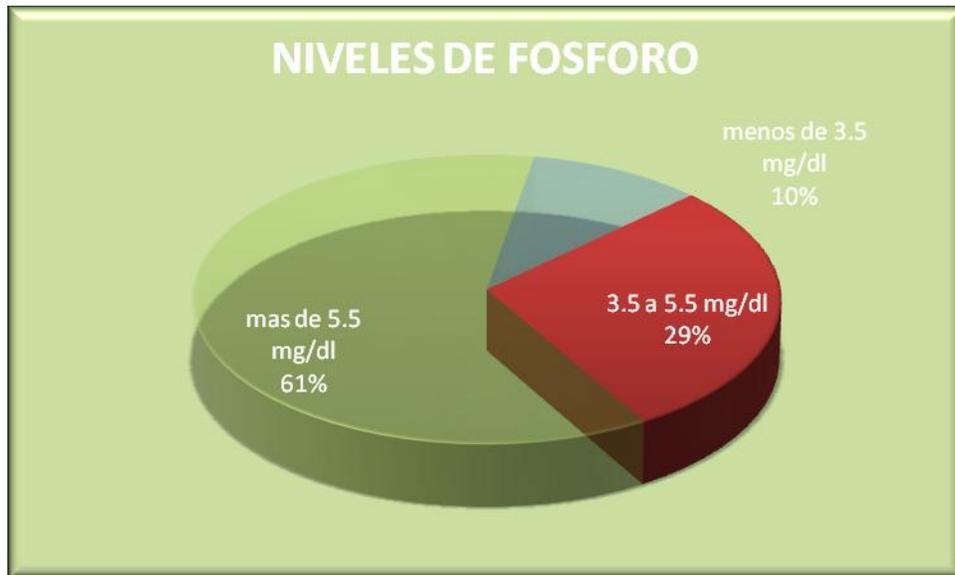
Dentro del resto de biomarcadores como son hemoglobina, niveles fosforo y producto calcio fosforo se encontró lo siguiente:

Las cifras de hemoglobina de nuestros pacientes se ubicaron en un rango de 6 a 12.4 mg/dl, con una media de 9.4 mg/dl; 10.2% tenían hemoglobina entre 11 y 12 mg/dl. Grafica 8.



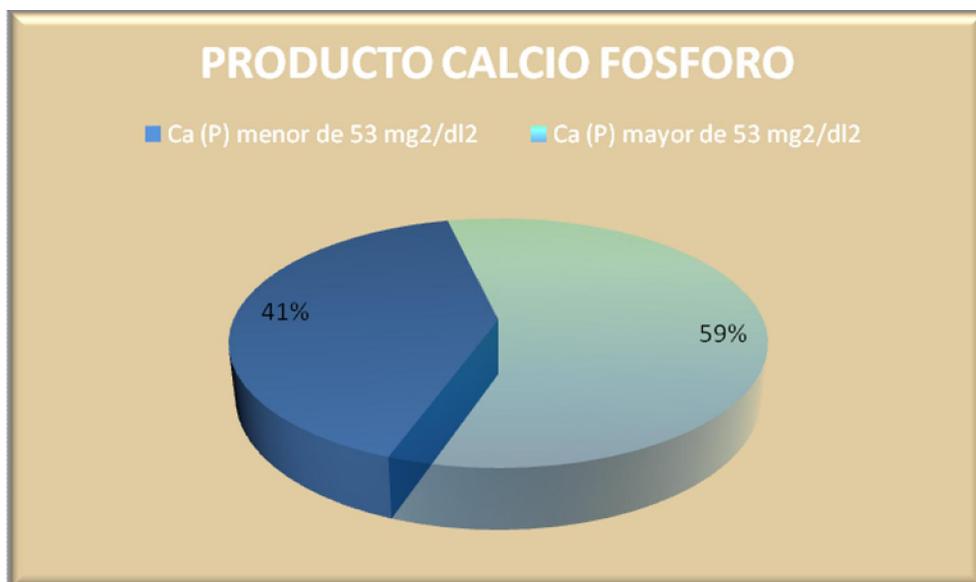
GRAFICA 8

Los niveles de fosforo tuvieron una media de 6.3 mg/dl, un rango entre 2.1 y 12.5 mg/dl, el 29% de los pacientes (14) tuvieron un fosforo sérico entre 3.5 y 5.5 mg/dl. Grafica 9.



GRAFICA 9

El 41% de los pacientes obtuvo un producto calcio fósforo menor de 53 mg²/dl², la media en este punto fue de 55 mg²/dl². Grafica 10.

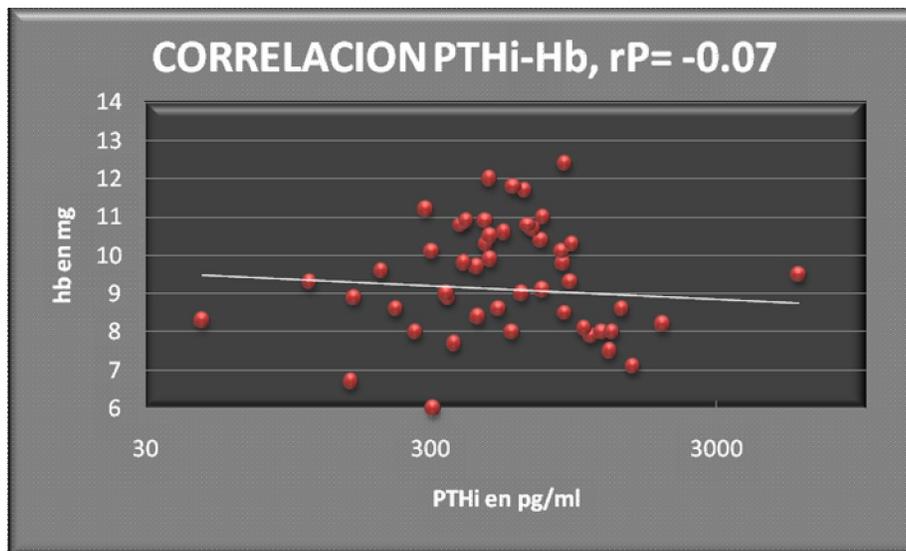


GRAFICA 10

En cuanto a la correlación de los niveles de PTHi con otros biomarcadores de daños renal, se presentan los resultados del índice de correlación según r de Pearson (rP) con cada uno de ellos.

Hemoglobina

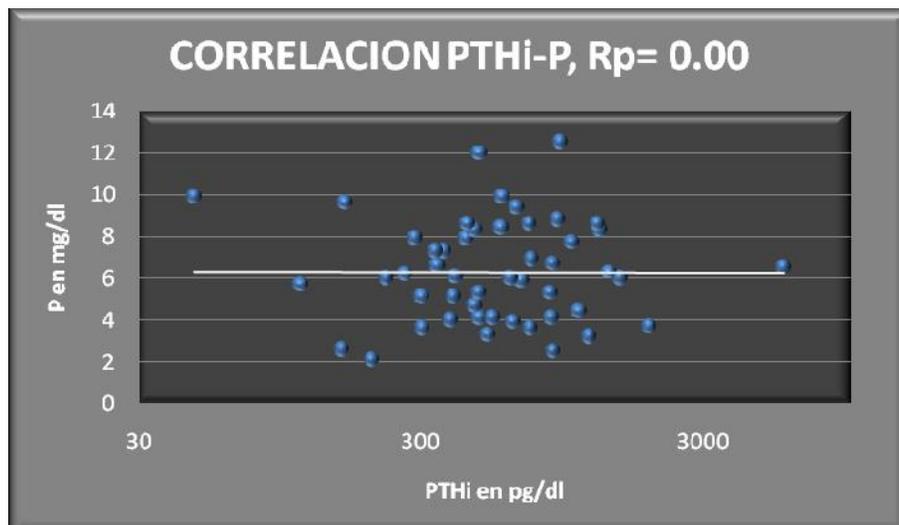
El coeficiente de correlación para los niveles de PTHi y Hemoglobina según rP fue de -0.07, Grafica 11.



GRAFICA 11

Fósforo

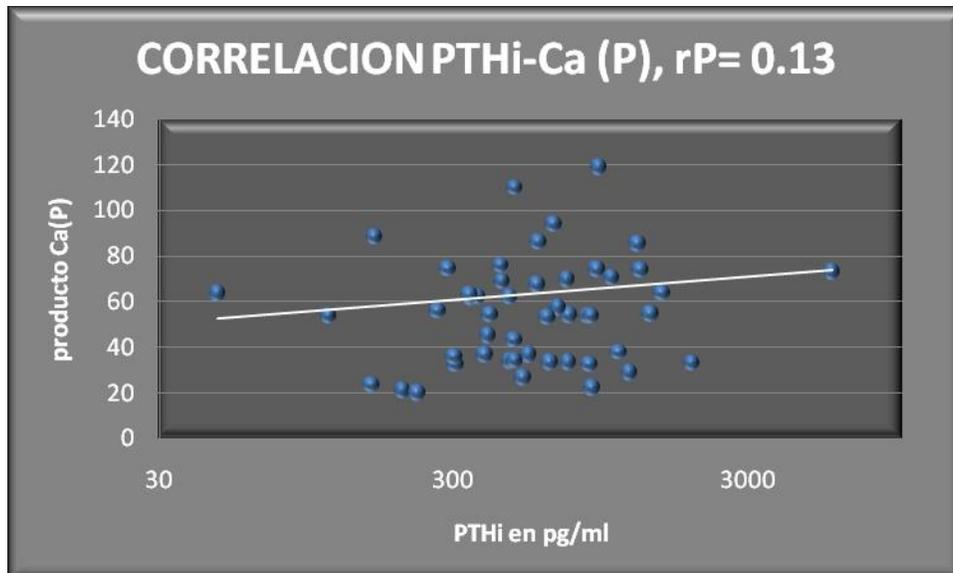
El coeficiente de correlación para los niveles de PTHi y fósforo (P) según rP fue de 0.00, Grafica 12.



GRAFICA 12

Producto calcio-fósforo.

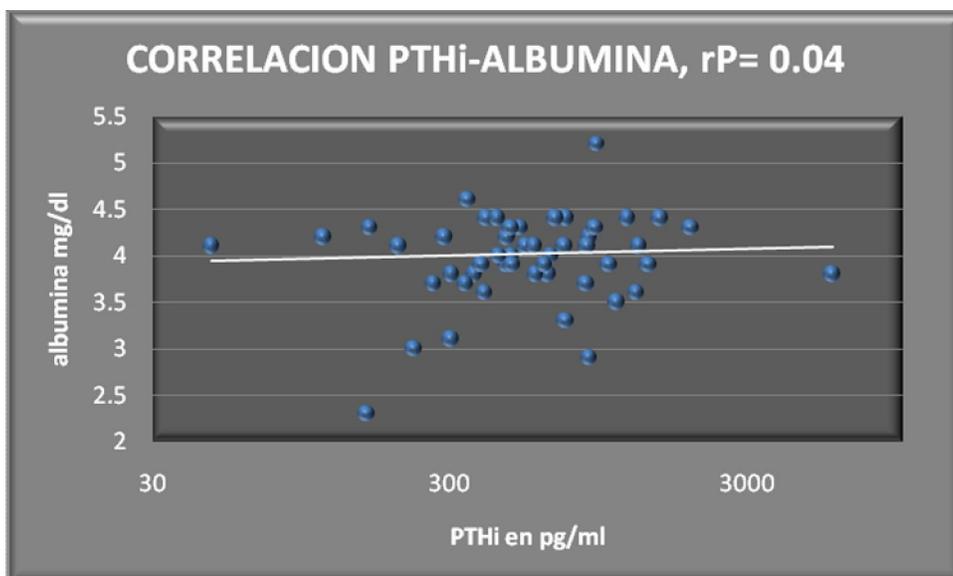
El coeficiente de correlación para los niveles de PTHi y producto Calcio-Fósforo según rP fue de 0.13, Grafica 13.



GRAFICA 13

Albumina

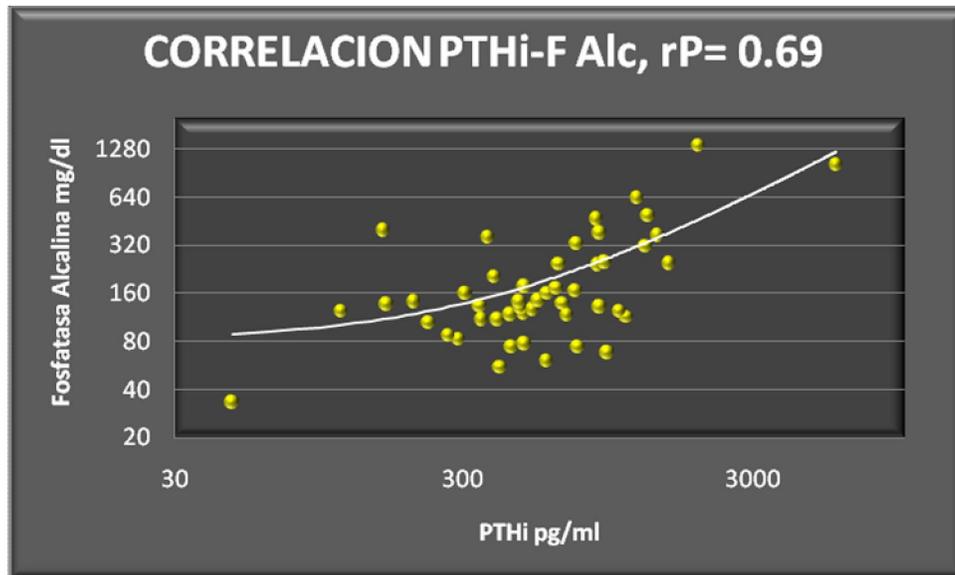
El coeficiente de correlación para los niveles de PTHi y albumina según rP fue de 0.04, Grafica 14.



GRAFICA 14

Fosfatasa alcalina

El coeficiente de correlación para los niveles de PTHi y Fosfatasa alcalina según rP fue de 0.69, Grafica 15.



GRAFICA 15

DISCUSION

Aplicando los criterios de las guías K/DOQUI 2003 para metabolismo óseo y mineral, en nuestra población de hemodiálisis tenemos una prevalencia de hiperparatiroidismo secundario de más del 83%, que contrasta con el 17 y 25% reportado en la literatura, resultado que invalida nuestra hipótesis de investigación y confirma la hipótesis alterna.

Encontramos en nuestro estudio que solo un 2% de la población estudiada cumple los criterios para estar en riesgo de enfermedad ósea adinámica (PTHi menor de 100 pg/ml) a diferencia de lo reportado en otras series hasta en un 30%.

De los pacientes con hiperparatiroidismo secundario identificados, el 33% (15 pacientes) se encuentran con niveles de PTHi superiores a 800 pg/ml, lo que en las guías clínicas se sugiere como indicación de paratiroidectomía y que en la literatura revisada se denomina **hiperparatiroidismo secundario severo** aunque no encontramos en la literatura reportes en cuanto a su prevalencia.

La prevalencia de HPTS por sexo fue mayor en la población masculina con un 90% en este grupo comparado con un 77% en la población femenina, en este sentido no hay reportes en la literatura.

En cuanto a niveles de hemoglobina, en nuestra población solo un 10% cumple con el rango objetivo de hemoglobina según las recomendaciones de las guías K/DOQUI para el manejo de la anemia. Tratándose de niveles de fósforo y producto calcio fósforo, un 29 y 41% de la población respectivamente se encuentra en rangos objetivos según las guías >K/DOQUI de metabolismo óseo y mineral.

Al aplicar r de Pearson para obtener el índice de correlación de cifras de PTH con los otros biomarcadores encontramos que el rP estuvo cercano al 0, al correlacionarlo con hemoglobina, fosforo, producto calcio fosforo y albumina, lo que indica que no existe correlación entre estos biomarcadores, aunque en la literatura se menciona a cada uno de ellos como índice predictivo de mortalidad, no encontramos estudios de asociación y correlación entre ellos.

A diferencia de los otros marcadores los niveles de fosfatasa alcalina, al igual que como se menciona en la literatura correlacionaron de forma positiva con niveles de PTHi, en nuestro estudio alcanzó un rP de casi 0.7

CONCLUSIONES

La prevalencia de hipoparatiroidismo secundario en pacientes de hemodiálisis de nuestra unidad es elevada, triplicando la cifra de prevalencia reportada en otros estudios, a pesar de que se cuenta con diversas opciones de tratamiento en este sentido. Lo anterior probablemente secundario a que el manejo de las alteraciones de metabolismo óseo mineral inicia en fases avanzadas de la ERC, y que la hiperplasia de las glándulas paratiroides las vuelve autónomas y rebeldes a cualquier tipo de tratamiento farmacológico; lo que se refleja en la también alta prevalencia de HPTS severo entre nuestros pacientes, cifra que alcanza un 30%, es decir 1 de cada 3 pacientes con HPTS de hemodiálisis tiene indicación de paratiroidectomía, procedimiento que no se ha realizado en ningún paciente de la población estudiada.

El porcentaje de pacientes con HPTS casi cuadra perfecto con el porcentaje de pacientes que no cumple el objetivo de cifras de hemoglobina; al saber que el HPTS ocasiona fibrosis quística de la médula y que por este mecanismo perpetua la anemia e incluso provoca resistencia a eritropoyetina es fácil pensar que existe una correlación entre estos marcadores, sin embargo no se demostró correlación directa entre ellos en este estudio.

El HPTS es un factor de riesgo independiente, y correlaciona con los niveles de fosfatasa alcalina, esto toma gran importancia ya que en nuestra unidad contamos con determinación de fosfatasa alcalina como un estudio de rutina y que facilita el seguimiento de estos pacientes, sin embargo la fosfatasa alcalina no se marca como parámetro de seguimiento en las guías de metabolismo óseo mineral de la K/DOQI.

Con nuestro estudio se sienta una base importante al describir la situación actual e impacto del metabolismo mineral de los pacientes en hemodiálisis, a partir de los resultados vertidos por nuestro trabajo se pueden iniciar cambios en el manejo

farmacológico con las opciones que contamos en la unidad como son vitamina D, quelantes de fosforo basados en calcio y quelantes de fosforo no cálcicos como el recientemente introducido clorhidrato de sevelamer que han demostrado disminución de los niveles de PTH e incluso pensar en incorporar alternativas de tratamiento como son activadores del receptor de vitamina D como es el paricalcitol.

El presente trabajo abre la oportunidad para estudios prospectivos para comparar éxito de tratamientos farmacológicos o quirúrgicos y también en el futuro evaluar si los niveles de PTH son un biomarcador de mortalidad en nuestra población como se menciona en la literatura universal.

Microsoft Excel - TABLA DE ANALISIS																											
	B	C	D	E	G	H	I	Q	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AL	AM	AN	AO	AP	AQ	AR	AS	AT	AV
1	TABLA DE ANALISIS																										
2	TABLA DE ANALISIS																										
3	PREHEMODIALISIS										POSTHEMODIALISIS										METABOLISMO MINERAL E HIPERPARATIROIDISMO						
4	PACIENTE	FICHA	EDAD	SEXO	DM2	HA	DIS	HB	FECHA	BUN	URE	CREA	BUN	URE	CREA	PESO PRE	PESO P	FECHA	NA	K	Alb	Ca	CaC	P	Ca X P	FA	PTH PG/ML
5	1	325621-05	75	MASC	SI	SI	NO	8.3	05.03.10	89	192	13	44	95	6.8	76	74.65	05.03.10	145	5.2	4.1	6.4	6.4	9.9	63	33	47.5
6	2	684948-04	44	FEM	NO	SI	NO	8.6	05.03.10	24	115	10.9	13.5	29	3.1	51.5	49.3	05.03.10	136	4.9	4.3	8	8	3.3	26	127	519
7	3	200465-00	63	FEM	SI	SI	SI	12	05.03.10	75	161	9.5	18	39	3	55.95	53.8	05.03.10	141	4.8	4.2	8.8	8	2.5	20	382	885
8	4	478926-18	19	FEM	NO	NO	NO	8	05.03.10	49	105	9.4	17	36	3.4	39.5	37.35	05.03.10	144	4.6	4.4	9	8	3.2	26	636	1191
9	5	222412-00	49	MASC	NO	SI	SI	10	05.03.10	79	169	12.8	31	67	5.6	76.6	72.9	05.03.10	149	5.6	4.2	7.2	8	4.7	38	131	468
10	6	082656-00	55	MASC	SI	NO		8.1	05.03.10	89	192	11.3	35	75	4.9	74.45	72.75	04.03.10	140	5.7	3.9	9.1	8	7.7	62	123	1034
11	7	154791-00	71	FEM	SI	NO	NO	9.3	04.03.10	43	93	6.3	13	28	2.4	50.85	49.2	04.03.10	143	6.6	4.2	9.4	8	5.7	46	123	113
12	8	149518-08	57	FEM	SI	SI	NO	8	04.03.10	66	145	8.3	31	68	4.2	53.8	52.9	04.03.10	143	6.6	3.7	8.8	8	6.2	50	87	265
13	9	174555-00	75	FEM	SI	SI	SI	9.9	05.03.10	61	131	5.3	25	54	2.4	49.85	49.3	05.03.10	143	4.6	4	8.3	8	4.1	33	77	485
14	10	348435-00	66	FEM	SI	HA	NO	12	04.03.10	79	170	10.2	26	57	4.2	66.15	64.5	04.03.10	136	3.9	3.8	8.4	8	3.9	31	243	640
15	11	914731-00	54	MASC	SI	SI	SI	12	22.06.10	51	111	12.2	18	39	5	64.75	62.3	22.06.10	131	5.4	4.3	8.1	8	5.3	42	119	483
16	12	201551-13	22	MASC	NO	HA	NO	10	04.03.10	87	186	18.9	43	92	9.3	61.4	60.3	04.03.10	142	7.2	5.2	9.5	8	12.5	100	68	939
17	13	070613-61	55	MASC	SI	SI	SI	11	04.03.10	70	150	13.4	29	63	6.8	78.05	74.15	04.03.10	142	4.3	4.4	8.9	8	6.1	49	55	400
18	14	153958-00	66	MASC	SI	SI	NO	7.7	04.03.10	55	119	9.8	14	31	3.3	66	64.5	04.03.10	142	4.1	3.8	8.4	8	7.3	58	360	363
19	15	222638-00	68	FEM	SI	SI	NO	9.7	05.03.10	87	188	13.5	37	80	6.5	86.45	84.3	05.03.10	149	6.4	4.4	9.6	8	7.9	63	118	435
20	16	506423-00	59	FEM	SI	NO	NO	7.9	04.03.10	72	155	3.9	25	54	1.6	82.6	80.4	04.03.10	137	5.1	3.5	8.3	8	4.4	35	114	1095
21	17	106446-00	53	MASC	SI	SI	NO	11	04.03.10	75	162	10.1	26	56	4.5	67.1	64.75	04.03.10	138	6.6	3.9	7.4	8	8.3	66	142	466
22	18	473660-00	54	FEM	NO	SI	NO	8.6	04.03.10	91	194	16.1	25	54	5.8	57.05	55	04.03.10	138	5	3.9	8.6	8	6.3	50	368	1401
23	19	631858-08	45	FEM	NO	SI	NO	11	06.03.10	102	218	10.2	25	54	3.2	57.95	54.95	06.03.10	140	6.2	4	10	8	9.4	75	138	657
24	20	222885-00	50	MASC	NO	SI	SI	11	05.03.10	39	84	6.7	15	32	1.13	58.4	58.35	05.03.10	149	4.8	4.1	8.9	8	4.1	33	144	542
25	21	118616-05	86	MASC	NO	SI	NO	9.1	05.03.10	71	153	8.5	25	55	3.6	56.5	52.1	05.03.10	144	5.3	3.3	8.8	8	3.6	29	328	737
26	22	228442-00	74	MASC	SI	SI	NO	12	05.03.10	119	255	11	46	99	4.5	69	67.05	05.03.10	141	5.3	3.8	8.6	8	9.9	79	159	584
27	23	373551-08	57	MASC	NO	SI	NO	8.9	05.03.10	58	124	9.5	22	48	4.1	63.7	61.9	05.03.10	147	5.8	4.6	9.3	8	6.6	53	109	945
28	24	204954-6	49	MASC	NO	SI	NO	9.3	04.03.10	83	177	14.7	23	50	5.6	54.7	52	04.03.10	141	5.7	4.3	8.4	8	8.8	70	251	323
29	25	085715-00	57	MASC	SI	NO	NO	9	05.03.10	41	88	7.3	25	53	5.2	54.6	61.3	05.03.10	143	5.3	3.9	8.8	8	6	48	172	625
30	26	043817-00	77	MASC	NO	SI	NO	9	05.03.10	66	143	9.7	29	62	4.8	80.4	78.1	05.03.10	143	4.5	3.7	8.4	8	7.3	58	133	340
31	27	60348-08	61	FEM	SI	SI	NO	9.5	04.03.10	47	101	4.8	15.5	33	1.8	55.9	55.5	05.03.10	138	3.9	3.8	11.1	8	6.5	52	1026	5820
32	28	83637-00	68	MASC	SI	SI	NO	6.7	05.03.10	47	101	6.4	16	35	2.4	60.85	59.75	05.03.10	132	3.9	2.3	8	8	2.6	21	395	158
33	29	213277-11	34	MASC	NO	SI	NO	7.5	05.03.10	52	112	10.4	23	49	4.7	69	65.95	05.03.10	142	4.4	3.6	9.7	8	8.6	69	314	1273
34	30	489429-00	46	FEM	SI	NO	SI	8.6	04.03.10	43	93	3	14	31	1.8	84.5	83.1	04.03.10	134	5.4	3	2.8	8	6	48	105	227
35	31	246448-00	43	FEM	SI	SI	SI	8	05.03.10	85	182	11	30	65	4.4	67.2	63.9	04.03.10	139	6.5	4.1	8.9	8	8.3	66	491	1299
36	32	698398-00	59	FEM	NO	SI	NO	9.8	05.03.10	70	149	7.6	20	43	2.7	59	56	05.03.10	141	6.2	4.1	7.9	8	4.1	33	241	872
37	33	244647-1	24	MASC	NO	SI	NO	11	04.03.10	76	164	14.6	41	87	7.6	72.1	70.2	04.03.10	141	4.3	4.4	7.8	8	6.9	55	74	742
38	34	053087-00	74	MASC	NO	SI	NO	7.1	13.04.10	70	150	11	26	56	4.7	57.6	55.15	13.04.10	138	5.1	4.4	10.6	8	6	48	245	1534
39	35	042393-00	75	MASC	SI	SI	NO	9.8	05.03.10	73	156	5.8	28	61	2.6	64.5	62.5	05.03.10	143	4.4	3.6	8.6	8	5.1	41	109	393
40	36	177834-00	59	FEM	NO	NO	SI	11	05.03.10	56	121	10.9	18.9	41	4.2	65.35	63.2	05.03.10	140	5.8	3.9	9.1	8	4	32	202	383
41	37	001982-00	72	FEM	SI	SI	NO	9.6	05.03.10	65	140	5.4	19	41	1.9	70.2	69.2	05.03.10	139	6.5	4.1	10	8	2.1	17	141	203
42	38	235689-00	44	FEM	NO	NO	SI	11	05.03.10	66	142	12.7	18	40	4.2	64.7	62.45	05.03.10	145	4.6	4.4	9.7	8	5.9	47	117	682
43	39	43757-08	68	FEM	SI	SI	SI	8	04.03.10	60	128	9.3	21	45	3.7	90	87.6	04.03.10	139	5.9	4.1	8	8	8.4	67	60.5	579
44	40	241812-00	58	FEM	SI	SI	SI	11	05.03.10	104	222	9.3	42	91	4.4	66.75	64.1	05.03.10	137	8.4	3.9	9.1	8	12	96	176	486
45	41	698244-00	65	FEM	NO	SI	NO	10	04.03.10	22	48	8.3	8.1	17	3.9	72	71	04.03.10	141	4.8	3.1	6.5	8	5.1	41	160	303
46	42	820729-00	56	MASC	SI	SI	NO	10	04.03.10	75	161	15.4	29	63	6.4	59.45	58	04.03.10	144	6.3	4.1	8.1	8	8.6	69	166	730
47	43	874808-00	48	FEM	SI	SI	NO	6	04.03.10	57	122	7.6	18	39	2.8	63.5	60.3	04.03.10	133	5.6	3.8	8.9	8	3.6	29	159	305
48	44	214573-00	59	FEM	NO	SI	SI	11	04.03.10	107	230	14.9	36	77	6	69.55	67.5	04.03.10	139	7.3	4.2	9.4	8	7.9	63	82	288
49	45	100749-08	60	FEM	NO	SI	NO	10	05.03.10	52	113	7.3	11.6	24	2.1	52.7	51.1	05.03.10	141	4.4	3.7	9.9	8	5.3	42	466	863
50	46	397019-00	45	MASC	SI	SI	NO	8.5	04.03.10	48	104	6.3	24	51	3.3	89.5	87.2	04.03.10	143	5.2	2.9	7.4	8	6.7	54	132	884
51	47	077939-00	56	FEM	SI	SI	SI	8.9	05.03.10	49	106	12.1	14	31	3.9	67.8	63.35	05.03.10	137	4.9	4.3	9.2	8	9.6	77	136	162
52	48	226424-12	47	FEM	NO	SI	SI	8.2	05.03.10	48	103	8.3	19	42	3.5	56.25	53.1	05.03.10	146	4.7	4.3	8.9	8	3.7	30	1347	1943
53	49	363923-00	31	FEM	NO	SI	NO	8.4	05.03.10	95	205	16.1	47	102	8.5	84.5	82	05.03.10	143	7.7	4	8	8	8.6	69	74	439

Tabla de concentrado de datos

ANEXOS

BIBLIOGRAFIA

1. Block GA, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 2208–18.
2. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey A: Prevalence of chronic kidney disease in the adult US population: third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis* 41: 1-12, 2003.
3. J. Almirall*, M. Vaqueiro**, et al. Prevalencia de la insuficiencia renal en la población general mayor de 64 años y episodios cardio-vasculares asociados. *NEFROLOGÍA*. Volumen 25. Número 6. 2005.
4. Zhang L, Zhang P, Wang F, et al. Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51:373-384.
5. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1-266.
6. Andrew S. Levey, MD; Josef Coresh, MD, et al. Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine* 2006; 145:247-254.
7. Charra B, Calemard E, Martial R, Chazot CH, Torrat JC, Valet T, Laurent G: Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 41: 1286-1292, 1992.
8. Bostom A, Culleton B. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrology* 1991; 10:891-900.

9. M. Macía y J. F. Navarro. β 2-microglobulina en hemodiálisis: un factor de adecuación. NEFROLOGÍA. Vol. XX. Número 4. 2000.
10. Brenner: Brenner and Rector's The Kidney, 8th ed. Pp 1784- 1807.
11. Annuk M, Soveri I, Zilmer M, Lind L, Hulthe J, Fellstrom B. Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. J Nephrol. 2005; 18:721–726.
12. Enrique Martínez. Tratamiento médico de la IRC. Anales de Cirugía Cardíaca y Vascul ar 2004;10(1):8-76.
13. National Kidney Foundation. K/Doqi Clinical Practice Guidelines for Nutrition In Chronic Renal Failure Vol 35, No 6, Suppl 2, June 2000
14. Avram MM. Management of Comorbidities in Kidney Disease in the 21st Century: Anemia, Bone Disease, Malnutrition and Inflammation. Kidney Int 2003;(Supl 87):S1-S136.
15. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. Am J Kidney Dis 2007 Sep;50(3):471-530.
16. National Kidney Foundation K/DOQI -Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease. AJKD 2003;41(4) (Supl. 3).
17. Goce Spasovski, et al. Phosphate Metabolism in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology to Clinical Management. Seminars in Dialysis—Vol 22, No 4 (July–August) 2009 pp. 357–362.

18. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15: 2208–2218, 2004
19. Menon V, et al. Relationship of phosphorus and calcium-phosphorus product with mortality in CKD. *Am J Kidney Dis* 46:455–463, 2005.
20. Kestenbaum B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16:520–528, 2005.
21. Dhingra R, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 167:879–885, 2007.
22. González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrology*. 2004;24(5):503-10.
23. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 Suppl. 3: 63-200.
24. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006 Jun; 69 (11): 1945-53.
25. Young E, Satayathum S, Pisoni R, et al. Prevalence of values on mineral metabolism being outside the target from the proposed new draft NKF/DOQI and European best practice guidelines in countries of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Survey (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(suppl 4):677.
26. Salim Lim, et al. Secondary Hyperparathyroidism and Calcium Phosphate Control in a Hemodialysis Population. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*. Vol 39, Number 2, April - June 2007

27. Melanie S. Joy, Outcomes of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease and the Direct Costs of Treatment. *Journal of Managed Care Pharmacy*. Vol. 13, No. 5 June 2007.
28. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, et al. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68 (2): 429-36.
29. Henrich, William L. *Dialysis*. 2da edición. Mexico, Mc Graw Hill.
30. Lorenzo Sellares et al. Management of hyperphosphataemia in dialysis patients: role of phosphate binders in the elderly. *Drugs Aging* 2004; 21: 153-65.
31. Collins AJ, Ma JZ, Ebben J. Impact of hematocrit on morbidity and mortality. *Semin. Nephrol.* 2000; 20: 345–9.
32. Beddhu S, Kaysen GA, Yan G et al. Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40: 721–7.
33. Deborah L. Regidor, et al. Serum Alkaline Phosphatase Predicts Mortality among Maintenance Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 19: 2193–2203, 2008.
34. Csaba P Kovesdy, et al. Biomarkers of clinical outcomes in advanced chronic kidney disease. *Nephrology* 2009; 14, 408–415