



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**TITULO  
LA CORRECCIÓN DEL HIPERPARATIROIDISMO  
SECUNDARIO GRAVE  
MEJORA EL ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES EN  
DIÁLISIS CRÓNICA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE NEFROLOGIA**

**P R E S E N T A:**

**DRA. JUAN JOSÉ SALAZAR GONZÁLEZ**



**ASESORES:  
DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS  
DR. JUAN MANUEL GALLARDO MONTOYA**

MÉXICO, D.F.

FEBRERO DE 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

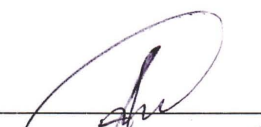
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

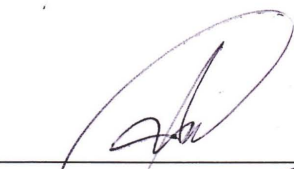
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



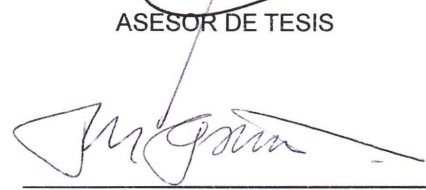
**DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



**DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN NEFROLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



**DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS**  
ASESOR DE TESIS



**DR. JUAN MANUEL GALLARDO MONTOYA**  
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA EN ENFERMEDADES  
NEFROLÓGICAS.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA.  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

## **AGRADECIMIENTOS**

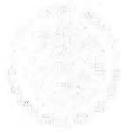
A Dios por haberme permitido llegar hasta aquí, con él todo, sin él nada.

A mis padres, por su amor, apoyo y ejemplo.

A mis abuelas, mujeres incansables que forjaron a mis padres con  
esfuerzo y dedicación

A mis compañeros, por acompañarme en esta etapa de formación

A mis tutores de tesis por su dedicación y empeño para la realización de  
este trabajo



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SUR

FECHA **09/05/2014**

**DR.(A). PEDRO TRINIDAD RAMOS**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**La corrección del hiperparatiroidismo secundario grave mejora el estrés oxidativo en pacientes en Diálisis crónica**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

|                         |
|-------------------------|
| <b>Núm. de Registro</b> |
| <b>R-2014-3601-49</b>   |

ATENTAMENTE

**DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## CONTENIDO

|       |                                 |    |
|-------|---------------------------------|----|
| I.    | RESUMEN .....                   | 1  |
| II.   | ANTECEDENTES .....              | 3  |
| III.  | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 12 |
| IV.   | HIPÓTESIS.....                  | 12 |
| V.    | OBJETIVOS .....                 | 13 |
| VI.   | JUSTIFICACIÓN.....              | 13 |
| VII.  | MATERIAL Y MÉTODOS .....        | 15 |
| VIII. | ASPECTOS ÉTICOS.....            | 20 |
| IX.   | ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....       | 21 |
| X.    | RESULTADOS .....                | 22 |
| XI.   | DISCUSIÓN .....                 | 29 |
| XII.  | CONCLUSIONES .....              | 33 |
| XIII. | BIBLIOGRAFÍA .....              | 34 |
| XIV.  | ANEXOS .....                    | 37 |

## I. RESUMEN

### **La corrección del hiperparatiroidismo secundario grave mejora el estrés oxidativo en pacientes en Diálisis crónica.**

**ANTECEDENTES:** El hiperparatiroidismo secundario (HPTS) constituyen uno de los principales factores de riesgo para calcificación vascular en los pacientes con ERC, lo que traduce un aumento en el riesgo cardiovascular secundario a la inflamación crónica y aumento del estrés oxidativo (EOX) sugiriendo que la Paratohormona (PTH) puede actuar como sustrato. El tratamiento quirúrgico puede ser necesario si no hay respuesta al tratamiento farmacológico

Estudios previos han encontrado cambios en los marcadores de estrés oxidativo posterior a la corrección de esta alteración metabólica.

**OBJETIVOS:** Evaluar el efecto de la corrección del HPTS grave mediante Paratiroidectomía (PTX) sobre marcadores de EOX en pacientes en Diálisis crónica. Correlacionar los niveles séricos de PTH y marcadores de estrés oxidativo y prealbúmina pre y pos PTX.

**METODOLOGIA:** Se incluyeron a 15 pacientes con ERC en Diálisis Crónica, que reunieron criterios quirúrgicos de PTX y cirugía eficaz (disminución de niveles de PTHi con respecto a la basal >50%). Se midieron marcadores de estrés oxidativo: Malondialdehido (MDA), Productos finales de Glucosilación (AGEs), Productos tardíos de Oxidación de Proteínas (AOPP) Óxido Nítrico (NOx) así como Velocidad de Sedimentación Globular (VSG), Proteína C Reactiva (PCR), Fibrinógeno y Prealbúmina. Se excluyeron pacientes con Procesos infecciosos, enfermedades hemato-oncológicas y enfermedades autoinmunes activas. Las determinaciones fueron hechas 30 días antes, un día antes, un día y un mes posteriores al procedimiento quirúrgico. Se realizó ANOVA de una vía y Prueba de Tukey para comparación de medias entre sí y correlación de Pearson entre los marcadores positivos de estrés oxidativo y PTH.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 15 pacientes en un periodo de tres meses con una media de edad de  $44.8 \pm 15.5$  años, con predominancia de hombres (53.3%), duración del HPTS de  $28.4 \pm 23.3$  meses; con valores de PTH basales (-30) de  $1669 \pm 665$  pg/ml, Calcio  $10.1 \pm 1.0$  mg/dl, Fósforo de  $6.4 \pm 1.4$  mg/dl, todos habían recibido tratamiento farmacológico previo. Todos presentaron descenso de los niveles de PTHi ( $p < 0.0001$ ). Se registraron cambios significativos en los niveles de MDA al comparar la toma inicial con la final y la toma postquirúrgica con la final ( $6.7 \pm 1.26$  vs  $5.90 \pm 1.12$ ,  $p < 0.01$ ) y en los Productos tardíos de Glucosilación entre la muestra prequirúrgica y final mediante T pareada ( $12.5 \pm 6.51$  vs.  $8.4 \pm 4.08$ ,  $p < 0.05$ ). La actividad de SOD mostró una elevación progresiva posterior a la cirugía ( $7.1 \pm 3.42$  vs.  $13.34 \pm 4.12$ ,  $p < 0.05$  y  $9.6 \pm 4.25$  vs.  $133.34 \pm 4.12$ ,  $p < 0.05$ ). No hubo cambios en AOPP y ONx, y no se encontró correlación entre los niveles de PTHi y estos marcadores.

**CONCLUSIÓN:** La corrección de HPTS disminuye los niveles de MDA y aumenta los de SOD, lo que traduce una mejora en el estrés oxidativo en pacientes en Diálisis Crónica. Tales hallazgos sugieren que la PTH juega un rol fundamental en el desarrollo de EOX en pacientes urémicos, pero este papel debe ser esclarecido. Se necesitan estudios con poblaciones mas grandes y con mayor seguimiento para dilucidar el efecto de la PTH sobre el estrés oxidativo.

|  |   |
|--|---|
| 1. Datos del alumno  | 1. Datos del alumno   |
| <p>Apellido paterno:</p> <p>Apellido materno:</p> <p>Nombre:</p> <p>Teléfono:</p> <p>Universidad:</p> <p>Facultad:</p> <p>Carrera:</p> <p>No. De cuenta:</p> | <p>Salazar</p> <p>González</p> <p>Juan José</p> <p>5567043659</p> <p>Universidad Nacional Autónoma de México</p> <p>Facultad de Medicina</p> <p>Nefrología</p> <p>512224707</p> |
| 2. Datos del asesor  | 2. Datos del asesor   |
| <p>Apellido paterno:</p> <p>Apellido materno:</p> <p>Nombre:</p><br><p>Apellido paterno:</p> <p>Apellido materno:</p> <p>Nombre:</p>                         | <p>Trinidad</p> <p>Ramos</p> <p>Pedro</p><br><p>Gallardo</p> <p>Montoya</p> <p>Juan Manuel</p>  |
| 3. Datos de la tesis   | 3. Datos de la tesis  |
| <p>Título:</p> <p>Páginas:</p> <p>Año:</p> <p>Número de registro</p>   | <p>La corrección del Hiperparatiroidismo grave mejora el estrés oxidativo en pacientes en Diálisis crónica</p> <p>40</p> <p>2014</p> <p>R-2014-3601-49</p>                      |



## II. ANTECEDENTES

En la actualidad, uno de los principales problemas de salud mundial lo representa la Enfermedad Renal Crónica (ERC), que constituye una enfermedad de gran impacto en la calidad de vida, pues no sólo afecta la esfera biológica sino también diversas dimensiones no médicas, generando de esta manera un incremento en los costos sociales, que se estima vayan en aumento por la creciente prevalencia.

La mortalidad cardiovascular en pacientes con diálisis crónica es 20-30 veces más alta que en la población general<sup>1</sup>.

En 2001, Stenvinkel y colaboradores<sup>1,2</sup>, demostraron que pacientes con ERC cursaban con malnutrición y aterosclerosis acelerada mediadas por inflamación crónica y disfunción endotelial, condiciones que por sí solas; elevan la morbimortalidad cardiovascular<sup>4-6</sup>.

De esta manera, el incremento del estrés oxidativo y la inflamación juegan un rol importante en la fisiopatología de las alteraciones cardiovasculares, las cuales constituyen una de las principales causas de mortalidad estos pacientes, después de las infecciones<sup>7</sup>. Éstas alteraciones son explicadas, en parte, por el Hiperparatiroidismo secundario (HPTS), anormalidad metabólica que se observa desde etapas tempranas de la ERC, de etiología multifactorial y que es exacerbada durante la progresión y el tiempo en diálisis crónica, en la que los niveles de Hormona Paratiroidea (PTH) aumentan en consecuencia a diversos estímulos ocasionados por el deterioro progresivo de la función renal<sup>8-11</sup>.

## Hiperparatiroidismo secundario

El HPTS se define como un trastorno en el que se produce aumento de la síntesis y acción periférica de la PTH<sup>12</sup>. Con la progresión de la ERC, disminuye la excreción renal de fósforo (P) y éste es retenido por el organismo, éste aumento estimula la producción de Factor de crecimiento Fibroblástico 23 (FGF-23) por los osteocitos que genera un aumento en la excreción renal de P, secundariamente reduce la producción de calcitriol por el riñón y consecuentemente el efecto supresor sobre la producción de Hormona Paratiroidea<sup>13-15</sup>. En fases más avanzadas los niveles de calcitriol disminuyen aún más debido a la reducción progresiva del número de nefronas funcionantes, resultando en hipocalcemia que, adicionalmente estimula la síntesis de PTH. Otros mecanismos que influyen, son la disminución de receptores de vitamina D y sensores de calcio (Ca) en las glándulas paratiroideas, así como mayor resistencia al efecto de la PTH en el hueso, la uremia *per se* contribuye a aumentar esta resistencia no sólo en los órganos previos, sino en toda la economía<sup>16</sup>.

La exposición prolongada a estos factores genera hiperplasia del tejido paratiroideo, que puede ser de tipo difusa de manera inicial con crecimiento celular policlonal, hasta transformación subsecuente a hiperplasia nodular con crecimiento monoclonal e incremento de peso de las glándulas paratiroideas<sup>17</sup> en la que se han identificado una menor expresión de receptores para el Calcitriol y Calcio, tornándose en cuadros refractarios a tratamiento farmacológico, teniendo como opción la Paratiroidectomía (PTX)<sup>18</sup>.

Los datos epidemiológicos son escasos para el HPTS, la mayoría de los pacientes con ERC tienen algún grado de hiperparatiroidismo; especialmente si la hiperfosfatemia no es controlada o no se reemplaza la deficiencia de vitamina D <sup>19</sup>. Los reportes estiman que cerca del 90% de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica presentan hiperparatiroidismo secundario para el momento en que comienzan con Terapia Sustitutiva de la función renal (TSFR). En nuestro país se desconoce la prevalencia de HPTS en ERCT <sup>20</sup>.

Un reporte de Massachusetts estimó que la prevalencia de esta patología fue 30.2%, en comparación con reportes de Nueva Inglaterra que fue de 57% <sup>21</sup>. En Estados Unidos la incidencia de Paratiroidectomias ha disminuido a 5.28 por mil habitantes al año gracias a las opciones terapéuticas que han demostrado control eficaz de esta alteración metabólica <sup>22</sup>.

Los pacientes con ERC e HPTS muestran una prevalencia incrementada de calcificaciones vasculares, incluyendo arterias coronarias; así como hipertrofia ventricular izquierda, hipertensión arterial (HAS), fibrosis intersticial del ventrículo izquierdo, dislipidemia y resistencia a la insulina que pueden explicar el pronóstico desfavorable en esta población<sup>23</sup>. El hiperparatiroidismo e hiperfosfatemia constituyen uno de los más importantes factores de riesgo para calcificación valvular y coronaria en los pacientes con ERC, encontrando registros de hasta el 40% <sup>24</sup>. Los cambios metabólicos, especialmente asociados al HPTS resultan en una calcificación difusa y formación de cristales de hidroxapatita en los tejidos, incluyendo la válvula aórtica y depósitos de calcio en las capas íntima y media de las paredes vasculares<sup>24</sup>. Tanto el hiperparatiroidismo primario como el secundario

son asociados con incremento en la mortalidad, principalmente debido causas cardiovasculares.

El tratamiento quirúrgico puede ser necesario si no hay respuesta al tratamiento farmacológico. Inmediatamente después de la paratiroidectomía (PTX), al disminuir la masa glandular; la PTH intacta (PTH<sub>i</sub>) declina abruptamente y persiste baja por un tiempo promedio de 1 a 2 años después de la cirugía. Datos en pacientes con HPTS sugieren que la PTX puede incidir en las tasas de mortalidad aunque el rol en la incidencia de eventos cardiovasculares permanece aún incierto <sup>25</sup>.

Costa y Jorgetti demostraron un decremento en la incidencia de eventos cardiovasculares y en la mortalidad en general en pacientes con ERC con hiperparatiroidismo severo después de tratamiento quirúrgico con paratiroidectomía <sup>26</sup>.

### **Estado Inflamatorio y aterosclerosis en la Enfermedad Renal Crónica.**

Los factores involucrados en el daño endotelial en la ERC incluyen los factores de riesgo cardiovascular clásicos (criterios de Framingham), los asociados a la enfermedad renal, y factores de riesgo emergentes como la hiperhomocisteinemia, inflamación, infecciones y acumulación del inhibidor endógeno de la Sintasa de Óxido Nítrico <sup>30</sup>

La aterosclerosis acelerada es un factor de riesgo mayor en la sobrevida a largo tiempo en los pacientes que se encuentran en hemodiálisis<sup>26</sup>.

Se ha encontrado que el exceso de PTH genera alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas, incremento de la resistencia a la insulina, mayor incremento en el depósito de Calcio-fósforo en la pared vascular (mediacalcinosis), Hipertensión arterial, inhibición de la migración de las células del músculo liso vascular por la PTH y PTHrP, que genera un estado de “intoxicación de calcio”<sup>27</sup>, de manera que; el HPTS grave podría ser considerado un estado pro-inflamatorio. La aterogénesis aumentada que existe en presencia de HPTS por mecanismos ya conocidos podría quizás ser relacionado también a un estado mediado por estrés oxidativo que perpetúa la inflamación y disfunción endotelial <sup>28</sup>.

### **Estrés oxidativo y ERC**

El estrés oxidativo corresponde al resultado del desequilibrio entre la excesiva generación de compuestos oxidantes y la deficiente acción de los mecanismos antioxidantes, generando así daño tisular. Al hablar de estrés oxidativo, es imposible dejar de lado la inflamación ya que se producen de manera simultánea en el día a día del organismo.

Durante el metabolismo anaerobio se generan radicales libres de oxígeno, incluyendo aniones Superóxido ( $O_2^-$ ), Peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y radicales Hidroxilos ( $OH$ )<sup>3</sup>, es cuando generación excesiva de éstos o una eliminación deficiente genera daño tisular, cuyas consecuencias van desde peroxidación lipídica, daño a macromolecular y disfunción metabólica; es la primera de las reacciones una de las principales vías relacionadas con la disfunción, ya que los productos derivados de este proceso interactúan con el ADN y son potencialmente mutágenos y citotóxicos <sup>29</sup>.

Estas especies reactivas de oxígeno son importantes en la patogenia de distintas enfermedades, entre las que sobresalen las cardiovasculares, siendo éstas, más frecuentes en los pacientes con ERC .

Por otro lado, se tienen identificadas una amplia variedad de defensas antioxidantes que protegen la economía corporal del daño generado por las reacciones previamente mencionadas. Destacan las actividades enzimáticas de la Superóxido dismutasa, Glutathion peroxidasa y Catalasa; el ácido ascórbico (vitamina C), el alfatocoferol (Vitamina E), el Glutathion reducido (GSH) y ácidos fenólicos entre otros. Un desequilibrio en estas vías puede afectar los diferentes procesos fisiológicos en los pacientes con ERC<sup>30</sup>.

Se ha identificado que estos pacientes presentan un importante desequilibrio entre estas vías. Es conocido también, que conforme progresa la ERC y disminuye la tasa de filtrado glomerular el desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes es mayor, contribuyendo de esta manera al aumento en los riesgos ya mencionados<sup>32</sup>. Se han postulado diferentes mecanismos en esta y van en relación a la edad avanzada, la Diabetes Mellitus y la Hipertensión arterial, situaciones que generan estrés oxidativo, en pacientes sin enfermedad renal. La menor ingesta de alimentos ricos en vitaminas puede predisponer también a estos estados. Además, se ha demostrado también que cada sesión de hemodiálisis induce estrés oxidativo, esto debido a la generación de ROS por los granulocitos, en las membranas de los dializadores por la bioincompatibilidad<sup>30</sup>.

Al haber producción excesiva de ROS, las moléculas de LDL son más fácilmente oxidadas, y al estarlo, producen daño directo sobre la íntima de las arterias además de que son altamente aterogénicas, siendo esta oxidación (peroxidación lipídica), un paso fundamental para el inicio de la aterosclerosis; generando así un círculo vicioso de inflamación, disfunción endotelial, agregación plaquetaria y trombogénesis<sup>32</sup>. Es en esta vía donde el Malodihaldehído, considerado como de los principales marcadores de estrés oxidativo; derivado de la oxidación lipídica; se ha considerado como predictora de eventos ateroscleróticos; esta reacción de oxidación se lleva a cabo con el ADN celular y desarrolla cambios mutagénicos. Es el marcador individual más usado entre aquellos empleados para evaluar la peroxidación lipídica *in vivo* <sup>31</sup>.

La inflamación es otra causa importante de aumento en el estrés oxidativo, así como otros factores tales como la malnutrición, la sobrecarga hídrica crónica, la disfunción autonómica y el HPTS, siendo alguno de los factores indicados en el incremento del estado inflamatorio de la ERC que es considerada como un estado de inflamación crónica. La mieloperoxidasa se genera por activación de los polimorfonucleares y puede disparar la activación de ROS y la inactivación del Óxido Nítrico <sup>32</sup>.

El equilibrio normal entre la formación de Oxido Nítrico y ROS se encuentra alterado, el primero además de su importante acción vasodilatadora, es un antioxidante al inhibir la activación de la Xantina Oxidasa y la NADPH mientras mantiene la homeostasis.

La evaluación del estrés oxidativo en el clínica es difícil, ya que los radicales libres tienen una vida muy corta. En la actualidad, existen marcadores mas estables con vidas medias mas largas incluyendo moléculas derivadas de la peroxidación lipídica y de ellos el Malondialdehido, la Glutation peroxidasa. Los anticuerpos de LDL oxidada se encuentran particularmente elevados en pacientes con Enfermedad Renal. Otros marcadores de actividad antioxidante incluyen las Vitaminas C y E, Glutation peroxidasa, Catalasa y Superóxido dismutasa <sup>33</sup>.

### **Hiperparatiroidismo, estrés oxidativo y riesgo cardiovascular**

Además de los mecanismos desencadenantes del HPTS como la retención de fósforo, el aumento del FGF23, la disminución en los niveles de vitamina D; evidencia reciente sugiere que la progresión de la insuficiencia cardiaca en pacientes con ERC conduce al desarrollo de Hiperparatiroidismo secundario y que los niveles de PTH se asocian a grados más severos de Insuficiencia cardiaca. Al ser la PTH una “toxina urémica” se le ha relacionado con tasas mas altas de eventos cardiovasculares y muerte <sup>30</sup>.

Hagstrom y colaboradores estudiaron prospectivamente a 864 pacientes de edad avanzada sin insuficiencia cardíaca (IC) y encontraron que el aumento de la PTH se asoció con un aumento de la hospitalización por falla cardiaca. Los efectos nocivos de la PTH en miocitos se atribuyeron a la promoción de aterosclerosis, hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda <sup>30</sup>.

Sugimoto y colaboradores, También demostraron que los niveles de PTH en suero puede predecir hospitalización por Insuficiencia cardiaca.



De igual manera, Altay y cols. estudiaron 150 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca sistólica y encontraron que los niveles séricos de PTH aumentaron en relación a la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA). Se encontró una correlación directa con niveles elevados de Péptido natriurético cerebral (BNP), disminución de la FEVI, disminución del aclaramiento de creatinina entre otros <sup>31</sup>.

Varios mecanismos sugieren que el HPTS puede ser una covariante de la IC . El Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) se activa en la IC <sup>31-33</sup>. El Hiperaldosteronismo de larga evolución y una mayor cantidad de diuréticos de asa utilizados en etapas avanzadas de la IC producen un aumento en la excreción urinaria de calcio y de magnesio que conduce a HPTS <sup>32</sup>. El deterioro progresivo de la función renal, junto con alteraciones de la actividad física y la exposición inadecuada a la luz solar en etapas avanzadas de ambas enfermedades conducen a la menor producción de calcitriol y la hipocalcemia, que inducen secreción de PTH <sup>31</sup>. Es en estos estados en donde se produce una interacción entre las hormonas efectoras del SRAA, incluyendo la angiotensina, aldosterona y el estrés oxidativo. Las características de esta enfermedad incluyen: a) el estrés oxidativo en diversas células, como linfocitos, monocitos , plaquetas , musculo esquelético y el miocardio; la producción aumentada de la especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que participan en la transducción de señales y activación celular que perpetúan la inflamación y la producción de ROS <sup>32</sup>.

Chokar y cols., llevaron a cabo un estudio en el que explicaron el proceso cardinal de interacción del aldosteronismo secundario con hiperparatiroidismo que

conduce a estrés oxidativo , la inflamación , desgaste de tejido y la pérdida de hueso , y en conjunto que constituye caquexia cardíaca en etapas avanzadas de la insuficiencia cardíaca. De manera que, está demostrado el papel del HPTS en la disfunción endotelial y el aumento de la morbimortalidad en pacientes con ERC, sin embargo; esta alteración no es el único sustrato, en un escenario en el que los pacientes tienen múltiples factores de riesgo y fuentes para la generación de inflamación y disfunción endotelial <sup>35</sup>.

Habiendo consistente evidencia que los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva y las Citocinas Inflamatorias y el Estrés Oxidativo son asociados de manera independiente al incremento en mortalidad y aterosclerosis en la enfermedad renal crónica, se consideran éstos como posibles blancos terapéuticos <sup>35</sup> para reducir el riesgo asociado con inflamación en dicha población. La patogenia del estrés oxidativo en la ERC es obviamente multifactorial e incluye diferentes causas. Por otro lado, evidencia reciente ha encontrado que a corregir el HPTS en pacientes en diálisis, han disminuido biomarcadores asociados a estos estados.

En 2011, M Tanaka y colaboradores<sup>33</sup> de la Universidad de Tokai en Japón, describieron el primer caso de una paciente con hiperparatiroidismo primario en el cual se demostró una disminución significativa del estrés oxidativo medido por albúmina oxidada y Productos avanzados de oxidación proteica; posterior a la realización de PTX, lo que sugirió que la disminución de PTH reduce el estrés oxidativo en paciente con HPP contribuyendo de esta manera, con la disminución del riesgo cardiovascular <sup>36</sup>.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es el efecto de la corrección del HPTS mediante paratiroidectomía en el estrés oxidativo en pacientes con HPTS grave?

¿Existe mejoría del estrés oxidativo con la corrección del HPTS grave en pacientes con diálisis crónica?

¿Existe correlación entre los niveles séricos de PTHi, estrés oxidativo y pre-albúmina pre y pos paratiroidectomía?

### IV. HIPÓTESIS

La corrección del Hiperparatiroidismo secundario grave en pacientes con indicación de Paratiroidectomía en pacientes con Enfermedad Renal terminal en Diálisis crónica, tiene efectos en los marcadores de estrés oxidativo con mejoría de los mismos.

**Hipótesis nula:** no existe mejoría después de la corrección del HPTS en el estrés oxidativo

## **V. OBJETIVOS**

Evaluar el efecto de la corrección del HPTS grave mediante paratiroidectomía sobre el estrés oxidativo en pacientes con Diálisis crónica

Correlacionar los niveles séricos de PTH y marcadores de estrés oxidativo y pre-albúmina pre y pos PTX.

## **VI. JUSTIFICACIÓN.**

La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de morbi-mortalidad en la población con ERC. Los factores clásicos predictivos están ampliamente presentes en esta población, pero no tienen potencia suficiente para justificar la alta incidencia de esta patología. El estrés oxidativo, fruto del desequilibrio entre el ataque oxidante y la defensa antioxidante emerge como concepto unificador de los múltiples factores causales descritos en esta población, en la que el HPTS identificado en la actualidad como un importante factor de riesgo cardiovascular, se apunta como uno de los iniciadores del daño endotelial, la inflamación por otro lado; estos factores en asociación con la inflamación, la desnutrición se conjuntan para generar un estado inflamatorio crónico. Existe evidencia de que el exceso de PTH constituye el sustrato para la inflamación y el

estrés oxidativo, generando daño endotelial. Conocer el rol que juega el HPTS en estos procesos es necesario para un adecuado abordaje en el tratamiento integral de los pacientes con ERC. Conocer si hay si hay cambios posteriores a la corrección aguda de esta entidad clínica, como se consigue después de al PTX, nos ayudará a entender mejor el rol de la PTH en la generación de estrés oxidativo y secundariamente a la disfunción endotelial y a la morbimortalidad; además de que no existen reportes en la literatura actual acerca de la modificación del estrés oxidativo posterior a la corrección aguda del HPTS.

## **VII.- MATERIAL Y METODOS**

### **Lugar dónde se realizó el estudio.**

UMAE. Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepuúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social

### **Diseño del estudio.**

Estudio antes-después ó cuasiexperimental

### **Universo de la muestra**

Quedó comprendida por pacientes con diagnóstico de Hiperparatiroidismo secundario a Enfermedad Renal Crónica con indicación de tratamiento quirúrgico en quienes se realizó Paratiroidectomía dentro del tiempo de protocolo de estudio; derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, valorados en la consulta externa de Nefrología del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" de la unidad Centro Médico Nacional Siglo XXI. La población fue seleccionada de manera secuencial en la Consulta Externa de Nefrología pen un período de tres meses, a partir del 01 de Abril de 2013 al 31 de Julio de 2014.

### **Tamaño de la muestra.**

15 pacientes

### **Criterios de Inclusión.**

- Pacientes con Enfermedad Renal Crónica en e Hiperparatiroidismo secundario grave candidatos a paratiroidectomía, en diálisis crónica.

- Aceptación para integración al estudio, previo consentimiento informado.
- Contar con la medición de marcadores de estrés oxidativo, reactantes de fase aguda y perfil bioquímico 30 días previos, 1 día previo al procedimiento quirúrgico, así como 24 horas y 30 días posteriores a evento quirúrgico

#### **Criterios de exclusión.**

- Pacientes que cursaron con cualquier proceso infeccioso, activo o crónico, documentado por clínica o por criterios de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.
- Pacientes que recibieran tratamiento Inmunomodulador.
- Pacientes con Enfermedad Reumatológica que cursaran con datos clínicos o inmunológicos de actividad.
- Pacientes con Enfermedad hemato-oncológica maligna.

#### **Criterios de eliminación.**

- Pacientes que durante el seguimiento cursaron con proceso infeccioso agudo.
- Falta de apego del paciente al seguimiento.

#### **Tamaño de la muestra.**

Se realizó mediante muestreo no probabilístico a conveniencia, por lo que el estudio no requirió de cálculo de la misma. Los pacientes se seleccionaron en un periodo de 4 meses.

### **Procesamiento de muestras y análisis bioquímico.**

A la población en cuestión se le realizó determinación de marcadores de estrés oxidativo (MDA, AGEs, AOPP, ONx y SOD) para la evaluación del estrés oxidativo; de la misma manera se determinaron niveles de colesterol, LDL, HDL, proteínas totales, albúmina y pre-albúmina como parte de la evaluación nutricional y niveles de PTH, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y vitamina D, para las correlación bioquímica.

Los diferentes biomarcadores se determinaron  $30 \pm 7$  previos a la intervención quirúrgica, con toma de control sin intervención farmacológica 24hrs previas al procedimiento, 24 horas posteriores (+1) y una cuarta determinación  $30 \pm 7$  días posterior al evento quirúrgico (las cuatros muestras se denominaron -30, -1, +1 y +30 respectivamente).

En el mismo tiempo se realizaron mediciones séricas de Calcio, Fósforo, Fosfatasa alcalina, Vitamina D, Creatinina, Urea, Acido Úrico, utilizando métodos estándar por el laboratorio de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Procesamiento de Muestras. La determinación de PTHi se realizó en muestra de sangre venosa, colectada en un tubo con EDTA, con técnica de quimioluminiscencia. La determinación de VSG se realizó en muestra de sangre venosa colectada en un tubo con EDTA homogenizada en relación 1/4 con la técnica de Wintrobbe. PCR se determinó en muestra de sangre venosa, colectada en un tubo con EDTA con el Kit CRPL3, Cobas® (prueba Tina-quant de Proteína C-reactiva, 3a generación). Intervalo de medición 0.3 - 350 mg/L. La determinación



de Fibrinógeno se realizó con el Kit STA Fib2, Roche® (Intervalo de medición 150-800mg/dL con plasma diluido 1:20). Se realizó medición de prealbúmina sérica en muestra de sangre venosa colectada en un tubo con EDTA a través de electroforesis de proteínas (Microgel, Interlab/Sofilab®).

#### **Marcadores de estrés oxidativo:**

La medición y el procesamiento de muestras se realizó en el Laboratorio de Investigación del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional siglo XXI

A los pacientes se les extrajeron 6 mililitros de sangre periférica que se colocaron en tubo estéril, se centrifugó por 5 minutos y se congeló el suero a -4ª Centígrados Posteriormente realizó la medición de MDA, AGEs, SOD, AOPP y ONx, mediante la técnica TDA (Thiobarbituric acid assay) para MDA, técnica de Greiss para ONx, para SOD con método de oxidación del pirogallol, y se analizaron a través de espectrofotometría con Multiskan Ascent de Labsystem (Multiskan Ascent ® Microplate, Thermo Electron Co., Finlandia), previamente calibrado con 250 µL de SE, a una longitud de onda de 540 nm), todas las determinacion se hicieron por duplicado en el laboratorio de investigación del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

#### **Paratiroidectomía.**

Las fechas de programación quirúrgica quedaron determinadas por el servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello acorde a las disposiciones por el Centro Médico. Los criterios quirúrgicos de paratiroidectomía son los establecidos por las guías

internacionales en base a niveles séricos de PTH mayor de 800 pg/ml con presencia de síntomas clínicos asociados a hiperparatiroidismo (prurito, dolor óseo, calcifilaxis, calcinosis) en falta de respuesta a tratamiento médico.

### **Procedimiento quirúrgico**

Las fechas de programación quirúrgica fueron determinadas de acuerdo a la agenda del servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello y acorde a las disposiciones del Centro Médico. El procedimiento quirúrgico de elección fue la Paratiroidectomía subtotal y fue realizada por 4 cirujanos de dicho servicio durante el periodo del estudio. Se consideró PTX exitosa cuando hubo una reducción de los niveles de PTH mayores al 50% con respecto a los basales.

### **Estudios complementarios.**

Todos los pacientes contaron con ultrasonido de cuello dentro del protocolo quirúrgico, así como complementación con Gamagrafía con Tc-99 sesta-mibi y Serie ósea metabólica realizadas en el Hospital.

### **Método de recolección**

A todos los pacientes se les aplicó un cuestionario a su ingreso para corroborar que cumplieran los criterios de selección, se llevo a cabo de forma verbal hacia el sujeto en estudio y se registró en la hoja de recolección de datos (anexo 1), en donde se consignaron características sociodemográficas, antecedentes de relevancia para la realización del estudio así como los niveles séricos de

marcadores de estrés oxidativo, metabolismo mineral y resto de perfil bioquímico durante el periodo de estudio.

### **VIII. ASPECTOS ÉTICOS.**

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título segundo de los aspectos éticos de las investigaciones en humanos, capítulo I, Artículo 17, Sección III. Todos los pacientes estuvieron de acuerdo con la inclusión al estudio y firmaron consentimiento informado en presencia de testigos (ver anexo 1) para la recolección de datos y toma de muestras, las tomas se llevaron a cabo a través de punción venosa periférica. Para la realización de PTX los pacientes y sus familiares firmaron hojas de programación quirúrgica y consentimiento informado institucionales.

Se presentó al Comité Local del Investigación, el cual dio autorización para llevarse a cabo con el folio R-2014-3601-49

## **IX. ANALISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión (porcentajes, medias y desviación estándar) paramétricas y no paramétricas para cada una de las variables evaluadas. Por tratarse de variables cuantitativas continuas y mediciones en tiempo cero, previa a cirugía y posterior a ésta; se realizó ANOVA de una vía. Para la correlación se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. Se utilizó el software SPSS versión 22.0 (SPSS, Chicago, IL. USA), el Software Excel 2011 y el Software Graphpad prisma versión 6. Se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0.05$

## **IX. RESULTADOS.**

Se incluyeron 15 pacientes que cumplieron criterios de PTX. Con una media de edad de  $44.8 \pm 15.5$  años, con predominancia de hombres (53.3%). Se les realizó PTX subtotal a 14 y al restante PTX total con implante en antebrazo. Todos los pacientes se encontraban en IRC, con una media de tiempo de  $12.4 \pm 2.49$  años, la causa de la ERC se atribuyó a Nefropatía diabética en 4 (26.6%) pacientes, Hipertensión arterial en 1 (6.7%) Glomerulonefritis crónica en 3 (20%) y en el resto de los 7 (46%) fue por otras causas. Todos los pacientes se encontraban en Diálisis crónica, 12 se encontraban en hemodiálisis convencional. Los pacientes en HD recibían sus tratamientos a través de FAVI el 5 (33%), Catéter tunelizado 6 (40%) y catéter temporal 1 (6.7%). De los 3 pacientes en Diálisis Peritoneal, 2 se encontraban en Diálisis Peritoneal Cíclica Continúa y uno de ellos en Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria. La duración del HPTS fue de  $28.4 \pm 23.3$  meses, todos los pacientes habían recibido tratamiento farmacológico previo; con Sales de Aluminio el 86%, Calcitriol el 80%, Carbonato de calcio 20% y Sevelamer 13.3%. Todos los pacientes contaron con estudios de gabinete, los hallazgos mas frecuentes en la Serie Ósea Metabólica fueron resorción ósea en 13 pacientes. 6 pacientes presentaron calcificaciones vasculares, el resto de características sociodemográficas, las comorbilidades, tratamiento farmacológico se mencionan en la tabla 1.

Los valores de PTH basales (-30) fueron de  $1669 \pm 665$  pg/ml, Calcio  $10.1 \pm 1.0$  mg/dl, Fósforo de  $6.4 \pm 1.4$  mg/dl con Producto Calcio Fósforo de  $6.5 \pm 1.4$  mg/dl y Vitamina de  $24.1 \pm 11.7$ , posterior a la intervención quirúrgica todos

presentaron cambios estadísticamente significativos, excepto en los niveles de Vitamina D (ver tablas 2 y 3).

Los reactantes de fase aguda y marcadores de estrés oxidativo se determinaron previos a la cirugía descartando procesos infecciosos por medio de manifestaciones clínicas y bioquímicas. Los valores de PCR basal fueron de  $1,49 \pm 1.81$  mg/l, VSG  $21.2 \pm 10.28$  mm/h, y de Fibrinógeno de  $497.27 \pm 136.91$  mg/dl. Los marcadores de estrés oxidativo 30 días previos a la PTX fueron, MDA  $6.70 \pm 1.26$   $\mu$ M, SOD  $9.7 \pm 6.01$  U/gHb, AGEs  $1.48 \pm 1.81$ , las determinaciones del día previo y los controles posteriores se muestran en la tabla 4.

Posterior a la realización de PTX se determinaron marcadores de estrés oxidativo 24 horas y un mes después de la cirugía, se observó descenso significativo mediante análisis ANOVA de 1 vía comparando las medias de los marcadores en los diferentes momentos (Ver tabla 4). Los niveles de PTH posterior a la cirugía mostraron un descenso importante, como era esperado; por lo cual se consideraron cirugías efectivas y con corrección del HPTS (ver figura 1), así también se registraron disminución en los niveles de Calcio y Fósforo posterior a la misma. Por otro lado, los niveles de Vitamina D y Fosfatasa Alcalina no registraron cambios importantes durante el seguimiento (ver figura 2).

Se registraron cambios significativos en los niveles de MDA al comparar la toma inicial con la final y la toma postquirúrgica con la final ( $6.7 \pm 1.26$  vs  $5.90 \pm 1.12$ ,  $p < 0.01$ ) y en los Productos tardíos de Glucosilación entre la muestra prequirúrgica y final mediante T pareada ( $12.5 \pm 6.51$  vs.  $8.4 \pm 4.08$ ,  $p < 0.05$ ). Los niveles de SOD mostraron una elevación progresiva posterior a la cirugía ( $7.1 \pm 3.42$  vs.  $13.34 \pm 4.12$ ,  $p < 0.05$  y  $9.6 \pm 4.25$  vs.  $133.34 \pm 4.12$ ,  $p < 0.05$ ). Se

determinaron también, niveles de AOPPs y ONx, en el segundo se encontró tendencia a la disminución sin encontrar diferencias significativas entre ellos al compararlos por ANOVA (ver figura 3). Los cambios en los reactantes de fase aguda y Prealbúmina se muestran en la tabla 4, se encontró que los niveles de VSG y Fibrinógeno mostraron una disminución progresiva en las tomas posteriores a la cirugía.

Del resto de parámetros bioquímicos se encontraron cambios en el tiempo de seguimiento. En la determinación de proteínas totales y albúmina, el resto de parámetros bioquímicos no mostraron diferencias entre estos (ver tabla 2).

Mediante el análisis de correlación de Pearson, se encontró correlación positiva entre los niveles de PTH basal con el los niveles de MDA( $p= 0.01$ ), sin embargo, posterior a la corrección del HPTS no se encontró correlación significativa, se registraron datos similares con niveles de SOD con correlación positiva tanto en determinación basal y al mes, pero no fueron estadísticamente significativas (ver figura 4).

| Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes incluidos |                |
|---|----------------|
| Variable  | Media + DE (%) |
| Edad (años)   | 44.8±15.5      |
| Género (hombres)  | 8 (53.3%)      |
| Peso (kg)   | 61.4 ±11.2     |
| Talla (m)   | 1.55 ± 0.09    |
| IMC (Kg/m <sup>2</sup> )  | 25.19 ± 2.93   |
| Tabaquismo  |                |
| No  | 7 (46.7%)      |
| Previo  | 8 (53.3%)      |
| Etiología de ERC  |                |
| Hipertensión arterial   | 1 (6.7%)       |
| Diabetes Mellitus   | 4 (26.7%)      |
| Glomerulonefritis crónica   | 3 (20%)        |
| Otras   | 7 (46%)        |
| Duración ERC (años)   | 12.40 ± 2.49   |
| Terapia sustitutiva   |                |
| DPCC  | 3 (13.3%)      |
| DPCA  | 1 (6.7%)       |
| Hemodiálisis  | 12 (80%)       |
| Horas por semana  | 8.45 ± 1.2     |
| Acceso Vascular   |                |
| FAVI  | 5 ( 33.3%)     |
| Semipermanente  | 6 (40%)        |
| Temporal  | 1 (6.7%)       |
| Comorbilidades  |                |
| Diabetes Mellitus   | 4 (26.7%)      |
| Hipertensión Arterial   | 12 (80%)       |
| Tratamiento farmacológico   |                |
| IECA  | 7 (46.7%)      |
| ARAI  | 5 (33.3%)      |
| Estatinas   | 5 (33.3%)      |
| Fibratos  | 3 (20%)        |
| Alopurinol  | 4 (26.6%)      |
| Hiperparatiroidismo   |                |
| Tiempo de diagnóstico (meses)   | 28.4 ± 23.3    |
| PTX previa  | 1 (6.7%)       |
| Tratamientos previos  |                |
| Calcitriol  | 12 (80%)       |
| Sales de Aluminio   | 13 (86.6%)     |
| Carbonato de Calcio   | 3 (20%)        |
| Sevelamer   | 2 (13.3%)      |
| Estudios de gabinete  |                |
| Serie Ósea Metabólica   | 15 (100%)      |
| Hallazgos   |                |
| Resorción Ósea  | 6(40%)         |
| Resorción Ósea + Calcificaciones                                      | 7 (46%)        |
| Calcificaciones extraóseas  | 1 (6.7%)       |
| Ultrasonido de cuello   | 15 (100%)      |
| Hallazgos   | 4 (26.7%)      |
| Positivo  | 5 (33.3%)      |
| Hallazgos sugestivos de adenoma                                       | 15 (100%)      |
| Gamagrama paratiroideo  |                |
| Hallazgos   |                |
| Positivo para tejido hiperfuncionante                                 | 11 (73.3%)     |
| Imagen sugestiva de adenoma   | 4 (26.7%)      |

Abreviaturas: ERC: Enfermedad Renal Crónica, DPCC: Diálisis Peritoneal Cíclica Continua,



DPCA: Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria, FAVI: Fístula arteriovenosa interna, ARA2: Antagonista de receptor de Angiotensina 2, IECA: Inhibidor de Enzima convertidora de Angiotensina, HPT2 Hiperparatiroidismo secundario, PTX: Paratiroidectomía.

| Tabla 2. Perfil bioquímico de los pacientes incluidos |               |                |               |               |      |
|---|---------------|----------------|---------------|---------------|------|
| Tiempo con respecto a PTX (días)                      |               |                |               |               |      |
| Biomarcador   | -30           | -1             | +1            | +30           | p=   |
| Colesterol (mg/dL)                                    | 179.4 ± 57.3  | 166.8 ± 47.2   | 155.53 ± 51.2 | 173.4 ± 59.2  | ns   |
| HDL (mg/dL)   | 49.1 ± 19.7   | 46 ± 18.0      | 45.8 ± 16.2   | 50.6 ± 16.8   | ns   |
| LDL (mg/dL)   | 85.9 ± 30.1   | 92.4 ± 34.8    | 91.6 ± 41.7   | 98.5 ± 48.6   | ns   |
| Triglicéridos (mg/dL)                                 | 204.9 ± 188.6 | 204.93 ± 188.6 | 156.8 ± 85.9  | 188.0 ± 149.9 | ns   |
| Proteínas totales (g/dL)                              | 7.42 ± 0.5    | 6.7 ± 0.7      | 6.62 ± 0.5    | 7.3 ± 0.9     | 0.03 |
| Albumina (g/dL)                                       | 4.4 ± 0.4     | 3.8 ± 0.5      | 3.89 ± 0.4    | 4.2 ± 0.5     | 0.02 |
| Ácido úrico (mg/dL)                                   | 6.07 ± 2.08   | 6.5 ± 1.63     | 5.5 ± 1.92    | 6.6 ± 1.70    | ns   |
| Hemoglobina (g/dL)                                    | 10.7 ± 2.0    | 10.4 ± 2.3     | 10.1 ± 1.5    | 10.6 ± 1.8    | ns   |

| Tabla 3. Biomarcadores de metabolismo óseo mineral |             |             |               |             |          |
|--|-------------|-------------|---------------|-------------|----------|
| Tiempo con respecto a PTX (días)                   |             |             |               |             |          |
| Biomarcador  | -30         | -1          | +1            | +30         | p=       |
| PTHi   | 1669 ± 665  | 1593 ± 584  | 52.78 ± 48.27 | 92.5 ± 105  | <0.0001* |
| Vitamina D   | 24.1 ± 11.7 | 22.4 ± 7.0  | ND            | 25.7 ± 4.8  | 0.055    |
| Calcio (mg/dL)                                     | 10.1 ± 1.0  | 9.6 ± 0.6   | ND            | 8.8 ± 1.0   | <0.0031* |
| Fósforo (mg/dL)                                    | 6.4 ± 1.4   | 6.0 ± 1.5   | ND            | 3.2 ± 1.6   | <0.0001* |
| Índice CaxP (mg/dL)                                | 65.3 ± 18.3 | 58.3 ± 15.4 | ND            | 27.9 ± 12.8 | <0.0031* |

| Tabla 4. Biomarcadores de Inflamación y estrés oxidativo |                 |                 |                |                |                         |
|--|-----------------|-----------------|----------------|----------------|-------------------------|
| Tiempo con respecto a PTX (días)                         |                 |                 |                |                |                         |
| Biomarcador  | -30             | -1              | +1             | +30            | p=                      |
| MDA(μM)  | 6.70 ± 1.26     | 7.16 ± 2.07     | 6.84 ± 1.12    | 5.90 ± 1.55    | < 0.01 <sup>a,b,c</sup> |
| SOD (U/gHb)  | 9.70 ± 6.01     | 7.1 ± 3.43      | 9.6 ± 4.25     | 13.34 ± 4.12   | <0.01 <sup>a</sup>      |
| AGEs (UAF)   | 9.91 ± 4.11     | 12.5 ± 6.51     | 8.68 ± 4.57    | 8.4 ± 4.08     | < 0.05 <sup>b</sup>     |
| PCR (mg/l)   | 1.49 ± 1.81     | 1.85 ± 2.18     |                | 0.64 ± 1.22    | ns                      |
| VSG (mm/h)   | 21.20 ± 10.28   | 21.13 ± 10.96   |                | 15.73 ± 8.48   | <0.05 <sup>b</sup>      |
| Fibrinógeno (mg/dL)                                      | 497.27 ± 136.91 | 495.40 ± 138.25 | 474.85 ± 92.64 | 395.13 ± 82.07 | <0.05 <sup>b</sup>      |
| Prealbumina (g/dL)                                       | 3.33 ± 1.29     | 3.80 ± 1.65     |                | 4.73 ± 1.22    | <0.05 <sup>c</sup>      |

<sup>a</sup> p estadísticamente significativa con respecto a la comparación entre +1 vs. +30  
<sup>b</sup> p estadísticamente significativa con respecto a la comparación entre -1 vs. +30  
<sup>c</sup> p estadísticamente significativa con respecto a la comparación entre -30 vs. +30

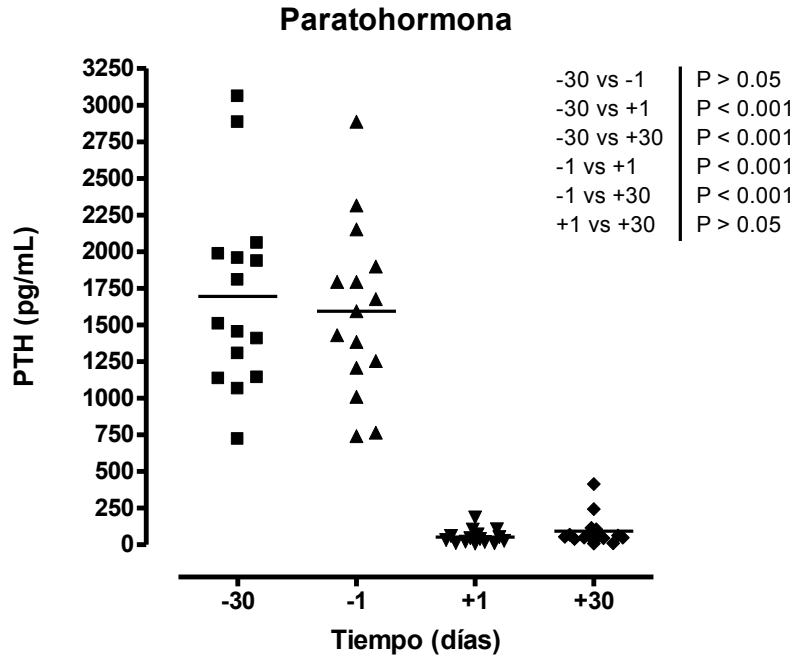


Figura 1. Niveles de PTH en las diferentes determinaciones. Se observa una disminución importante posterior a la realización de PTX

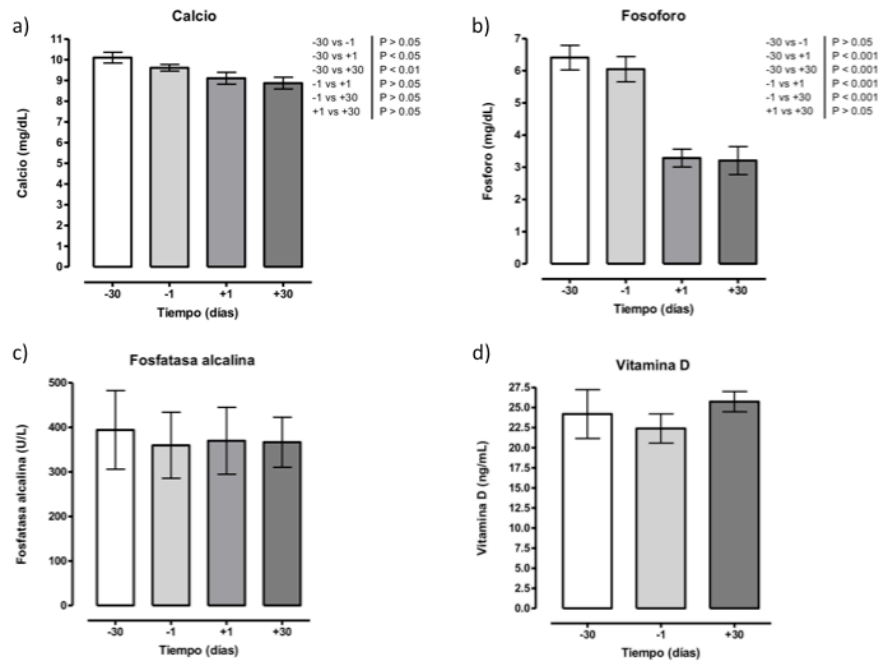


Figura 2. Marcadores de recambio óseo: a) Calcio, b) Fósforo, c) Fosfatasa alcalina; d) Vitamina D. Se observaron diferencias entre las medias de Calcio y Fósforo.

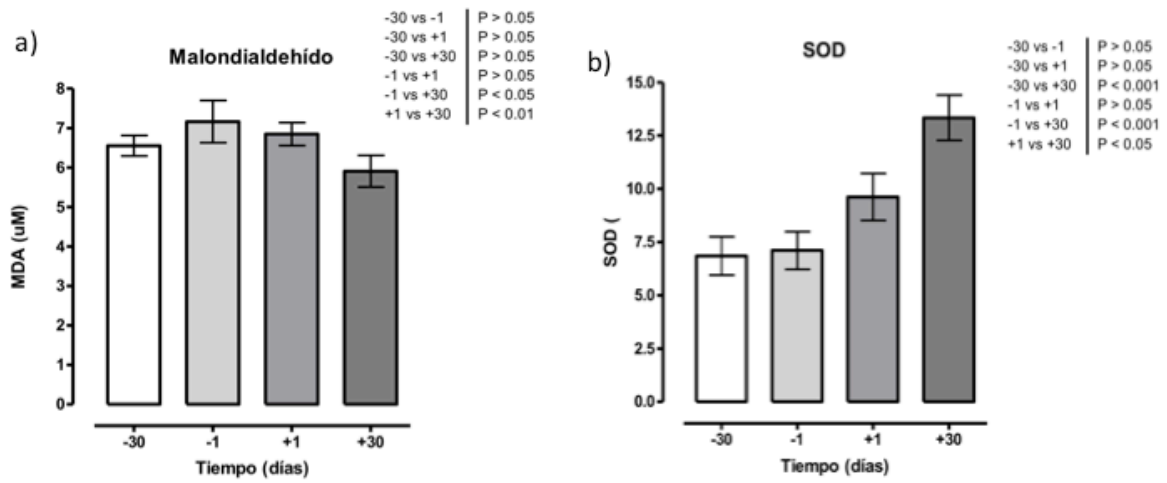


Figura 3. Marcadores de estrés oxidativo: a) Malondialdehído (MDA); b) Superóxido Dismutasa (SOD). Se observaron diferencias entre las medias posterior a la PTX.

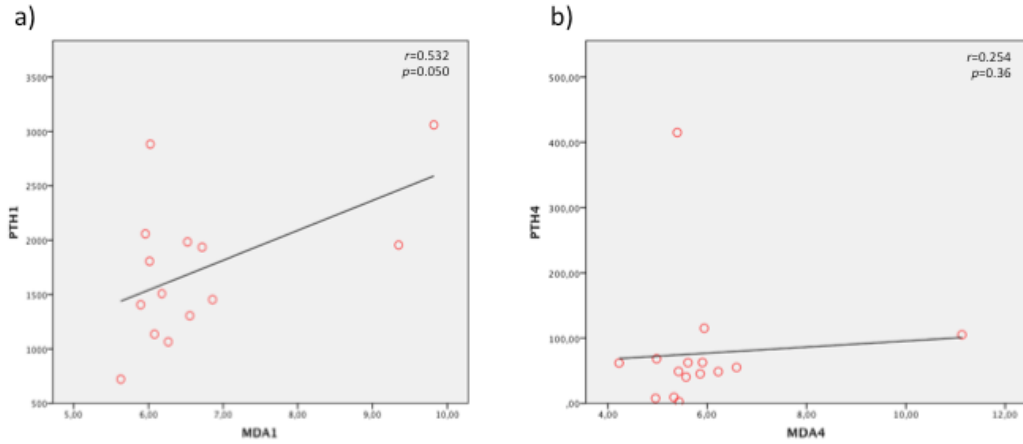


Figura 4. Correlación entre niveles de PTH y Malondialdehído: a) Toma basal (-30), b) control mensual (+30).

## **XI. DISCUSIÓN**

En nuestro estudio se encontró que en pacientes con Hiperparatiroidismo secundario grave, con indicación de PTX y procedimiento quirúrgico efectivo; que los marcadores de estrés oxidativo (MDA, AGEs y SOD) tuvieron un cambio significativo durante el periodo de seguimiento. De los marcadores medidos, se encontró una disminución de MDA que constituye un importante marcador de peroxidación lipídica y disfunción endotelial, así como elevación los niveles e SOD, marcador de actividad antioxidante.

En un estudio realizado en 2011 por Chia-Chao y cols. se encontró que el tratamiento con Calcitriol por 16 semanas mejoró los marcadores de inflamación y estrés oxidativo, con un aumento el estado total antioxidante (TAS,  $p < 0.01$ ) en 25 pacientes en Hemodiálisis crónica<sup>37</sup>.

Los resultados encontrados coinciden con otros estudios realizados en los que la corrección de esta alteración metabólica, se llevó a cabo mediante tratamiento farmacológico. Choi y cols. (2012) encontraron que la corrección del HPTS en 12 pacientes que se encontraban en Hemodiálisis con HPTS y niveles de PTHi media por arriba de los 600pg/ml, tratados con Cinalcalcet, (modulador alostérico del receptor sensor de calcio) por 20 semanas, no presentaron cambios en los niveles de ONx, sin embargo; marcadores de disfunción endotelial como el Isoprostano (ver referencia) registraron disminución importante y, éstos niveles volvieron a los valores basales al suspender el medicamento y elevarse los niveles de PTH, registraron también, mejoría en marcadores de función cardiaca<sup>38</sup>.

Hallazgos similares fueron descritos por Izquierdo y cols en 2012, en 19 pacientes en Hemodiálisis con una media de PTHi de 441pg/ml y descenso significativo tras el tratamiento con Paracalcitol por 12 semanas, en los que, la corrección del HPTS modificó los niveles de SOD ( $734 \pm 481$  vs.  $1776 \pm 574$ ,  $p= 0.00005$ ) Catalasa ( $2424 \pm 832$  vs.  $1776 \pm 574$ ,  $p= 0.0056$ ), Glutathion reducido ( $1.79 \pm 0.76$  vs.  $2.89 \pm 1.24$ ,  $p= 0.0002$ ), Thioredoxin ( $60.2 \pm 17.0$  vs.  $89.7 \pm 22.71$ ,  $p= 0.002$ ); MDA ( $1.14 \pm 0.18$  vs.  $0.96 \pm 0.14$ ,  $p= 0.002$ ), y Grupos Carbonilos ( $1.78 \pm 0.18$  vs.  $0.96 \pm 0.14$ ,  $p= 0.0007$ )<sup>39</sup>.

Se ha descrito reporte de un caso en un paciente sin ERC con Hiperpratiroidismo primario en el que el descenso de marcadores de EOX fue aun mas significativos<sup>40</sup>.

Las alteraciones en el metabolismo óseo mineral han sido identificadas como importantes factores de riesgo para complicaciones vasculares en pacientes con ERC, las calcificaciones vasculares, complicaciones de este estado, se encuentran asociadas también con un alto riesgo cardiovascular. A pesar de que el mecanismo de la calcificación vascular abarca múltiples vías y cascadas de señalización; todas tienen como sustrato estas alteraciones (PTHi, calcio, fósforo, FGF23). La disfunción endotelial, causada entre otros factores, por el estrés oxidativo; es un punto clave en la patogénesis de la aterosclerosis acelerada<sup>41</sup>. En un ambiente patológico como la ERCT el EOX puede estar activado de manera crónica, es en estos eventos; donde la peroxidación lipídica se ha identificado como un factor clave en la formación de aterosclerosis y daño inflamatorio vascular, de tal manera que con los resultados encontrados; parece razonable

especular que los niveles de PTH *per se* pueden constituir como una “fuente vital” de estrés oxidativo en pacientes urémicos, sin embargo; estos pacientes tienen otros sustratos para alterar la homeostasis entre los oxidantes y antioxidantes además de la PTH, de manera que; se requieren mayores investigaciones deben ser hechas para esclarecer el rol de esta hormona<sup>42</sup>. Por otro lado el aumento de la actividad SOD en relación a los estudios ya mencionados refleja el aumento de la actividad antioxidante de la misma manera<sup>43</sup>.

Las limitaciones del estudio incluyen el número de pacientes y el corto periodo de seguimiento, estos factores pueden influir en los resultados obtenidos y en la tamaño de las DE, la inclusión de pacientes con etiología diabética de la ERC, la ausencia de un grupo de control. El hecho de que los pacientes se encontraran recibiendo tratamientos concomitantes como Inhibidores de la ECA, Antagonistas del receptor de Angiotensina II, tratamientos que fueron iniciados previamente y de manera crónica y que pudieron tener un efecto sobre el estado de los pacientes. No obstante, los comparación de los valores finales contra los basales de los mismos pacientes pudo actuar como su control y mostró cambios significativos en los marcadores ya mencionados y a pesar de los tratamientos los biomarcadores no se modificaron antes de la cirugía y su descenso se mostró notorio posterior a la misma. Por otro lado, los reportes mencionados se hicieron en pacientes que recibieron tratamientos farmacológicos, con seguimientos mayores al nuestro, y en pacientes con niveles menores de PTHi basal en comparación con los incluidos en nuestro estudio. No se encontraron reportes en la literatura de hallazgos similares puesto que la corrección del HPTS mediante PTX es cada vez menos frecuente gracias al advenimiento de medicamentos

como Calcimiméticos y Análogos del receptor de vitamina D y en la actualidad se deja como última opción terapéutica, en nuestro medio es un procedimiento que se realiza con mas frecuencia en comparación a otros centros dada la evolución y la gravedad del mismo así como los factores ya descritos que lo hacen refractario a manejo farmacológico. Consideramos que los resultados del estudio son prometedores, ya que la mejoría se registró en un tiempo corto, se necesitan estudios posteriores con mayor numero de pacientes, aleatorizados que puedan proveer datos concluyentes acerca del tema

## **XII. CONCLUSIONES**

En pacientes con Hiperparatoridismo secundario grave en Diálisis crónica, la corrección del mismo mediante PTX, mejoró los niveles de marcadores de estrés oxidativo posterior a la cirugía y a un mes de la misma, lo que sugiere que la PTH además de tener acciones en la regulación del metabolismo mineral, tiene efectos sobre diversas vías de señalización que se traducen en inflamación crónica, aumento del estrés oxidativo y finalmente en disfunción endotelial; y que esta hormona juega un importante papel en la restauración de mismo, directa o indirectamente, por lo que se enfatiza el HPTS, que puede considerarse como un factor proaterogénico a través del incremento del estrés oxidativo además de los ya conocidos factores clásicos.



## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pecoits R., Lindholm B., Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome – the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (11): 28-31
2. Stenvinkel P., Hee S., Heimbürger, et al. Malnutrition, Inflammation, and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Peritoneal Dialysis International* 2001; 21 (3): 157-162.
3. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 2003; 108:1912.
4. Bayes B, Pastor MC, Bonal J, et al. Homocysteine, C reactive protein, lipid peroxidation and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18: 106-112
5. Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. *Am J Med* 1994; 97:5S.
6. Díaz MN, Frei B, Vita JA, et al. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337:408.
7. Sawyer DB, Siwik DA, Xiao L, et al. Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34:379.
8. Korantzopoulos P, Galaris D, Papaioannides D, et al. The possible role of oxidative stress in heart failure and the potential of antioxidant intervention. *Med Sci Monit* 2003; 9:RA120.
9. Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and síntesis. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(2)
10. Lopez BL, Liu GL, Christopher TA, Ma XL, et al . Peroxynitrite, the product of nitric oxide and superoxide, causes myocardial injury in the isolated perfused rat heart. *Coron Artery Dis* 1997; 8:149-161.
11. Kao MPC, Ang DSC, Pall A, et al. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic option. *J Hum Hypertens* 2010, 24: 1-8.
12. Pinsky DJ, Cai B, Yang X, et al. The lethal effects of cytokine-induced nitric oxide on cardiac myocytes are blocked by nitric oxide synthase antagonism or transforming growth factor beta. *J Clin Invest* 1995; 95:677.
13. Locatelli F, Clanaud B, Eckardt J, et al. Oxidative stress in End Stage Renal Disease: an emergin threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18: 1272-1280.
14. Vaage J, Antonelli M, Bufi M, et al. Exogenous reactive oxygen species deplete the isolated rat heart of antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1997; 22:85.
15. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478.
16. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Treat to Goal Working Group. Sevelamer

- attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:245.
17. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1731.
  18. Sigrist MK, Taal MW, Bungay P, et al. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1241.
  19. Cetinkaya F, Baysal K, Koçak H, et al. The incidence and significance of increased backscatter in myocardial ultrasonography of patients on hemodialysis. *Nephron* 1996; 173:191.
  20. Rostand SG, Sanders C, Kirk KA, et al. Myocardial calcification and cardiac dysfunction in chronic renal failure. *Am J Med* 1988; 85:651.
  21. Cesani F, Villanueva-Meyer J. Intense myocardial and lung uptake of 99m-Tc-pyrophosphate using single photon emission computed tomography in a patient with end-stage renal disease and secondary hyperparathyroidism. *Int Urol Nephrol* 1996; 28:569.
  22. KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76(Suppl 113):S1.
  23. Hagstrom, E.; Hellman, P.; Larsson, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*, 2009, 119, 2765-2771.
  24. Chopra, S.; Cherian, D. and Jacob, J.J., et al The thyroid hormone, parathyroid hormone and vitamin D associated hypertension. *Ind. J. Endocrinol. Metab.*, 2011; 15 (4): 354-360.
  25. Schierbeck, L.L.; Jensen, T.S.; Bang, U., et al; Parathyroid hormone and vitamin D-markers for cardiovascular and all cause mortality in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 2011, 13: 626-632.
  26. Hagström, E.; Ingelsson, E.; Sundström, et al. Plasma parathyroid hormone and risk of congestive heart failure in the community. *Eur. J. Heart Fail.*, 2012; 12(11): 1186-1192.
  27. Terawaki H, Yoshimura K, Hasegawa T et al. Oxidative stress is enhanced in correlation with renal dysfunction: examination with the redox state of albumin. *Kidney Int* 2004; 66:1988–1993.
  28. Deschamps LB, Witko SV, Nguyen KT et al. Advanced oxidation protein products as risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in nondiabetic predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:39–47.
  29. Dounousi E, Papavisoliou E, Makedo A, et al. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 752-760.
  30. Vaziri ND, Dicus M, Ho ND, et al. Oxidative stress and dysregulation of superoxide disutasa and NADPH oxidasa in renal insufficiency. *Kidney int* 2003; 63: 179-185.
  31. Tanaka M,Koki T, Toru M, et al, Parathyroidectomy Markedly Reduces Oxidative Stress in a Patient with Primary Hyperparathyroidism. *Ther Apher*

- Dial, 2011, 15: 38-41
32. Cachoeiro V, Goicoechea M, De Vinuesa S, et al. Oxidative stress and inflammation link between Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Kidney int Suppl* 2008; 74: 4-9.
  33. Sugimoto, T.; Tanigawa, T.; Onishi, et al. Serum intact parathyroid hormone levels predict hospitalisation for heart failure heart. 2009;95(5): 395-398.
  34. Torregrosa E., Hernandez J., Sastre J., et al. Analysis of oxidative stress in patients on on-line hemodiafiltration. *Nefrología* 2007; 25: 612- 618.
  35. Costa V., Jorgetti V., Gowdak L., et al. Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism. *Surgery* 2007; 142: 699-703.
  36. Hakan A, Yucel C. Parathyroid hormone and heart failure: Novel Biomarker Strategy. *Endocrine, Metabolic & Immune disorders*. 2013; 13: 100-104.
  37. Chia-Chao W., Jen-Hung C., Chun-Chi C., Calcitriol treatment attenuates Inflammation and Oxidative stress un Haemodialysis patients with Secondary Hyperparathyroidism. *Tohoku J. Exp. Med.* 2011,223: 153-159.
  38. Choi S.R., Lim J., Kim M.Y. Cinacalcet Improves Endothelial Dysfunction and Cardiac Hypertrophy in Patients on Hemodialysis with Secondary Hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract.* 2012;122:1-8.
  39. Izquierdo M., Cavia M., Muñiz P. Paracalcitol reduces Oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *BMC Nephrology*. 2012, 13: 159-168.
  40. Tanaka H., Hirotaka K., Masahiro K., et al. Role of Uremic Toxins and Oxidative stress in the development of Chronic Kidney Disease-Mineral bone disorder. *Journal of Renal Nutrition*. 2012, 22:98-101
  41. Ari E., Kaya Y., Demir H. Cinacalcet may improve oxidative DNA damage in maintenance hemodialysis patients: an observational study. *Int Urol Nephrol*. 2014; 9: 140-149.
  42. Libetta Cm, Vincenzo S., Pasquale E., et al. Oxidative stress and Inflammation: Implications in uremia and hemodialysis. *Clinical Biochemistry*. 2011, 44: 1189-1198.
  43. Jawwad Y., Usman K., Yaser C. Disturbances in Calcium metabolism and Cardiomyocyte necrosis: The role of calciotropic hormones. *Prod. Cardiovascular Dis*. 2012, 55: 77-86.

## XIV. ANEXOS

### Anexo 1. Instrumento de recolección de datos



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA



|  |                                  |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
|--|----------------------------------|------------|---------------------|-------------------|---------------------|---------------|--------------------|--------|-----|
| NOMBRE   |                                  |            |                     | FECHA             |                     |               | TALLA              |        |     |
| EDAD   |                                  |            |                     | PESO              |                     |               | IMC                |        |     |
| GENERO   |                                  | H          | M                   | PROCEDENCIA       |                     |               | UMF/HGZ            |        |     |
| Comórbidos                                     | HAS                              | DM         | ICC                 | C. Isquémica      | Insuf Hepática      | Enf. Pulmonar | Otra               | Anemia |     |
| Duración                                       |                                  |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
| <b>Tratamiento farmacológico</b>               |                                  |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
| IECAS  | ARA II                           | BCC        | B Bloq              | Estatinas         | Fibratos            | Alopurinol    | Pentoxifilina      | AINES  | EPO |
| <b>Enfermedad Renal Crónica</b>                |                                  |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
| HTA  | DM                               | LES        | GMN                 | POLIQUISTOSIS     | LITIASIS            | UPO           | OTRAS              |        |     |
| <b>Terapia Sustitutiva de la Funcion Renal</b> |                                  |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
| Hemodiálisis                                   |                                  |            |                     |                   | Dialisis Peritoneal |               |                    |        |     |
| Duración                                       | UF                               | Peso Seco  | Acceso Vascular     |                   | Duración            | DPA           | DPCA               | DPI    |     |
| <b>Hiperparatiroidismo Secundario</b>          |                                  |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
| Tiempo de Dx                                   | Tratamiento Farmacológico Previo |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
|  |                                  | Calcitriol | Carbonato de Calcio | Sales de Aluminio | Sevelamer           | Cinacalcet    | Paracalcitol       | Otros  |     |
|  | Dosis                            |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
|  | Duración                         |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
|  | Orden Cronológico                |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
| <b>Auxiliares Diagnósticos para HPTS</b>       |                                  |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
|  |                                  | Fecha      | Descripción         |                   |                     |               |                    |        |     |
| Serie Ósea Metabólica                          |                                  |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
| US Cuello                                      |                                  |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
| Gammagrama con SPECT                           |                                  |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
| <b>Paraclínicos</b>                            |                                  |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
| Fecha  | 1 mes PrePTX (-30)               |            | 48h PrePTX (-1)     |                   | 24h PostPTX (+1)    |               | 1mes PostPTX (+30) |        |     |
| Glucosa (mg/dl)                                |                                  |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
| Creatinina (mg/dl)                             |                                  |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
| Urea (mg/dl)                                   |                                  |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
| Colesterol total (mg/dl)                       |                                  |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
| Colesterol HDL (mg/dl)                         |                                  |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
| Colesterol LDL (mg/dl)                         |                                  |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
| Triglicéridos (mg/dl)                          |                                  |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
| Proteínas Totales (g/dl)                       |                                  |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
| Albumina (g/dl)                                |                                  |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
| Ácido Úrico (mg/dl)                            |                                  |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |
| Leucocitos (mil/μl)                            |                                  |            |                     |                   |                     |               |                    |        |     |

|                                |              |            |             |              |
|--------------------------------|--------------|------------|-------------|--------------|
| Hemoglobina (g/dl)             |              |            |             |              |
| HCT (%)                        |              |            |             |              |
|                                |              |            |             |              |
| Fecha                          | 1 mes PrePTX | 48h PrePTX | 24h PostPTX | 1mes PostPTX |
| PTHi                           |              |            |             |              |
| Fosfatasa alcalina             |              |            |             |              |
| Deshidrogenasa Láctica         |              |            |             |              |
| Vitamina D                     |              |            |             |              |
| Calcio (mg/dl)                 |              |            |             |              |
| Fósforo (mg/dl)                |              |            |             |              |
| Índice de solubilidad (CaxP)   |              |            |             |              |
| Marcadores de Estrés Oxidativo |              |            |             |              |
| Fecha                          | 1 mes PrePTX | 48h PrePTX | 24h PostPTX | 1mes PostPTX |
| MDA                            |              |            |             |              |
| ONx                            |              |            |             |              |
| SOD                            |              |            |             |              |
| AGEs                           |              |            |             |              |
| AOPP                           |              |            |             |              |
| Paratiroidectomia              |              |            |             |              |
| Hallazgos                      |              |            |             |              |

## Anexo 2. Consentimiento informado para la inclusión al estudio



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPÚLVEDA"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Lo (a) estamos invitando a participar en el estudio de investigación titulado: "La corrección del Hiperparatiroidismo secundario mejora el estrés oxidativo en pacientes en Diálisis crónica, que se llevara a cabo en el Servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades en el Centro Médico Nacional Siglo XXI,

El propósito del estudio es evaluar el estrés oxidativo antes y después de la paratiroidectomía en pacientes con Hiperparatiroidismo secundario grave, en diálisis crónica; usted está siendo invitado porque tiene esta enfermedad. Al igual que Usted, otras personas más, derechohabientes del IMSS, serán invitadas. Su participación es completamente voluntaria. Por favor, lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que juzgue pertinentes antes de decidir si desea o no participar.

Si usted acepta participar en la toma de muestras sanguíneas para la medición de marcadores de estrés oxidativo antes y después de su cirugía como parte de la evaluación clínica que realizaremos puede presentar dolor en sitio de punción, requerir más de una punción por toma, formación de hematoma local e inflamación en el sitio de punción.

El beneficio de su participación en este estudio es que contribuye al conocimiento de la fisiopatología del hiperparatiroidismo secundario y la asociación que éste tiene con el estrés oxidativo, secundariamente a la relación que tiene con otras enfermedades principalmente cardiovasculares.

Es importante que sepa que no recibirá un pago por su participación y que el estudio no implica gasto alguno para Usted, **de la misma manera, es importante que sepa que conserva el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del Instituto.**

Usted no recibirá ningún beneficio directo por su participación, sin embargo los resultados permitirán conocer la relación que tiene el Hiperparatiroidismo secundario con el estrés oxidativo y otras enfermedades.

La información que nos proporcione para identificarlo(a) (**nombre, teléfono y dirección**), al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas y de laboratorio, serán guardados de manera confidencial, para garantizar su privacidad.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad, la cual será protegida al asignarle un número que utilizaremos para identificarle en nuestras bases de datos.

Si tiene dudas sobre su participación podrá ponerse en contacto al teléfono 5567043659 con el investigador asociado Dr. Juan José Salazar González. Si Usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables del **Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI a los**

**Tel. 56276900 ext. 21419, de 7:30 a 15:00 hs. El Comité Local de Investigación se encuentra ubicado en el 2º piso del Edificio del Bloque H, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.**

**Declaración de Consentimiento**

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Participante

\_\_\_\_\_  
Fecha

**Firma del encargado de obtener el consentimiento informado**

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

\_\_\_\_\_  
Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

\_\_\_\_\_  
Firma del encargado de obtener el CI

\_\_\_\_\_  
Fecha

**Firma de los testigos**

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Parentesco con participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Parentesco con participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha