



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

División de Estudios de Postgrado e Investigación

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**“REDUCCIÓN DE LOS NIVELES DE PTH CON EL USO DE CALCITRIOL
EN PULSOS EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO
SECUNDARIO A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS
EXTRAMUROS DEL HGR 1”**

Tesis que para obtener el Diploma de la Especialidad en **NEFROLOGÍA** presenta:

DRA. LAURA SOFÍA GARCÍA LEE

Asesores de Tesis:

DR. CHRISTIAN ROBERTO ORTIZ LÓPEZ

Médico Especialista en Nefrología

Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

DR. EN C. DAVID SANTIAGO GERMÁN

Médico Especialista en Urgencias Médico Quirúrgicas.

Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

Ciudad de México, Noviembre 2016

Número de registro institucional: R-2016-3609-47 Ciudad de México, Julio 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1
"DR. CARLOS MACGREGOR SANCHEZ NAVARRO"
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL

AUTORIZACION DE TESIS

DR. FRANCISCO JAVIER PADILLA DEL TORO
DIRECTOR GENERAL
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No.1
"DR. CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO"

DR. FELIPE ORTIZ CONTRERAS
COORDINADOR CLINICO DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

DR. GERARDO GUILLERMO CORPUS
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGIA
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No.1

DR. CHRISTIAN ORTIZ LÓPEZ
PROFESOR ADJUNTO DE LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGIA
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No.1

Número de registro institucional: R-2016-3609-47 México DF. Julio 2016

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1
"DR. CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO"
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL

AUTORIZACION DE TESIS

DR. EN C. DAVID SANTIAGO GERMÁN
DIRECTOR DE TESIS
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No.1
"DR. CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO"

DR. CHRISTIAN ORTIZ LÓPEZ
DIRECTOR DE TESIS
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No.1
"DR. CARLOS MAC GREGOR SANCHEZ NAVARRO"

DIRECCIÓN REGIONAL CENTRO
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
JEFATURA DE PRESTACIONES MÉDICAS
HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO. 1 "DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO"
DIRECCIÓN COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

Título:

**REDUCCIÓN DE LOS NIVELES DE PTH CON EL USO DE CALCITRIOL EN PULSOS
EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO A ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS EXTRAMUROS DEL HGR 1.**

Propuesta de anteproyecto que con motivo de tesis para obtener la especialidad en Nefrología

PRESENTA:

Laura Sofía García Lee

Médico Residente de 3^{er} año de la especialidad de Nefrología

Matrícula: 98384247

Lugar de trabajo: Servicio de Nefrología

Adscripción: Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"

Tel: 55 5639 1942 **Fax:** sin fax

E-mail: laurasgarcia18@gmail.com

ASESORES:

Dr. Christian Roberto Ortiz López

Médico Especialista en Nefrología

Matrícula: 99087258

Lugar de trabajo: Hemodiálisis y Consulta Externa de Nefrología.

Adscripción: Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"

Tel: (55)5639-1942 **Fax:** sin fax

E-mail: christianrobertoo@hotmail.com

Dr. en C. David Santiago Germán

Médico Especialista en Urgencias Médico Quirúrgicas.

Matrícula: 99374796

Lugar de trabajo: Servicio de Urgencias.

Adscripción: Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro"

Tel: (55)5639-1942 **Fax:** sin fax

e-mail: david.santiago.german@gmail.com

Número de registro institucional: R-2016-3609-47 México DF. Julio 2016



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3609** con número de registro **13 CI 09 014 189** ante COFEPRIS

H GRAL ZONA 1 CARLOS MC GREGOR, D.F. SUR

FECHA **26/07/2016**

DR. DAVID SANTIAGO GERMÁN

PRESENTE

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

REDUCCIÓN DE LOS NIVELES DE PTH CON EL USO DE CALCITRIOL EN PULSOS EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS EXTRAMUROS DEL HGR 1.

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:

Núm. de Registro
R-2016-3609-47

ATENTAMENTE

DR.(A). FRANCISCO JAVIER PADILLA DEL TORO

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3609.

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DEDICATORIA

A mi madre, que desea para mí lo inalcanzable y me motiva a llegar cada día más lejos. A mi padre, que nunca me abandona y está siempre para respaldar mis sueños. A mis hermanos, para que sirva de inspiración de sus propios sueños. Al Dr. Guillermo González Mendoza, quien en las épocas más difíciles fue amigo y mentor. Al Dr. David Santiago, quien con increíble profesionalismo hizo posible llegar al final del sueño.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. David Santiago por su paciencia, trabajo y esfuerzo para dirigir más de una tesis, con resultados positivos en todos los casos, deseando que muchos médicos logren terminar su tesis bajo su tutela.

Al Dr. Ortiz López por guiar la investigación, cuando a muchos les parecía intrascendente, nada es real mientras no esté escrito.

Al Dr. Gerardo Guillermo Corpus, por tomar el cargo como Titular de la materia, esperando que muchas generaciones bajo su cargo logren el cambio en la Nefrología en México.

Al Jefe de Enseñanza, Dr. Felipe Ortiz, por estar al pendiente del proceso de graduación y titulación.

Al Jefe de Archivo y a todo su personal por su amabilidad y disponibilidad para la revisión de expedientes clínicos.

ÍNDICE

Resumen.....	12
1. Marco teórico	14
1.1 Adaptaciones del metabolismo mineral óseo en pacientes con Enfermedad Renal Crónica	14
1.2 Hiperparatiroidismo secundario a Enfermedad Renal Crónica	15
1.3 Tratamiento farmacológico del hiperparatiroidismo secundario	16
1.4 Pulsos de calcitriol para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario ..	18
2. Planteamiento del problema	20
3. Pregunta de investigación	21
4. Justificación	21
5. Objetivos	22
6. Hipótesis de investigación	22
7. Material y métodos	22
7.1 Diseño	22
7.2 Ubicación	22
7.3 Criterios de inclusión	23
7.4 Criterios de exclusión	23
7.5 Cálculo del tamaño de la muestra	24
7.6 Definición de las variables	26
7.7 Recolección de datos	28
7.8 Instrumentos	29
8. Análisis estadístico	30
9. Factibilidad y aspectos éticos	31
10. Cronograma de actividades	31
11. Resultados	32
12. Discusión	39

13. Perspectivas y limitantes del estudio	44
14. Anexos	46
Carta de consentimiento informado	46
Hoja de recolección de datos	47
15. Referencias	48

ABREVIATURAS

ERC	enfermedad renal crónica
CEDIASA	Centro de Diagnóstico Ángeles, S.A.
dL	decilitro
FGF-23	factor de crecimiento fibroblástico 23
g	gramos
HD	hemodiálisis
HPTS	hiperparatiroidismo secundario
kg	kilogramos
L	litro
mcg	microgramos
mEq	miliequivalentes
mg	miligramos
min	minuto
mL	mililitro
mmol	milimoles
pg	picogramo
pmol	picomoles
PTH	hormona paratiroidea
U	unidades

RELACIÓN DE CUADROS Y FIGURAS

Cuadro	Título	Página
1	Características clínicas y demográficas de 56 pacientes con ERC en HD extramuros con hiperparatiroidismo secundario tratados con calcitriol en pulsos.	25
2	Parámetros bioquímicos basales de 56 pacientes con ERC en HD extramuros con hiperparatiroidismo secundario y a los 6 meses del inicio de calcitriol en pulsos.	26

Figura	Título	Página
1	Pacientes incluidos en el estudio	24
2	Porcentaje de reducción de los niveles de PTH en 56 pacientes con HPTS en HD extramuros tratados con calcitriol en pulsos por 6 meses.	27
3	Frecuencia de hipercalcemia e hiperfosfatemia asociadas al uso de calcitriol en pulsos por 6 meses en 56 pacientes con HPTS en HD extramuros.	28

RESUMEN

PTH LEVEL REDUCTION WITH ORAL PULSES OF CALCITRIOL IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM AND CHRONIC KIDNEY DISEASE IN HGR 1.

García-Lee L^{*}, Ortiz-López Christian R^{*}, Santiago-Germán D^{}**

^{*}Servicio de Nefrología, HGR No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.

^{**}Servicio de Urgencias, HGR No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.

Introduction: Chronic kidney disease (CKD), is a growing disease among the world. 57% of them are currently under hemodialysis, 23% are treated with peritoneal dialysis and 20% have a functioning renal transplant. One of the most important consequences of CKD is secondary hyperparathyroidism, which is also a main cause of morbidity and mortality because abnormal vessel and tissue calcification. Traditional therapies with vitamin D analogs (calcitriol), and phosphate binders, are still being used in our patients, despite having a whole set of calcimimetics and novel vitamin D analogs. Calcitriol is the only medication available in our hospital for hyperparathyroidism control. Efficacy and adverse effects of calcitriol are well proven in IV administration, but there is no standardized dosage in oral pulses posology. Main cause of discontinuation of treatment is hyperphosphatemia and hypercalcemia, which leads to therapeutic failure and need of parathyroidectomy practice.

Objectives: To determine magnitude of PTH level reduction after 6 months of treatment with oral pulse calcitriol in patients with secondary hyperparathyroidism and CKD and receiving hemodialysis in-hospital in HGR 1.

Methods: Observational, descriptive, transversal, retrospective and unicentric study. Among patients of external hemodialysis program, of Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Macgregor Sánchez Navarro”, by measurement of PTH reduction percentage 6 months of treatment with calcitriol oral pulses. Other outcomes were also measured, like hyperphosphatemia and hypercalcemia known as adverse effects.

Results: Files from 440 patients in renal replacement therapy who received hemodialysis in November 2015 were revised, 59 of them had hyperparathyroidism and were treated with calcitriol oral pulses. They were all under adequate prescription of HD, with a KT/V above 1.2. A total of 56 patients were included, data showed an average PTH 891pg/mL, which ranged from 704 to 1170pg/mL. Patients were classified in mild hyperparathyroidism (11%, n=6) and severe (89%, n=50). Calcitriol average dosage was 1.5 ± 0.5 mcg. After 6 months, PTH levels showed reduction of 891 a 483pg/mL, equivalent to 40% from initial values ($p < 0.0001$). There were no significant raises in corrected serum calcium (9.1 ± 0.6 to 9.3 ± 0.9 , $p = 0.19$) or serum phosphate (4.2 ± 1.1 to 4.4 ± 1.6 , $p = 0.64$). Adverse effects as hypercalcemia and hyperphosphatemia were reported in 9 and 7% respectively.

Conclusions:

Reduction of PTH levels after six months of treatment with calcitriol oral pulses in secondary hyperparathyroidism in patients receiving chronic hemodialysis, was more than 40% ($p < 0.0001$). Side effects such as hypercalcemia and hyperphosphatemia were reported in the same frequency as in other series.

Key words: Chronic kidney disease, Hemodialysis, Secondary Hyperparathyroidism, Bone Metabolism, Calcitriol, Hypercalcemia, Hyperphosphatemia.

RESUMEN

REDUCCIÓN DE LOS NIVELES DE PTH CON EL USO DE CALCITRIOL EN PULSOS EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS EXTRAMUROS DEL HGR 1.

García-Lee L*, Ortiz-López Christian R*, Santiago-Germán D**

*Servicio de Nefrología, HGR No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro" Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.

**Servicio de Urgencias, HGR No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro" Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.

Introducción: La enfermedad renal crónica (ERC) terminal es un problema creciente en todo el mundo. El 57% reciben tratamiento con hemodiálisis, 23% con diálisis peritoneal y 20% cuentan con un trasplante renal. Una de las principales consecuencias de la ERC es el hiperparatiroidismo secundario, que a su vez es una causa significativa de morbilidad y mortalidad, debido a la calcificación anormal vascular y de tejidos blandos. Las terapias tradicionales con análogos de vitamina D (calcitriol) y quelantes cálcicos de fósforo, continúan siendo de elección en nuestro medio, a pesar de encontrarse en el mercado calcimiméticos y análogos de vitamina D. El calcitriol continúa siendo el único medicamento para el control del hiperparatiroidismo secundario. La eficacia y los efectos adversos del calcitriol están comprobados en forma de administración IV, no está estandarizada la dosis de pulsos intermitentes. La causa principal de la suspensión del tratamiento es la presencia de hiperfosfatemia e hipercalcemia, que lleva al fracaso terapéutico y a la necesidad de realizar paratiroidectomía.

Objetivos: Determinar la magnitud de reducción de los niveles séricos de PTH en los primeros seis meses con el uso calcitriol en pulsos en pacientes con HPTS a ERC en hemodiálisis extramuros del HGR No1

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, unicéntrico. Realizado en pacientes de la consulta externa de Hemodiálisis en Nefrología del Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Macgregor Sánchez Navarro", mediante la cuantificación del porcentaje de supresión de la hormona paratiroidea en un periodo de 6 meses a partir del inicio de tratamiento con pulsos de calcitriol. La medición de los efectos adversos como hipercalcemia e hiperfosfatemia también fue realizada.

Resultados: De 440 pacientes en terapia sustitutiva renal con hemodiálisis en noviembre del 2015, se incluyeron a 59 pacientes que recibieron tratamiento con pulsos de calcitriol, de los cuales todos recibían dosis adecuada de diálisis, con KT/V mayor a 1.2. De un total de 56 pacientes, se encontró que la PTH basal promedio fue de 891pg/mL, con un mínimo de 704 hasta 1170pg/mL. Se clasificaron en pacientes con hiperparatiroidismo leve (11%, n=6), y grave (89%, n=50). La dosis promedio de calcitriol fue 1.5 ± 0.5 mcg por toma. Después de 6 meses de la maniobra terapéutica con calcitriol, las cifras de PTH demuestran una reducción de 891 a 483pg/mL, correspondiente al 40% de reducción sobre los valores iniciales ($p < 0.0001$). No se documentaron alteraciones estadísticamente significativas en cuanto a la elevación de calcio sérico (9.1 ± 0.6 a 9.3 ± 0.9 , $p = 0.19$), ni en cuanto a fósforo sérico (4.2 ± 1.1 a 4.4 ± 1.6 , $p = 0.64$). Los efectos adversos como hipercalcemia se reportó en 9%, así como hiperfosfatemia en 7% de los casos.

CONCLUSIONES:

Se determinó que la reducción de los niveles séricos de PTH en los primeros seis meses con el uso de calcitriol en pulsos en pacientes con HPTS a ERC en hemodiálisis extramuros fue significativa ($p < 0.0001$), y que los efectos adversos como hipercalcemia e hiperfosfatemia asociada al uso del calcitriol se presentan en igual frecuencia que lo reportado en la literatura.

Palabras clave: Enfermedad Renal Crónica, Hemodiálisis, Hiperparatiroidismo secundario, Metabolismo óseo, Calcitriol, Hipercalcemia, Hiperfosfatemia.

1. MARCO TEÓRICO.

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema creciente en todo el mundo, su incidencia, prevalencia, y estadios finales han aumentado en las últimas tres décadas [1]. En 1992, en el Instituto Mexicano del Seguro Social la modalidad terapéutica de sustitución renal más frecuentemente utilizada fue la diálisis peritoneal en 91% de los casos, con una prevalencia de 200 pacientes por millón de habitantes [2]. El Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal, con datos de veinte países incluido México, reportó un incremento en la prevalencia de terapia de sustitución renal de 119 casos por millón de habitantes en 1991 a 478 en 2005; el 57% en hemodiálisis, 23% en diálisis peritoneal y 20% con trasplante renal funcional [3]. Aunque la técnica de hemodiálisis se ha refinado y evolucionado desde sus inicios hace 50 años, la morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular relacionada a trastornos del metabolismo mineral y óseo en pacientes con ERC sigue siendo elevada [4].

1.1 Adaptaciones del metabolismo mineral óseo en pacientes con Enfermedad Renal Crónica.

Los requerimientos diarios de calcio son en promedio 1000 mg al día, de los cuales 330 mg son absorbidos por el intestino, 800 mg son excretados a través de las heces, y 70 mg son reabsorbidos [5]. Una dieta baja en calcio aumenta la fracción de absorción intestinal (principalmente en el íleon), una dieta alta en calcio la disminuye [6]. La absorción intestinal de calcio está disminuida en pacientes con ERC porque la fracción de absorción de calcio tiene una asociación inversamente proporcional a las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre [7]. Los pacientes con ERC avanzada (creatinina sérica >2.5 mg/dL) con un consumo normal de calcio, tienen una fracción de absorción de calcio del 17% vs. 25% en personas sanas [8]. Paradójicamente, los pacientes con ERC tienden a acumular el calcio exógeno y presentar calcificación metastásica a órganos vitales,

principalmente en las arterias carótidas y vasos cerebrales en mayores de 35 años, y arterias coronarias en menores de 20 años [9].

La disregulación de la homeostasis del calcio y fósforo provoca niveles elevados de fosfatona, factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), y reducción de la síntesis de calcitriol [10]. La expresión elevada de FGF-23 inhibe la 25(OH)-1-hidroxilasa, que exacerba la deficiencia de calcitriol [10]. En fases tempranas de la ERC, la expresión de receptores de calcio y vitamina D en las glándulas paratiroides está disminuida, posteriormente la actividad proliferativa de las glándulas provoca hiperplasia que resulta en un incremento de la síntesis y secreción de hormona paratiroidea (PTH) [10]. Los niveles elevados de fosfato aumentan la hiperplasia paratiroidea, aunque a la fecha no hay evidencia que sugiera la existencia de un receptor de fósforo en dicha glándula. Estudios en ratones sugieren que la vitamina D juega un rol secundario en la hiperplasia paratiroidea [11].

1.2 Hiperparatiroidismo secundario a Enfermedad Renal Crónica.

El hiperparatiroidismo secundario (HPTS) es un proceso adaptativo en respuesta a una función renal disminuida, alteración en la excreción de fósforo, y falla para activar la vitamina D. Se ha descrito desde 1979 el rol de la PTH como toxina urémica (mediante la demostración de niveles elevados en sangre, relación entre la toxina propuesta y las manifestaciones urémicas, mejoría de estas manifestaciones después de la reducción de los niveles séricos de la toxina, y demostración de su toxicidad cuando se administra experimentalmente en animales). Desde hace décadas se ha asociado al HPTS con el desarrollo de enfermedad cardiovascular en pacientes en diálisis. Niveles elevados de PTH parecen dañar a los miocitos posiblemente por un efecto ionóforo del calcio. En modelos animales se ha demostrado que la PTH provoca el desarrollo de cardiomiopatía urémica [12]. Se ha observado una mayor mortalidad en pacientes en diálisis a largo plazo por calcificación valvular (22% vs. 3%, $p < 0.0001$) [13]. Estudios han demostrado mejoría de la función ventricular y un mejor pronóstico en pacientes sometidos a paratiroidectomía [14, 15]. Además, el depósito de

calcio y fósforo incrementa las complicaciones cardiovasculares independientemente de los niveles de PTH [16]. Los productos de calcio-fósforo elevado, se han asociado de manera independiente a una mayor mortalidad y morbilidad por enfermedad cardiovascular en pacientes en hemodiálisis [17,18]. Controlar los niveles de PTH y las alteraciones en el metabolismo mineral es crucial para mejorar la calidad y duración de vida del paciente. Sin embargo, su manejo ha sido un desafío para los nefrólogos hasta la fecha. El reconocimiento y diagnóstico temprano del HPTS es menos frecuente en pacientes en fases tempranas de la ERC. A pesar de que la mayoría de los pacientes con ERC presentan alguna alteración en el metabolismo mineral óseo, en México no existen estadísticos acerca de la prevalencia del HPTS en pacientes con ERC. En Europa en el 2006, un estudio reportó un aumento de la prevalencia de 1.82 por 1000 habitantes en 1997 a 6.72 por 1000 habitantes en el 2006 ($p < 0.001$), siendo más frecuente en mujeres, con un aumento en la incidencia de 4.13 a 11.3 por 10 000 personas por año [19].

En general, hasta el 75% de los pacientes en hemodiálisis presentarán elevación de niveles de PTH y hasta el 50% tendrá niveles por encima de 600 pg/mL [20]. Esto se debe a que el tratamiento con hemodiálisis implica una menor depuración de fósforo relacionada a la membrana dializante y al tiempo de duración de la sesión de diálisis. En contraste, en la diálisis peritoneal el fósforo se encuentra en mejores niveles y permite un mejor manejo del hiperparatiroidismo secundario, sin requerir altas dosis de calcitriol o quelantes de fósforo [21]. Se define como hiperparatiroidismo secundario leve en pacientes con ERC cuando la PTH se encuentra entre 250-500 pg/dL, y grave por arriba de 500 pg/dL [22].

1.3 Tratamiento farmacológico del hiperparatiroidismo secundario.

Aunque se ha tratado el HPTS para el control del dolor óseo, fracturas, función muscular, enfermedad cardiovascular, disfunción sexual, hematopoyesis, función inmunológica, prurito y calcifilaxis; su influencia en la duración y calidad de vida del paciente con ERC no está bien establecida. [23]. En 1966, Briker y cols. sugirió que la alteración del metabolismo del calcio es el

principal responsable del desarrollo de HPTS en pacientes con ERC [10]. El calcio fue introducido como el principal medicamento para suprimir la PTH. Se ha empleado al carbonato de calcio como quelante de fósforo o calcitriol, pero en pacientes mayores de 35 años la absorción intestinal aumenta y con ello la retención de calcio. En 1977, Kuzela y cols. describieron por primera vez la calcificación de tejidos blandos por el uso de calcio como único medicamento para el control del HPTS [24]. Además del calcio ingerido, el calcio en el líquido de dializado es utilizado en pacientes menores de 20 años, pero no en mayores de 35 años debido a la calcificación anormal de los tejidos blandos [25]. Los líquidos para diálisis utilizados en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) contienen 3.5 mEq/L de calcio, mientras que los líquidos utilizados en HD contienen 2.5 y 3.5 mEq/L. Se necesitan más estudios para afinar las concentraciones de calcio necesarias en el líquido de diálisis para lograr de forma segura un balance negativo de calcio [26]. Por otro lado, concentraciones de calcio menores a 2.08 mEq/L pueden agravar el HPTS, inducir hipotensión y disminución de la contractilidad miocárdica. En 1995, Slatoposky y cols. mantuvieron niveles de calcio normales durante un año en pacientes con ERC mediante la restricción de fósforo [11]. Se ha intentado controlar el hiperparatiroidismo por medio de la restricción de fósforo usando quelantes como aluminio y magnesio, sin embargo su uso ha sido discontinuado debido a los efectos neurotóxicos y al daño óseo que ocasionan [27]. La terapia tradicional con esteroides de vitamina D y quelantes del fósforo continúan siendo el tratamiento de elección. Sin embargo, sus efectos secundarios como la elevación de calcio sérico y productos de calcio/fósforo elevados se han asociado a mayor riesgo de calcificación vascular. Los sensibilizadores de los receptores de calcio en las glándulas paratiroides han demostrado tener menos complicaciones. En casos severos y de resistencia al tratamiento, la paratiroidectomía está indicada [28].

1.4 Pulsos de calcitriol para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario.

El calcitriol es la forma activa de la vitamina D₃, su fórmula química es 9,10-seco(5Z,7E)-5,7,10(19)cholesta-triene-1 α , 3 β , 25-triol, como medicamento se encuentra disponible en cápsulas de 0.25 mcg, produce un aumento del transporte del calcio intestinal, estimula la resorción ósea e incrementa la reabsorción tubular de calcio. Las contraindicaciones para su uso incluyen pacientes con hipercalcemia o evidencia de toxicidad por vitamina D (calcificación vascular generalizada, nefrocalcinosis, y calcificación de tejidos blandos). El calcitriol incrementa los niveles sanguíneos de fosfato inorgánico, por lo que los componentes quelantes de fósforo no aluminicos deben ser utilizados simultáneamente para evitar calcificación ectópica. Las interacciones medicamentosas más comunes son: la colestiramina que reduce la absorción intestinal de vitaminas liposolubles, la fenitoína y fenobarbital que aceleran su metabolismo, y los digitálicos, ketoconazol y vitamina D que interactúan en el metabolismo del calcitriol. La dosis de calcitriol recomendada para el tratamiento del hiperparatiroidismo es 0.25 mcg/día en la mañana. Los niveles de calcio se deben monitorizar al menos dos veces por semana, y si no se alcanzan los parámetros bioquímicos y las manifestaciones clínicas deseadas la dosis puede incrementarse a intervalos de 2 a 4 semanas, en caso de hipercalcemia el calcitriol debe ser discontinuado hasta restablecer los niveles normales [23].

Inicialmente el tratamiento con calcitriol se administraba de forma intravenosa, de tal forma que después de 12 semanas de tratamiento con 4 mcg de calcitriol intravenoso después de las sesiones de hemodiálisis se alcanzaban niveles suprafisiológicos de vitamina D, y disminuían dramáticamente los niveles de PTH [29]. Fue en 1993, cuando Tsukamoto y cols. evaluaron los efectos a largo plazo con pulsos de calcitriol vía oral en pacientes con ERC en HD, al administrar 4 pg de calcitriol vía oral dos veces por semana al final de la sesión de HD, observando una disminución de los niveles de PTH de 687 \pm 121 a 407 \pm 102 pg/dL en 6 meses (40.8% de supresión) [30].

Otros estudios han comparado al calcitriol contra otros análogos de la vitamina D, como alfalcidol, reportando una menor incidencia de hipercalcemia e hiperfosfatemia, con una dosis inicial de calcitriol de 4 mcg y un periodo de lavado de 8 semanas, se observó una reducción de las cifras de PTH a las 16 semanas en el 84% de los pacientes tratados [31].

De acuerdo a las observaciones realizadas en la unidad de hemodiálisis del HGR No.1 en la población intramuros, solo el 65% de los pacientes cuenta por lo menos con una determinación de PTH en el último año, de estos el 29% tienen niveles normales de PTH, el 28% tiene HPTS leve y el 41% HPTS grave, con niveles de PTH >1000 pg/mL en el 13%, a pesar de recibir tratamiento y consulta de forma regular. No existe suficiente información que compare grupos de pacientes intramuros (aquellos que reciben hemodiálisis en las instalaciones del hospital) con extramuros (aquellos que reciben hemodiálisis en unidades ambulatorias). Sin embargo, aquellos pacientes en hemodiálisis intramuros tienen más tiempo recibiendo hemodiálisis, agotamiento de angioaccesos y mayor contacto con la problemática hospitalaria. A diferencia de nuestro país, en Estados Unidos y Europa, la máquina de hemodiálisis se traslada al domicilio del paciente, por lo que no hay estudios que comparen una u otra modalidad (intramuros vs. extramuros).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con ERC desarrollan un proceso adaptativo del metabolismo mineral óseo, en donde la fracción de absorción intestinal de calcio mantiene una asociación inversamente proporcional con las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre, es decir, a mayor uremia menor absorción de calcio. Paradójicamente, a la larga estos pacientes presentan calcificación de diversos órganos vitales. En las fases tempranas de la ERC la expresión de receptores de calcio en las glándulas paratiroides está disminuida, posteriormente la hiperplasia resultante provoca un incremento en la síntesis y secreción de hormona paratiroidea (PTH). El hiperparatiroidismo secundario (HPTS) se ha asociado con el desarrollo de enfermedad cardiovascular en pacientes con ERC en diálisis debido a los efectos tóxicos de la PTH sobre los miocitos, y al depósito de calcio y fósforo en los tejidos. Aproximadamente, el 75% de los pacientes con ERC en hemodiálisis presentan HPTS. Existen nuevos medicamentos como los metabolitos de la vitamina D (paricalcitol, doxercalciferol), nuevos captadores del fósforo (sevelamer, carbonato de lantano) y calciomiméticos (clorhidrato de cinacalcet) que por su alto costo no se encuentran disponibles en el cuadro básico. En México, la terapia tradicional con esteroides de vitamina D (calcitriol) y quelantes del fósforo continúa siendo el tratamiento de elección. Sin embargo, la elevación del calcio sérico y productos de calcio/fósforo como efectos secundarios se han asociado a un mayor riesgo de calcificación vascular. El calcitriol es la forma activa de la vitamina D₃, se puede administrar por vía intravenosa (4 mcg posterior a cada sesión de hemodiálisis) o por vía oral en pulsos (4mcg dos veces por semana) para reducir los niveles de PTH. El tratamiento con calcitriol intermitente en altas dosis reduce los niveles de PTH con menor incidencia de hipercalcemia, pero con la aparición de hiperfosfatemia después de la semana 12 de tratamiento. En contraste, si se administra en forma diaria es posible que los efectos adversos no sean tan dramáticos, y que la posología sea más cómoda para el paciente.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la magnitud de reducción de los niveles séricos de PTH con el uso de calcitriol en pulsos en pacientes con HPTS a ERC en hemodiálisis extramuros del HGR No1?

4. JUSTIFICACIÓN

A pesar de los grandes avances acerca del metabolismo mineral óseo y del desarrollo de nuevos medicamentos para el control de las alteraciones del calcio y fósforo, estos se encuentran fuera del alcance económico de la población y no están disponibles en el cuadro básico. Por años el calcitriol ha sido administrado a prácticamente todos los pacientes con hiperparatiroidismo secundario, mientras no desarrollen complicaciones como hipercalcemia o hiperfosfatemia. Sin embargo, se desconoce aún cuál es la mejor vía de administración y la magnitud de reducción de PTH. Los estudios que evalúan las complicaciones y refractariedad del tratamiento con calcitriol son escasos debido a los medicamentos de nueva generación. En la actualidad, se ha reducido el estudio de los efectos del calcitriol debido a la aparición de otros análogos de la vitamina D₃ y otros agentes de mayor interés por su eficacia, seguridad, y ganancia económica que generan. Por otro lado, el HPTS a las alteraciones del metabolismo mineral y óseo, y los efectos de su tratamiento con calcitriol no están bien documentados en nuestra población. El determinar la magnitud de reducción en los niveles de PTH con el uso de calcitriol administrado por pulsos en pacientes con HPTS a ERC en hemodiálisis extramuros, así como sus efectos en los niveles de calcio y fósforo, nos permitirá evaluar su eficacia y la necesidad de otros medicamentos para el control del HPTS y de las alteraciones minerales óseas en esta población.

5. OBJETIVOS

Objetivo General:

- Determinar la magnitud de reducción de los niveles séricos de PTH en los primeros seis meses con el uso de calcitriol en pulsos en pacientes con HPTS a ERC en hemodiálisis extramuros del HGR No1.

Objetivos Específicos:

- Determinar la frecuencia de hipercalcemia e hiperfosfatemia asociada al uso del calcitriol en pulsos en pacientes con HPTS a ERC en hemodiálisis extramuros del HGR No1.

6. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

El uso de calcitriol en pulsos reduce $\geq 40\%$ los niveles de PTH en los primeros seis meses de tratamiento en pacientes con HPTS a ERC en hemodiálisis extramuros del HGR No1.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Diseño

Estudio observacional, descriptivo, comparativo, longitudinal, y retrospectivo.

7.2 Ubicación

Consulta externa de Nefrología en Clínica de Hemodiálisis del Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”, ubicado en Gabriel Mancera 222, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, Ciudad de México.

7.3 Criterios de inclusión

- Ambos sexos.
- Edad >18 años y < 70 años.
- Pacientes con ERC en programa de hemodiálisis extramuros (subrogada por el Centro de Diagnóstico Ángeles S.A. CEDIASA) por un periodo mínimo de un año.
- Sesiones de hemodiálisis de tres horas, tres veces por semana, con cuantificación de KT/V.
- Pacientes con acceso vascular funcional (fístula arteriovenosa, catéter semipermanente o catéter permanente) con flujos sanguíneos >300 mL/min.
- Pacientes en seguimiento por la consulta externa de Nefrología en Clínica de Hemodiálisis del HGR No.1, que hayan recibido al menos dos valoraciones en un año.
- Pacientes con diagnóstico de HPTS en base a una determinación inicial de PTH >300 pg/mL y que hayan recibido tratamiento farmacológico con calcitriol en pulsos por al menos 6 meses.
- Pacientes con al menos una determinación de PTH, calcio y fósforo en los primeros seis meses posteriores al inicio del tratamiento con calcitriol en pulsos.

7.4 Criterios de exclusión

- Expediente clínico incompleto.
- Disfunción o infección de acceso vascular o presencia de neoplasia dentro de los primeros seis meses posteriores al inicio del tratamiento con calcitriol en pulsos.
- Paratiroidectomía previa o dentro de los primeros seis meses posteriores al inicio de la terapia con calcitriol en pulsos.
- Antecedente de hiperparatiroidismo primario, enfermedad hepática, y enfermedades sistémicas con afección del metabolismo óseo (ej. mieloma múltiple).

- Ingesta de otros medicamentos que alteren el metabolismo del calcitriol, como: colestiramina, fenitoína, fenobarbital, tiazidas, digitálicos, ketoconazol y corticosteroides (prednisona más de 5mg al día).

7.5 Cálculo del tamaño de la muestra

Fórmula para el cálculo de la n para la comparación de medias entre dos muestras:

$$n = [(1/q_1 + 1/q_2) s^2 (Z_\alpha + Z_\beta)^2] \div E^2$$

En donde:

q_1 =proporción de pacientes con HPTS a ERC en hemodiálisis extramuros antes del inicio del tratamiento con calcitriol en pulsos.

q_2 =proporción de pacientes con HPTS a ERC en hemodiálisis extramuros 6 meses después del inicio del tratamiento con calcitriol en pulsos.

E=reducción de los niveles de PTH $\geq 40\%$.

s=desviación estándar del efecto= 0.06

Z_α =desviación estándar de $\alpha= 1.96$

Z_β =desviación estándar de $\beta= 0.84$

Entonces:

$$n = (1/q_1 + 1/q_2) 0.062 (1.96 + 0.84)^2 \div (0.4)^2$$

$$n = (1/q_1 + 1/q_2) 0.0036 (2.8)^2 \div (0.4)^2$$

$$n = (1/q_1 + 1/q_2) 0.0036 (7.84) \div (0.16)$$

$$n = (1/q_1 + 1/q_2) 0.0036 (7.84) \div 0.16$$

$$n = (1/0.50 + 1/0.50) 0.0036 (7.84) \div 0.16$$

$$n = (2+2) 0.0036 (7.84) \div 0.16$$

$$n = (4) 0.0036 (7.84) \div 0.16$$

$$n = 0.11 \div 0.16$$

$$n = 70$$

Indridason OS. y cols. reportaron una reducción en los niveles séricos de PTH de 303 ± 18.1 pg/mL a 65 ± 10 pg/mL a los 6 meses de tratamiento con pulsos de calcitriol, en 19 pacientes con ERC en hemodiálisis [20]. Se necesitan 70 individuos en ambos grupos para detectar una diferencia $\geq 40\%$ en la reducción de los niveles de PTH a los 6 meses de tratamiento con calcitriol en pulsos, con un valor alfa del 0.05 y un poder estadístico del 80%.

7.6 Descripción de las variables

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medida
Variable independiente				
Pulsos de calcitriol	Forma de administración del calcitriol, en dosis mínima de 2 mcg posterior a la sesión de hemodiálisis. Puede o no complementarse con calcitriol en los días sin hemodiálisis.	Forma de administración del calcitriol, en dosis mínima de 4 mcg posterior a la sesión de hemodiálisis. Puede o no complementarse con calcitriol en los días sin hemodiálisis.	Categórica, dicotómica.	1: No 2: Sí
Dosis de calcitriol	Cantidad de calcitriol en microgramos administrados de forma terapéutica para el control del hiperparatiroidismo secundario	Cantidad de calcitriol en microgramos administrados de forma terapéutica para el control del hiperparatiroidismo secundario	Numérica, continua.	mcg/día
Variable dependiente				
Hormona paratiroidea (PTH)	Hormona protéica secretada por la glándula paratiroides que interviene en la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo.	Valor de PTH reportado por el laboratorio de análisis clínicos, en el expediente clínico	Numérica, continua.	pg/mL
Calcio sérico.	Mineral más abundante en el cuerpo humano, encontrado principalmente en hueso. La cantidad de calcio total varía con el nivel de albúmina, proteína a la que está unido. Se debe aumentar el calcio total en 0.8 mg por cada gramo de albúmina por debajo de 4g (lo normal).	Nivel de calcio sérico corregido reportado en el expediente clínico.	Numérica, continua.	mg/dL
Hipercalcemia	Trastorno hidroelectrolítico que consiste en elevación de niveles de calcio plasmático por arriba de 10.5 mg/dL [33].	Trastorno hidroelectrolítico que consiste en elevación de niveles de calcio plasmático por arriba de 10.5 mg/dL [33].	Categórica, dicotómica.	0: No 1: Sí
Fosfato sérico.	Mineral que en el cuerpo humano está en su mayor parte asociado al calcio en la formación de sales para la estructura y formación de huesos y dientes.	Nivel de fósforo sérico reportado en el expediente clínico	Numérica, continua.	mg/dL
Hiperfosfate mia	Trastorno hidroelectrolítico que consiste en elevación de niveles de fosfato en sangre, clínicamente significativa cuando excede 5mg/dL en	En pacientes con enfermedad renal, principalmente aquéllos en hemodiálisis, niveles	Categórica, dicotómica	0: No 1: Sí

	adultos o más de 7mg/dL en niños.	séricos mayores a 7mg/dL se han asociado con incremento en la mortalidad. En este estudio el corte máximo por lo tanto es 7mg/dL [34].		
Variables confusoras				
Tiempo en hemodiálisis	Tiempo transcurrido desde el inicio de la terapia sustitutiva de la función renal con hemodiálisis hasta el momento actual.	Tiempo transcurrido desde el inicio de la terapia sustitutiva de la función renal con hemodiálisis hasta el momento actual.	Numérica, continua.	Años
Tipo de acceso vascular	Método por el cual se obtiene sangre del paciente para someterla a tratamiento y retornarla a la circulación.	Método por el cual se obtiene sangre del paciente para someterla a tratamiento y retornarla a la circulación.	Categórica, nominal.	1: Fístula arteriovenosa 2: Catéter permanente 3: Catéter temporal
KT/V	Valor numérico utilizado en hemodiálisis y diálisis peritoneal para cuantificar el tratamiento. En donde K es el aclaramiento de urea del dializador, T es el tiempo de diálisis, y V es el volumen de distribución de urea, similar al agua corporal total del paciente.	Valor numérico utilizado en HD y diálisis peritoneal para cuantificar el tratamiento. En donde K es el aclaramiento de urea del dializador, T es el tiempo de diálisis, y V es el volumen de distribución de urea, similar al agua corporal total del paciente.	Numérica, continua.	Unidades
Peso seco	Peso del paciente obtenido cuando éste se encuentra sin edema y con presión arterial normal.	Peso del paciente obtenido cuando éste se encuentra sin edema y con presión arterial normal.	Numérica, Continua.	Kilogramos (Kg)
Albumina sérica	Proteína de 69kd que compone más de la mitad del plasma sanguíneo. Mantiene la presión oncótica del compartimiento vascular en rangos adecuados. Sus valores normales son de 3.5- 5.0 g/dL. Necesaria para la corrección de calcio sérico.	Nivel de albúmina reportado en el expediente clínico.	Numérica, continua.	g/dL
Fosfatasa alcalina	Enzima que se encuentra particularmente alta en huesos con alto recambio de fosfato secundario a resorción ósea por efecto de hormona paratiroidea.	Nivel de fosfatasa alcalina sérica reportada en el expediente clínico	Numérica, continua.	U/L

Otras variables				
Hiperparatir oidismo secundario (HPTS)	Alteración que consiste en que las glándulas paratiroides segregan mayor cantidad de hormona paratiroidea, reguladora del calcio, y fósforo en la sangre, mediante la resorción de hueso. En este caso es secundario a la enfermedad renal crónica. Se mide con la PTH y se clasifica según gravedad.	Nivel de PTH ≥ 250 pg/mL reportado en el expediente clínico.	Categórica, ordinal.	0: normal (100-249 pg/mL) 1: leve (250-499 pg/mL) 2: grave (>500 pg/mL)
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Edad en años referida en el expediente clínico.	Numérica, continua.	Años
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie, masculinos y femeninos, con posibilidad de reproducción.		Categórica, dicotómica.	1: Hombre 2: Mujer

7.7 Recolección de datos

Se enrolaron a los sujetos incluidos en la lista de pacientes en programa de hemodiálisis crónica que reciben tratamiento en las unidades de hemodiálisis del Centro Diagnóstico Ángeles, S.A. (CEDIASA), distribuidas en la Ciudad de México, hasta Diciembre del 2015. A partir de los resúmenes médicos enviados de las unidades de hemodiálisis se obtuvieron los siguientes datos: número de sesiones otorgadas, tipo de acceso vascular, KT/V y peso seco. De los pacientes enrolados, se incluyeron en el estudio aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión a partir de la información contenida en el expediente clínico, localizados en el departamento de archivo del HGR No.1 de aquellos pacientes que fueron vistos por la consulta externa antes de diciembre del 2015, por medio de una hoja de recolección de datos (Anexo I) llenada por el médico residente: Dra. Laura Sofía García Lee. Posteriormente, con la base de datos recolectada se procedió a realizar el análisis estadístico.

7.8 Instrumentos

- Lista de pacientes incluidos en hemodiálisis crónica subrogada (CEDIASA) con 3 sesiones por semana en por al menos 1 año.
- Resúmenes médicos enviados de forma mensual de CEDIASA.
- Expediente clínico.
- Hoja de recolección de datos.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas con una distribución normal se representaron en medias \pm desviación estándar (s), aquellas con una distribución asimétrica se representaron en medianas y rangos intercuantiles. Las variables categóricas se mostraron en número de pacientes (n) y porcentajes (%). Las diferencias con significancia estadística entre las variables continuas fueron determinadas mediante el uso de la prueba *t de Student*. Las diferencias entre las variables categóricas fueron determinadas mediante la prueba X^2 . Se compararon los parámetros bioquímicos: PTH, calcio, fósforo, albúmina, hemoglobina, y hematócrito, a partir de los registros de las mediciones realizadas al inicio de la terapia con calcitriol en pulsos y a los 6 meses. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa si el valor de $p \leq 0.05$. El análisis estadístico se realizó mediante el uso del paquete XLSTAT.

9. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS

Se recolectaron los datos de registros médicos presentes en el expediente clínico de pacientes que recibieron consulta en el HGR No.1, los datos recolectados fueron manejados con discreción y confidencialidad, utilizándose únicamente para fines del trabajo de investigación. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de HPTS a ERC en hemodiálisis extramuros del registro del programa de diálisis, al tratarse de un estudio retrospectivo y de no intervención, de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su artículo 17, parte I, esta investigación se clasificó como sin riesgo, definida como “estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos en su conducta”. De acuerdo al informe de Belmont, cumple con los principios de beneficencia, considerándose como un estudio no terapéutico, ya que no se aporta efecto terapéutico. De acuerdo a la declaración de Helsinki de 1975 de la asociación médica mundial, se utilizó consentimiento informado a cada paciente con el fin de autorizar uso de sus datos bajo confidencialidad.

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	ENERO 2016	FEBRERO 2016	MARZO 2016	ABRIL 2016	MAYO 2016	JUNIO 2016	JULIO 2016	AGOSTO 2016
Revisión de la literatura	X	X	X					
Escritura del anteproyecto				X	X			
Solicitud de evaluación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación.						X		
Revisión y ajustes de recomendaciones del Comité Local de investigación y ética en Investigación.						X	X	
Captura de información en base de datos							X	
Evaluación de resultados, discusión y conclusiones.							X	
Tesis terminada.								X

11.RESULTADOS

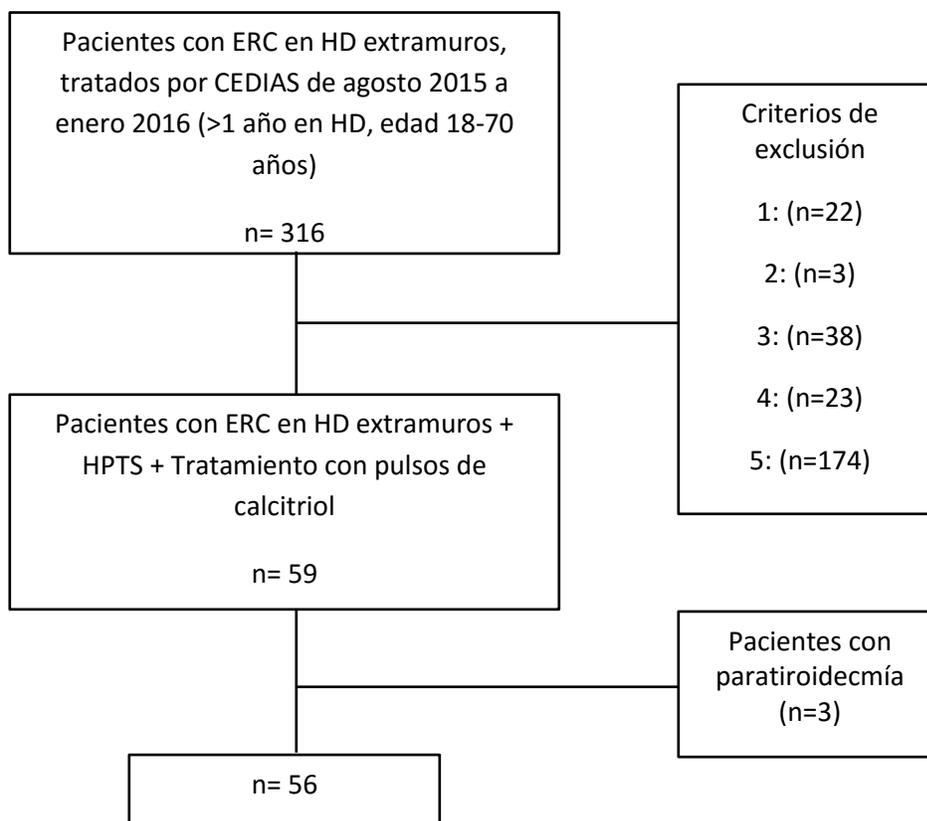


Figura 1. Pacientes incluidos en el estudio. ERC: Enfermedad Renal Crónica; HD: hemodiálisis; CEDIASA: Centro de Diagnóstico Ángeles S.A.; HPTS: hiperparatiroidismo secundario; 1: sin hiperparatiroidismo o HPTS controlado; 2: serología positiva; 3: falta de expediente o incompleto; 4: no acuden a consulta; 5 otras (laboratorio incompleto, falta de apego al tratamiento, infección, hospitalización, enfermedad granulomatosa, neoplasia, etc.).

Cuadro 1. Características clínicas y demográficas de 56 pacientes con ERC en HD extramuros con hiperparatiroidismo secundario tratados con calcitriol en pulsos.

Variable	Total de la muestra n=56
Edad, años ± DE	51.8 ± 13.6
Hombre, n (%)	36 (64)
DM, n (%)	26 (46)
Tiempo en HD, años ± DE	3.7 ± 1.5
Tipo de acceso	
Fístula arteriovenosa, n (%)	25 (45)
Catéter semipermanente, n (%)	31 (55)
Catéter temporal, n (%)	0 (0)
KT/V	1.4 ± 0.2
Peso seco, kg	64.9 ± 13
PTH basal, pg/mL	891 [704 - 1170]
Grado de HPT	
Leve, n(%)	6 (11)
Grave, n(%)	50 (89)
Tratamiento farmacológico	
Dosis calcitriol (mcg/dosis)	1.6 ± 0.57
Dosis calcitriol (mcg/semana)	4.8 ± 1.7

ERC: enfermedad renal crónica; HD: hemodiálisis; DM: diabetes mellitus; KT/V: fórmula para cálculo de dosis de diálisis; PTH: hormona paratiroidea; HPT: hiperparatiroidismo. HPT leve: 250-499 pg/mL; HPT grave: ≥500 pg/mL.

Cuadro 2. Parámetros bioquímicos basales de 56 pacientes con ERC en HD extramuros con hiperparatiroidismo secundario y a los 6 meses del inicio de calcitriol en pulsos.

Variable	Basal	A los 6 meses	Valor de <i>p</i>
PTH, pg/mL	891 [704 - 1170]	483 [246 - 844]	<0.0001
Calcio sérico, mg/dL	9.1 ± 0.6	9.3 ± 0.9	0.19
Calcio sérico corregido, mg/dL	9.0 ± 0.7	9.3 ± 0.9	0.12
Fósforo sérico, mg/dL	4.2 ± 1.1	4.4 ± 1.6	0.64
Fosfatasa alcalina, U/L	149 [128 - 214]	150 [99 - 195]	0.18
Albúmina sérica, g/L	4.1 ± 0.4	4 ± 0.3	0.42

ERC: enfermedad renal crónica; HD: hemodiálisis; PTH: hormona paratiroidea.

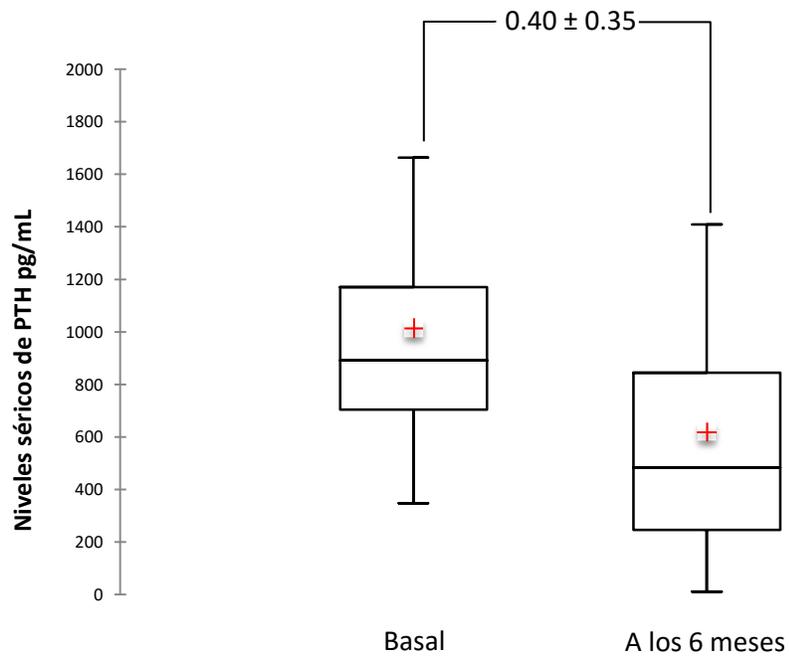


Figura 2. Porcentaje de reducción de los niveles de PTH en 56 pacientes con HPTS en HD extramuros tratados con calcitriol en pulsos por 6 meses.

PTH: hormona paratiroidea; HPTS: hiperparatiroidismo secundario; HD: hemodiálisis.

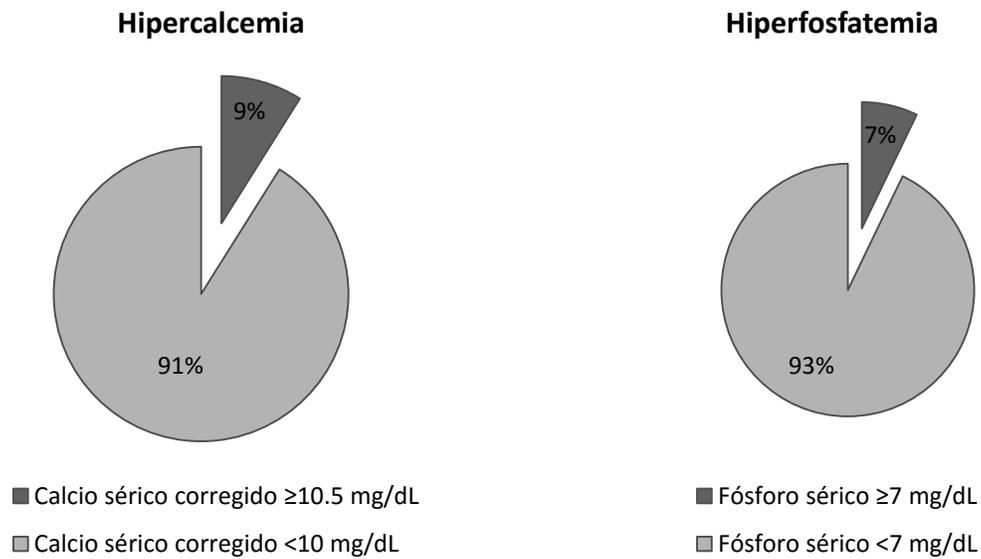


Figura 3. Frecuencia de hipercalcemia e hiperfosfatemia asociadas al uso de calcitriol en pulsos por 6 meses en 56 pacientes con HPTS en HD extramuros.

HPTS: hiperparatiroidismo secundario; HD: hemodiálisis.

En el periodo comprendido de agosto del 2015 a enero del 2016, un total de 440 pacientes recibieron sesiones de hemodiálisis en CEDIASA. Se analizaron los expedientes de 316 pacientes mayores de 18 y menores 70 años, que habían recibido tratamiento durante al menos un año. Solamente 20 pacientes se encontraron con niveles normales de PTH. Se encontró que 15 pacientes habían sido paratiroidectomizados previamente. Un grupo de 66 pacientes recibieron tratamiento con calcitriol en dosis baja (<1mcg/día), independientemente del grado de hiperparatiroidismo. Se encontraron con criterios de elegibilidad a 59 pacientes con HPTS que recibieron tratamiento con pulsos de calcitriol. De éstos, todos recibían dosis adecuada de diálisis, con KT/V mayor a 1.2. Solamente 3 pacientes fueron sometidos a paratiroidectomía durante el periodo de observación, quedando un total de 56 pacientes para incluir al análisis de datos.

La edad promedio de los pacientes fue 51.8 ± 13.6 años, siendo la mayoría hombres (64%). La diabetes mellitus como causa de enfermedad renal crónica representó 46% de la muestra. El tiempo promedio con terapia sustitutiva en hemodiálisis fue de 3.7 ± 1.5 años. El acceso vascular más frecuente en los pacientes fue catéter semipermanente (55%, $n=31$), seguido de fistula arteriovenosa (45%, $n=25$). Ningún paciente portaba catéter temporal. El KT/V promedio fue de 1.4 ± 0.2 , por lo que se considera una dosis de diálisis adecuada en todos los pacientes incluidos. La PTH basal promedio fue de 891pg/mL, con valores mínimos de 704pg/mL y máximos de 1170pg/mL, previa a la maniobra terapéutica. El grado de HPTS fue leve (<500pg/mL) en el 11% ($n=6$), y grave (>500pg/mL) en el 89% ($n=50$). El tratamiento con calcitriol se administró oral en forma de perlas de 0.25mcg, con un promedio de dosis de pulso 1.6 ± 0.57 mcg por toma y 4.8 ± 1.7 por semana. La dosis de calcitriol que recibieron los pacientes no se modificó a lo largo del periodo de observación.

Luego de 6 meses de la administración de calcitriol oral, el promedio de los valores de PTH presenta una reducción de 891 a 483pg/mL, correspondiente al 40% de reducción sobre los valores iniciales ($p<0.0001$). No se documentaron alteraciones estadísticamente significativas en cuanto a la elevación de calcio sérico (9.1 ± 0.6 a 9.3 ± 0.9 mg/dL), calcio sérico corregido (9.3 ± 0.9 mg/dL), ni

en cuanto a fósforo sérico (4.2 ± 1.1 a 4.4 ± 1.6 mg/dL). La albúmina sérica se mantuvo dentro de rangos esperados, sin descensos importantes que contribuyan al cambio en el calcio sérico corregido.

La mediana de los valores de PTH comparada con la mediana de los valores a los 6 meses, demuestran una reducción significativa de los niveles séricos de PTH a los 6 meses de tratamiento con calcitriol en dosis anteriormente mencionadas (Figura 2).

En cuanto a la presencia de efectos adversos, se reportó hipercalcemia mayor a 10.5mg/dL en 9% de los pacientes tratados, y solamente un 7% de hiperfosfatemia clínicamente significativa, con valores de calcio corregido según albúmina (Figura 3).

12. DISCUSIÓN

En el presente estudio, en 316 pacientes con ERC en tratamiento sustitutivo con HD crónica extramuros, 56 pacientes presentaron HPTS y recibieron tratamiento con calcitriol en forma de pulsos. La edad promedio fue de 51.8 ± 13.6 años, predominantemente hombres, y cuya causa de falla renal fue diabetes mellitus en sólo el 46% de los casos. El acceso por el cual recibieron tratamiento fue principalmente por catéter semipermanente en 55%, lo que implica menor dosis de diálisis y mayores complicaciones, por tener la capacidad de lograr menor flujo sanguíneo durante cada sesión comparada con fístula. El KT/V promedio fue 1.4 ± 0.2 , lo que traduce una adecuada dosis de diálisis en todos los pacientes, según las guías de recomendación de la KDOQI 2012 para pacientes en HD. En un estudio retrospectivo [35], en el que se evaluaron 14,829 pacientes en HD, se encontró que la edad promedio de los pacientes era de 60 años, y una duración en HD de 3.2 años, datos muy similares a nuestra población. La diabetes mellitus como causa de ERC también fue menor al 50%. Sólo el 12% tenía valores de PTH por arriba de 480pg/ml. La n de dicho estudio supera los 14,000 pacientes, pues se trató de un estudio retrospectivo multicéntrico, y la población era predominantemente caucásica y de raza negra, a diferencia de nuestro estudio en el que la población es pequeña y todos son latinos. En el estudio de Naves-Díaz y colaboradores [36], no se encontró diferencia significativa entre las variables de peso y género, pero si en todas las demás, que incluían fósforo sérico, niveles de PTH, albúmina y diabetes mellitus como causa de enfermedad renal. Di Bernardo [38] en su estudio de 73 pacientes, los datos demográficos son similares a nuestro estudio, con edad promedio de 57 años y predominantemente hombres, aunque no comentan datos acerca de la duración en hemodiálisis ni el tipo de acceso vascular. El KT/V promedio en el estudio de Naves-Díaz [36] fue 1.4 ± 0.2 , que refleja una adecuada prescripción de hemodiálisis. Otros estudios demuestran un promedio de KT/V entre 1.3 y 1.4 [31,32, 35]. En algunos estudios no se garantiza la dosis de diálisis medida por KT/V al tratarse de estudios retrospectivos en los que no contaba con dicha información [20, 28, 38]. En estos estudios la

población es heterogénea, y no se puede determinar la relevancia que tiene el tiempo en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis ni la calidad de los accesos vasculares, así como la dosis de diálisis administrada, pues se asume en estos estudios que la dosis administrada es la adecuada.

En cuanto al HPTS, en nuestro estudio predominó el grupo de alta severidad, con niveles promedio de PTH mayores a 800pg/mL. El descenso de PTH a los 6 meses de tratamiento fue de hasta 40%, partiendo de una PTH basal promedio de 891pg/mL hasta llegar a un promedio de 483pg/mL. Estos valores aún permanecen por encima de las recomendaciones de las guías de práctica internacionales, pero el grado de severidad disminuyó considerablemente. La reducción de los niveles séricos de PTH, considerada en 40%, tiene una desviación estándar amplia debido al tamaño de la muestra, y a que algunos pacientes no presentaron una reducción en los niveles de PTH sino un aumento en los mismos. Naves-Díaz [36] relacionó los niveles de PTH se asociaron con mayor riesgo cardiovascular y mortalidad, principalmente en combinación de fósforo sérico >5.5mg/dL, calcio >10.2mg/dL y PTH >408pg/mL con un hazard ratio de 1.3. En 1990, Fukagawa y Okazaki [29] midieron la regresión de la hiperplasia del tejido paratiroideo con tratamiento de calcitriol en pulsos en pacientes en HD crónica. Los resultados bioquímicos fueron similares al presente estudio, encontrando PTH inicial de 108 ± 13.8 pmol/L, con una reducción a los 3 meses hasta 44.1 ± 8.3 pmol/L (reducción del 40%). En 1997, Goicochea y cols. [38] para evaluar la respuesta al tratamiento con calcitriol (intravenoso en su caso), dividieron a los pacientes en respondedores (reducción >25%) y no respondedores (<25%), equivalente a 22 y 9 pacientes respectivamente. Sin embargo el objetivo primario de su estudio era correlacionar la reducción de PTH con la reducción de requerimiento de eritropoyetina. En los resultados se observa una PTH inicial de $811,6 \pm 327$, a los 6 meses de $471,5 \pm 512$, y a los 12 meses de 550 ± 471 pg/mL. En un estudio aleatorizado, prospectivo y doble ciego [31], con “lavado” previo de todo tipo de análogos de vitamina D, se administró alfacalcidol, el cual es muy similar al calcitriol. En éste la PTH inicial fue de 832 ± 95 pg/mL y a las 16 semanas de 477 ± 117 pg/mL con un 84% de reducción en algunos casos. En el estudio de Indridason [20] con 52 pacientes seguidos durante 40 semanas, solo incluyeron 20

pacientes en el grupo de calcitriol oral, en el que la reducción de PTH fue de 265 ± 26.4 a 125 ± 23.7 pmol/L. Todos estos estudios demuestran una reducción significativa de PTH con el uso de calcitriol en forma de pulsos. A diferencia de nuestro estudio, la mayoría de los estudios siguió a los pacientes por más de 6 meses, con resultados preliminares a las 12 semanas, en las que la reducción de PTH es más significativa, pero que a los 12 meses demuestra un “rebote” significativo [20, 31]. En general, la reducción de PTH es igual en todos los grupos, en mayor o menor medida, con p significativa en la mayoría de los casos. Desafortunadamente es posible que al extender el periodo de observación, los pacientes estudiados muestren este mismo “rebote” de PTH, posterior al tratamiento con pulsos de calcitriol, independientemente de la reducción de la dosis o la suspensión, a pesar del éxito inicial de la terapia.

La dosis de calcitriol promedio administrada fue de 1.6mcg por toma y 4.8mcg por semana, valor que estandariza la dosis respecto a otros estudios. La vía de administración del calcitriol fue otra diferencia respecto al presente estudio, ya que la administración IV en los estudios aleatorizados predomina respecto a la oral, e incluso algunos estudios como el de Tsukamoto [28] realizan un cambio de administración durante el periodo de observación, lo que traduce en menor exposición a calcitriol, con menores efectos secundarios. La dosis administrada de calcitriol semanal en la mayoría de los estudios es de 4mcg por dosis, en algunos se administraba dos veces por semana [32, 38] y en otros solo una vez por semana [28,31]. La dosis del presente estudio semanal fue en promedio de 4.8mcg, que está en el rango o por debajo de la dosis semanal de otros estudios (4.5mcg [38], 8mcg [31], 6.3mcg [28], 10mcg [20]).

Los niveles séricos de calcio y fósforo se mantuvieron estables a lo largo del periodo de observación, con niveles de albúmina sérica adecuados, que no conllevan una corrección importante de los niveles de calcio. La fosfatasa alcalina, como indicador de resorción ósea se mantuvo estable durante el periodo de tratamiento, con cifras basales promedio de 149UI/L y 150UI/L a los 6 meses. Los niveles de FA reportados en el estudio que se hizo con alfalcidol [31] son considerablemente más elevados que los de la población estudiada ($494,5 \pm 304$ U/L inicial, $355,7 \pm 211$ U/L a los 6

meses, y 339 ± 230 U/L a los 12 meses). Pocos estudios correlacionan la fosfatasa alcalina con la reducción de cifras de PTH, por ejemplo, en 19 pacientes a quienes se les administró 8mcg por semana, la reducción de PTH fue significativa ($p < 0.01$), y la reducción de fosfatasa alcalina fue hasta del 64.4%. En nuestro estudio la reducción de fosfatasa alcalina no fue un dato de relevancia, pero se mantiene por debajo de los valores iniciales, es decir, no hay un aumento significativo que traduzca aumento del recambio óseo. Estas diferencias pueden ser explicadas principalmente por el tamaño de la muestra, pues los estudios de menor población, sobreestiman la presencia de efectos adversos, mientras que una población grande, disminuye el impacto de estos efectos.

Los efectos adversos que se reportaron fueron hipercalcemia en el 9% e hiperfosfatemia en el 7%, a los 6 meses de tratamiento con calcitriol en pulsos. Los efectos adversos identificados como hipercalcemia e hiperfosfatemia fueron similares a lo reportado en la literatura. En el estudio observacional más grande de 16,173 pacientes, se encontró que todos tenían hiperfosfatemia (con un corte de 5.5mg/dL) y que el 80% de ellos recibían quelantes de fósforo. Los niveles séricos de calcio en este estudio se relacionaron directamente con la dosis de calcitriol administrada. Indridason [20] en su grupo de 20 pacientes con calcitriol encontró más hipercalcemia que en el grupo de tratamiento con calcio solo. En este estudio el corte para hiperfosfatemia fue de 6.5mg/dL, lo que daría mayor porcentaje de pacientes con esta alteración. En estos pacientes se correlacionó la hiperfosfatemia con la dosis de calcitriol administrada. Tsukamoto en 1991 [32] en su estudio de 19 pacientes, también con dosis de 4 mcg/día por 6 semanas encontró hipercalcemia en 3 de los pacientes al 4º mes de tratamiento. De forma contraria, Frazao [31] en sus 24 pacientes que siguió durante 8 semanas, administró una dosis de 4mcg/día, encontró menos del 3% de hipercalcemia como efecto secundario. La hiperfosfatemia no fue medida en su estudio. Naves-Díaz y colaboradores [36] en una cohorte de pacientes en hemodiálisis relacionaron los niveles de calcio sérico con otras variables. Entre más calcio sérico corregido presentaba el paciente, mayor dosis de diálisis recibía, y ningún paciente se encontraba subdializado. Por último, una alternativa que presentan Tonbul y cols. [39] es administrar paricalcitol, que es otro análogo de vitamina D más

específico que el calcitriol. Ellos demostraron que si existe reducción de PTH al igual que con el calcitriol, pero con un incremento significativo en los efectos adversos. En su estudio de 40 pacientes, 32 suspendieron el medicamento por presentar hiperfosfatemia (58%) e hipercalcemia (25%), porcentajes que superan en gran medida lo reportado con el uso de calcitriol, por lo que este análogo no puede utilizarse en forma de pulsos. Todos estos estudios demuestran que tanto la hipercalcemia como la hiperfosfatemia estarán presentes en algún punto del tratamiento con calcitriol, y que está relacionado directamente con la dosis de calcitriol administrada. Los cortes para la definición de hiperfosfatemia varían de un grupo a otro, La razón por la que los pacientes con mayor KT/V presentan calcio sérico más elevado es la exposición a calcio del dializado, que traduce en menor grado de HPTS, a expensas de presentar un producto calcio x fósforo mayor, condicionando mayor riesgo cardiovascular.

Los quelantes cálcicos y no cálcicos de fósforo forman parte del arsenal terapéutico, algunos estudios los incluyen [36], pero la mayoría no describe el tipo de quelantes que se utilizó, si es que se usó alguno. Durante la recolección de datos se observó que el quelante más administrado era el hidróxido de aluminio, sin embargo la dosis no estaba estandarizada y la correlación con los objetivos del estudio no se puede establecer. Administrar calcitriol a estos pacientes puede causar dilema entre los nefrólogos cuando la PTH no disminuye como se esperaría y es posible que este grupo de pacientes no se haya evaluado en el estudio al no recibir tratamiento con calcitriol en pulsos, sino de forma continua oral.

Una manera objetiva de demostrar efecto de los análogos de la vitamina D es con gammagrafía o reportes histopatológicos. En 1990, Fukagawa y Okazaki [29] midieron la regresión de la hiperplasia del tejido paratiroideo con tratamiento de calcitriol en pulsos en pacientes en HD crónica. Con la característica que se estudió el volumen de la glándula, y se observó una reducción de 0.87cm^3 a 0.51cm^3 en promedio con una $p < 0.01$.

En los pacientes considerados resistentes a calcitriol, cuya definición por distintos grupos es principalmente aquellos pacientes que persisten con $PTH > 300\text{pg/mL}$ después de 6 meses de

tratamiento con calcitriol en pulsos con una dosis de al menos 4mcg/semana [40], la opción que se ofrece es la paratiroidectomía.

13. PERSPECTIVAS Y LIMITANTES DEL ESTUDIO

El presente estudio fue realizado en un solo centro hospitalario, que aunque la población estudiada representa en cierta forma a la población mexicana, no se pueden generalizar los hallazgos al resto de la población. Se realizó de forma retrospectiva, analizando expedientes clínicos, algunos de ellos no se localizaron o estaban incompletos. La n incluida en este estudio fue suficiente para obtener una p significativa, pero la muestra sigue siendo pequeña, ya que no es el total de la población en HD con HPTS. Es ideal que el estudio sea prospectivo, con la administración estandarizada de calcitriol, y seguimiento con niveles séricos de PTH cada 4 semanas, así como la extensión del periodo de observación después de 12 meses, ya que se observó incremento en niveles de PTH después de disminuir la dosis o suspender el tratamiento con calcitriol. Es muy importante el apego a la dieta, ya que la hiperfosfatemia continúa siendo la principal limitante para continuar el tratamiento con calcitriol, y se observa más frecuentemente en aquellos pacientes que tienen poco apego al resto de tratamiento, que faltan a consultas u omiten sesiones de hemodiálisis. Es difícil que dichos factores puedan ser evaluados de forma objetiva. La garantía de que el paciente ingiera el tratamiento sólo puede ser dada por enfermería al administrar el medicamento inmediatamente después de terminar la sesión de hemodiálisis, y el horario en el que se administra es relevante por la exposición del paciente a la luz solar, que en teoría aumenta la absorción de calcio a nivel intestinal. Este parámetro tampoco puede ser estandarizado en todos los pacientes. Otra limitante es la falta de disponibilidad para medir niveles de vitamina D, ya que puede ser el parámetro principal para determinar la dosis inicial de calcitriol. La medición frecuente de cifras de calcio, fósforo y PTH determina el cambio en la dosis de calcitriol, sin embargo ningún estudio hasta el momento puede correlacionar la reducción de los niveles de PTH con la dosis, lo que dificulta mucho la estandarización de la dosis.

CONCLUSIONES

Se determinó que la reducción de los niveles séricos de PTH en los primeros seis meses con el uso de calcitriol en pulsos de 4.5mcg en pacientes con HPTS a ERC en hemodiálisis extramuros fue mayor al 40% ($p < 0.0001$), y que los efectos adversos como hipercalcemia e hiperfosfatemia asociada al uso del calcitriol se presentaron en un 12% y 7% respectivamente.

14. ANEXOS

14.1 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ANEXO I)

	<p style="text-align: center;">INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</p> <p style="text-align: center;">CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)</p>						
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN							
Nombre del estudio:	Reducción de los niveles de PTH con el uso de calcitriol en pulsos en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica en hemodiálisis extramuros del HGR 1.						
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica						
Lugar y fecha:	México, Ciudad de México.						
Número de registro:	R-2016-3609-47 México DF. Julio 2016						
Justificación y objetivo del estudio:	Determinar la magnitud de reducción de los niveles séricos de PTH en los primeros seis meses con el uso de calcitriol en pulsos en pacientes con HPTS a ERC en hemodiálisis extramuros del HGR No1.						
Procedimientos:	Encuesta mediante una hoja de recolección de datos y revisión de expediente clínico.						
Posibles riesgos y molestias:	No Aplica (Estudio Observacional)						
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Modificar el tratamiento del HPTS con el fin de reducir la morbimortalidad en pacientes con ERC en hemodiálisis.						
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	El tratamiento alternativo será valorado en la consulta externa de Nefrología						
Participación o retiro:	El paciente puede retirarse del estudio en cuanto lo desee.						
Privacidad y confidencialidad:	La información proporcionada se destinará exclusivamente para fines estadísticos, será manejada y resguardada exclusivamente por los investigadores responsables del estudio.						
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="0"><tr><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td>No autoriza que se tome la muestra.</td></tr><tr><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td></tr><tr><td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</td></tr></table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.						
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No Aplica (Estudio Observacional)						
Beneficios al término del estudio:	Los resultados que se obtengan se utilizarán para el diseño de las estrategias para el adecuado manejo en pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario.						
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:							
Investigador Responsable:	David Santiago Germán, Cel. (55)3434-2198, Mat.99374796, E-mail: trplhelix@gmail.com						
Colaboradores:	Laura Sofía García Lee, Cel. 8441988033, Mat. 98384247, E-mail: laurasgarcia18@gmail.com Christian R Ortiz López, Cel.56391942, Mat. 99087258, E-mail: christianrobertoo@hotmail.com						
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx							
_____ Nombre y firma del sujeto	_____ Dra. Laura Sofía García Lee Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento						
_____ Testigo 1	_____ Testigo 2						
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma						
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio							
Clave: 2810-009-013							

14.1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (ANEXO II)

FOLIO:		
REDUCCIÓN DE LOS NIVELES DE PTH CON EL USO DE CALCITRIOL EN PULSOS EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS EXTRAMUROS DEL HGR 1.		
HOJA DE DATOS		
NOMBRE: _____		NSS: _____
DIABETES	1: SI 2: NO	EDAD: _____ SEXO: 1: H 2: M
UNIDAD DE HEMODIÁLISIS: _____	KT/V: _____	AÑOS EN HD _____
TIPO DE ACCESO: _____	PESO SECO _____	PANEL: _____
LABORATORIOS 1	LABORATORIOS 2	TRATAMIENTO UTILIZADO
FECHA: _____	FECHA: _____	PULSOS: SI NO _____ mcg/día
PTH: _____ pg/ml	PTH: _____ pg/ml	CARBONATO DE CALCIO: _____ g/día
CALCIO: _____ mg/dl	CALCIO: _____ mg/dl	CLORURO DE ALUMINIO: _____
FOSFORO: _____ mg/dl	FOSFORO: _____ mg/dl	CLORHIDRATO DE SEVELAMER: _____ mg/día
FA _____	FA _____	
ALBUMINA: _____ g/L	ALBUMINA: _____ g/L	
EFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS A CALCITRIOL: _____		
COMORBILIDADES: NINGUNA = 0 HEPATOPATIA = 1 NEOPLASIA = 2 ENFERMEDAD GRANULOMATOSA=3		
PARATIROIDECTOMÍA: 1= NO 2= SI		

15. REFERENCIAS

- [1] Incidence and prevalence of ESRD II. United States Renal Data System 1999 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 1999;34(Suppl 1):S40–S50.
- [2] Su-Hernández, Abascal-Macías A, Méndez-Bueno FJ, Paniagua R, Amato D. Epidemiologic and demographic aspects of peritoneal dialysis in Mexico. *Perit Dial Int* 1996;16(4):362–5.
- [3] Cusumano AM, Romao JE, Poblete Badal H, Elgueta Miranda S, Gomez R, Cerdas Calderon M, Almaguer Lopez M, Moscoso J, Leiva Merino R, Sánchez Polo JV, Garcia GG, Franco Acosta BV, Saavedra Lopez A, Mena E, Gonzalez C, Milanés CL. Latin-American Dialysis and Kidney Transplantation Registry: data on the treatment of end-stage renal disease in Latin America. *G Ital Nefrol* 2008;25(5):547-53.
- [4] López-Cervantes M; Rojas-Russell ME; Tirado-Gómez LL; Durán-Arenas L; Pacheco-Domínguez RL; Venado-Estrada AA. Enfermedad renal crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México. México, D.F.: Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. 2009.
- [5] Coburn JW, DL H, Massry SG. Intestinal absorption of calcium and the effect of renal insufficiency. *Kidney Int* 1993;4:96–104.
- [6] Clarkson EM, Eastwood JB, Koutsaimanis KG, de Wardener HE. Net intestinal absorption of calcium in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1973;3(4):258–63.
- [7] Recker RR, Saville PD. Calcium absorption in renal failure: its relationship to blood urea nitrogen, dietary calcium intake, time on dialysis, and other variables. *J Lab Clin Med* 1971;78(3):380–8.
- [8] Coburn JW, Popovtzer MM, Massry SG, Kleeman CR. The physicochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1969;124(3):302–11.
- [9] Goodman W, Goldin J, Kuizon B, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342(20):1478–83.

- [10] Bricker NS, Slatopolsky E, Reiss E, Avioli LV. Calcium, phosphorus and bone in renal disease and transplantation. *Arch Intern Med* 1969;123(5):543–53.
- [11] Slatopolsky E, Caglar S, Pennell JP, Taggart DD, Canterbury JM, Reiss E, Bricker NS. On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. *J Clin Invest* 1971;50(3):492–9.
- [12] Drueke T, Fauchet M, Fleury J, Lesourd P, Toure Y, Le Pailleur C, de Vernejoul P, Crosnier J. Effect of parathyroidectomy on left-ventricular function in haemodialysis patients. *Lancet* 1980;19(1):112–4.
- [13] Sato S, Ohta M, Kawaguchi Y, Okada H, Ono M, Saito H, Utsunomiya M, Tamura T, Sugimoto K, Takamizawa S. Effects of parathyroidectomy on left ventricular mass in patients with hyperparathyroidism. *Miner Electrolyte Metab* 1995;21(1-3):67–71.
- [14] Lazarus JM, Lowrie EG, Hampers CL, Merrill JP. Cardiovascular disease in uremic patients on hemodialysis. *Kidney Int* 1975;Suppl1:67–175.
- [15] Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607–17.
- [16] Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO₄, CaPO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131–38.
- [17] Chen Hsing Hsu. Calcium and phosphate metabolism Management in chronic renal Disease. 2006 Springer Science. Pag 29-30.
- [18] Roxane Laboratories, Inc. Columbus, Ohio 43216. Ficha descriptiva para Calcitriol, cápsulas 0.25mcg.
- [19] Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, and Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clinical Endocrinology* 2009;71:485–93.

- [20] Indridason O, Quarles D. Comparison of treatments for mild secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;57:282–92.
- [21] Chiu Y, Jiwakanon S, Lukowsky L, Duong U, Kalantar Kamyar, Mehrotra R. An Update on the Comparisons of Mortality Outcomes of Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. *Seminaries of Nephrology* 2011;31(2):152–8.
- [22] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney Int* 2009;76(Suppl 113):S1–S130.
- [23] Cunningham J, Locatelli F. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options. *Clin J Am Soc Nephro* 2011;16:913–21.
- [24] Kuzela DC, Huffer WE, Conger JD, Winter SD, Hammond WS. Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. *Am J Pathol* 1977;86(2):403–24.
- [25] Amann K, Ritz E, Wiest G, Klaus G, Mall G. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1814–19.
- [26] Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PK, Lui SF, Sanderson JE. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(1):159–68.
- [27] Lacour B, Lucas A, Auchere D, Ruellan N, de Serre Patey NM, Drueke TB. Chronic renal failure is associated with increased tissue deposition of lanthanum after 28 day oral administration. *Kidney Int* 2005;67(3):1062–9.
- [28] Tsukamoto Y, Mariyo R, Nomura Y, Sato N, Faugere MC, Malluche HH. Long-term effect of oral calcitriol pulse therapy on bone in hemodialysis patients. *Bone* 1993;14(3):421-5.
- [29] Fukagawa M, Okazaki R, Takano K, Kaname S, Ogata E, Kitaoka M, Harada S, Sekine N, Matsumoto T, Kurokawa K. Regression of Parathyroid Hyperplasia by Calcitriol-Pulse Therapy in Patients on Long-Term Dialysis. *N Engl J Med* 1990;323(6):421-2.

- [30] Martin KJ, Gonzalez EA, Slatopolsky E. The parathyroids in renal disease: Pathophysiology. *The Parathyroids: Basic Clinical Concepts*, 2nd edition, San Diego, Academic Press Inc., 2001, pp 625– 634
- [31] Frazao J, Chesney R, and Coburn JW. Intermittent oral 1 α -hydroxyvitamin D2 is effective and safe for the suppression of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. 1 α OH $_2$ Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl 3): 68–72.
- [32] Tsukamoto Y1, Nomura M, Takahashi Y, Takagi Y, Yoshida A, Nagaoka T, Togashi K, Kikawada R, Marumo F. The 'oral 1,25-dihydroxyvitamin D3 pulse therapy' in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Nephron*. 1991;57(1):23-8.
- [33] Henry John B (1988). Todd Sandford. Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio (8va edición) Salvat. Pp. 182-197.
- [34] Lowrie EG, Lew NL: Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990;15:458-82.
- [35] Slinin Y, Foley R, Collins A; Calcium, Phosphorus, Parathyroid Hormone, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis Patients: The USRDS Waves 1, 3, and 4 Study. *J Am Soc Nephrol* 16: 1788–1793, 2005
- [36] Naves-Díaz M, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A: Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 1938–1947
- [37] Goicoechea M., Vázquez I., Ruiz M., Gómez-Campderá F., Pérez-García R., Valderrábano F: El control del hiperparatiroidismo secundario con calcitriol intravenoso mejora la anemia y disminuye las necesidades de eritropoyetina (EPO). *NEFROLOGIA. Vol. XVII. Núm. 4. 1997.*
- [38] Di Bernardo J, Silvio E, Huespe L, Soto J, Troia S. La anemia en los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis: Rol del Hiperparatiroidismo Secundario y de las

alteraciones del Metabolismo Fosfo-cálcico. *Comunicaciones Científicas y Tecnológicas 2003*.

Resumen: E-045.

[39] Tonbul H, Solak Y, Atalay H, Turkmen K, Altintepe L. Efficacy and Tolerability of Intravenous Paricalcitol in Calcitriol-Resistant Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism: 12-Month Prospective Study. *Renal Failure 297, Vol 34, 3*.

[40] Negri A, Brandenburg V. Calcitriol resistance in hemodialysis patients with secondary Hyperparathyroidism. *Int Urol Nephrol (2014) 46:1145–1151*