



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
DR ERNESTO RAMOS BOURS

T E S I S

**PREVALENCIA DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN LOS PACIENTES
EN HEMODIALISIS CON ANEMIA SEVERA**

**QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:
Everardo Gonzalez Bocanegra

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: NOHELIA G. PACHECO HOYOS
Universidad de Sonora; Hospital General del Estado de Sonora
CODIRECTOR DE TESIS: LUZ DEL CARMEN RAMÍREZ ZAZUETA
Hospital General del Estado de Sonora
COMITÉ TUTOR: RICARDO MORALES ALVÁREZ
Hospital General del Estado de Sonora
MIGUEL FRANCISCO ABRIL GARCÍA
Hospital General del Estado de Sonora

Hermosillo Sonora; julio 2018



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.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DIRECTIVO DE TESIS

Los presentes hemos revisado el trabajo del médico residente de cuarto año Everardo Gonzalez Bocanegra y lo encontramos adecuado para continuar con su proceso de titulación para obtener su grado de médico especialista en medicina interna.

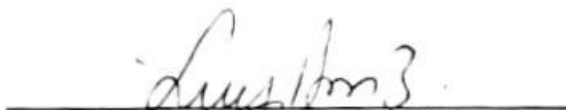


Nohelia G. Pacheco Hoyos

Tutor principal

Hospital General del Estado de Sonora

Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, Universidad de Sonora



Luz del Carmen Ramírez Zazueta

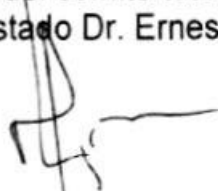
Codirector

Hospital General del Estado Dr. Ernesto Ramos Bours

Ricardo Morales Álvarez

Miembro del comité tutorial

Hospital General del Estado Dr. Ernesto Ramos Bours



Miguel Francisco Abril García

Miembro del comité tutorial

Hospital General del Estado Dr. Ernesto Ramos Bours

LIBERACIÓN DE TESIS

La División de Enseñanza e Investigación del Hospital General del Estado de Sonora hace constar que realizó la revisión del trabajo de tesis del médico residente: **EVERARDO GONZALEZ BOCANEGRA** cuyo título es: **"PREVALENCIA DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN LOS PACIENTES EN HEMODIALISIS CON ANEMIA SEVERA"** Con base en los lineamientos metodológicos establecidos por el Hospital General del Estado "Dr. Ernesto Ramos Bours," se considera que la tesis reúne los requisitos necesarios para un trabajo de investigación científica y cumple con los requerimientos solicitados por la Universidad Nacional Autónoma de México. Por lo tanto, la División de Enseñanza e Investigación acepta el trabajo de tesis para ser sustentado en el examen de grado de especialidad médica; aclarando que el contenido e información presentados en dicho documento son responsabilidad del autor de la tesis.

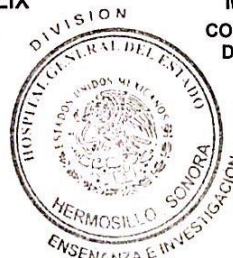
ATENTAMENTE



DR. JUAN PABLO CONTRERAS FÉLIX
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO



M en C. NOHELIA G. PACHECO
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO



C.c.p. Archivo
NGPH

AGRADECIMIENTOS

1. Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme realizar mis estudios de especialidad médica.
2. Agradezco al Hospital General de Ciudad Obregón y al Hospital General del Estado de Sonora Dr. Ernesto Ramos Bours por ser los hospitales donde me forme como médico internista.
3. Agradezco a los miembros del comité de tesis por sus aportaciones y revisiones.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi madre y a mi padre que de forma incondicional me han dado todo el apoyo para lograr lo que me he propuesto, han hecho de mi lo que ahora soy, gracias.

“El hombre que le teme a la derrota, ya ha sido derrotado”, Juego de Tronos (Game of Thrones).

“La mente necesita libros como la espada necesita una piedra de afilar si quiere mantener su agudeza”, Juego de Tronos (Game of Thrones).

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5,6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	7, 8, 9
OBJETIVOS.....	10
HIPÓTESIS CIENTÍFICA.....	11
MARCO TEÓRICO.....	12- 22
MATERIALES Y MÉTODO.....	23- 25
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	27- 37
CONCLUSIONES.....	37
LITERATURA CITADA.....	38
ANEXOS.....	40

RESUMEN

La anemia por enfermedades crónicas es una afección cada vez más frecuente, especialmente en los enfermos renales con tratamiento de sustitución renal. Esto puede presentarse incluso a pesar de manejo médico adecuado con hematínicos como ácido fólico, vitamina B12, hierro, vitamina D, eritropoyetina y/o hemotransfusiones. Por lo tanto, es importante investigar otros factores que pudieran estar relacionados con este tipo de anemia como es el caso de la hormona paratiroidea. En este estudio se investiga la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en los pacientes en hemodiálisis con anemia severa. Esta investigación de ciencia básica servirá como antecedente para futuras investigaciones para plantear aspectos básicos que permitan establecer la posibilidad de dar tratamiento ya sea médico o quirúrgico en los pacientes que se confirme esta complicación. Se presenta un estudio prospectivo de alcance descriptivo utilizando un muestreo no probabilístico de un año. Los resultados se vaciaron en una hoja de cálculo y se evaluaron mediante estadística descriptiva y pruebas de hipótesis de relación para las variables nominales. Se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS V.25 para Windows. Todas las pruebas se realizaron con una confiabilidad del 95%.

INTRODUCCIÓN

En el año 2008 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó una prevalencia de anemia de 1,620 millones de personas; aproximadamente el 24.8% de la población mundial, siendo el grupo de los niños el más afectado. Se definen los siguientes grados de anemia: leve 11.9- 10.0mg/dL, moderada 9.9- 8mg/dL y severa < 7.9mg/dL. Las causas de la anemia son diversas y multifactoriales, entre las principales se encuentran: deficiencia de ácido fólico, vitamina B 12 y hierro, anemia de las enfermedades crónicas y dentro de estas la anemia en los pacientes con enfermedad renal crónica (1,2).

La anemia de los pacientes renales se presenta incluso en aquellos a quienes se les indica manejo con hierro, ácido fólico, eritropoyetina y transfusiones. Esto es especialmente cierto en el Hospital General del Estado de Sonora (HGES), donde al mes de julio de 2017 el 32% de los pacientes en hemodiálisis presentan anemia severa, es decir 47 de 146 pacientes en tratamiento de sustitución renal (Archivo HGES).

El presente trabajo pretende establecer la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario como causa de anemia en este tipo de pacientes que además se encuentran ya en tratamiento con diferentes fármacos para evitar o disminuir la gravedad de ésta. En otros países ya se ha estudiado y documentado con excelentes resultados la disminución o corrección de la anemia cuando se implementa un tratamiento para evitar el efecto de la hormona paratiroidea. Sin embargo, como se comentará posteriormente, es una complicación infradiagnosticada, usualmente no se piensa en esta además de que no se cuenta

con los medios para su diagnóstico; por lo tanto en muy pocas ocasiones llega a ser susceptible de tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La presente investigación tiene dos planteamientos principales derivados de la recopilación de diferentes estudios; dichos planteamientos son:

Planteamiento general

¿Cuál es la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en hemodiálisis y que presentan anemia severa?

Planteamiento secundario

Debido a que la hormona paratiroidea no forma parte de los estudios realizados por el laboratorio del Hospital General del Estado de Sonora, podría utilizarse la *fosfatasa alcalina* (FA) como marcador secundario. Bajo este contexto, ¿existe relación entre la hormona paratiroidea y la FA como marcador secundario para el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en los pacientes en hemodiálisis con anemia severa?

En lo que respecta a la justificación de la investigación se tiene que la anemia es una enfermedad global que afecta a más de 1,620 millones de personas alrededor del mundo. La ERC tiene una prevalencia aproximada de 30 millones (14.8%) de personas adultas en Estados Unidos, en este grupo de pacientes hay una relación inversamente proporcional entre la anemia y la etapa de la enfermedad renal, es decir a mayor estadio de la enfermedad mayor probabilidad y severidad de anemia (1, 3).

Ambas enfermedades son una carga importante para los servicios de salud en todo el mundo, además del impacto negativo que se presenta en el entorno

familiar, social y laboral de la persona. Por otro lado, la anemia asociada a ERC presenta un tratamiento complejo y de forma indefinida. En relación a esto, se sabe que en el Hospital General del Estado de Sonora (HGESON), existe una gran cantidad de pacientes que ingresan por anemia de diferentes etiologías, desde aquellas por deficiencias nutricionales hasta las secundarios a problemas puramente hematológicos. No obstante, el impacto que tiene esta enfermedad en dicha institución no ha sido evaluado previamente.

La ERC tiene una prevalencia alta en el HGESON. En relación a la anemia que acompaña a esta enfermedad, hasta julio del 2017 existe un registro de 146 pacientes en el servicio de hemodiálisis; de los cuales, el 32% presentan hemoglobina menor de 7.9mg/dL a pesar del tratamiento establecido a base de hierro, ácido fólico, vitamina B 12, vitamina D, eritropoyetina e incluso transfusiones sanguíneas.

En México no existen estudios donde se establezca la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con ERC. Por lo que la realización de este protocolo aporta información estadística para México que permite comparar con la información obtenida en otros países, pero sobre todo permite informar a los directivos del hospital la prevalencia de una complicación que no se diagnóstica y por lo tanto no se da tratamiento. Esto último genera aumento de costos al dar tratamientos convencionales a una anemia refractaria.

Desde el enfoque de los beneficios al paciente, la presente investigación podría tener un impacto en la calidad de vida de los pacientes, en su economía y

sobre todo de la institución, al convertirse en una complicación susceptible de tratamiento.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Establecer la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes en hemodiálisis con anemia severa en el Hospital General del Estado de Sonora.

OBJETIVOS PARTICULARES:

Establecer si existe relación entre los niveles de fosfatasa alcalina con los niveles de hormona paratiroidea para utilizarla como marcado secundario en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario.

HIPÓTESIS CIENTÍFICA

Se espera encontrar que exista relación entre los niveles de fosfatasa alcalina con los niveles de hormona paratiroidea como marcado secundario en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario.

MARCO TEÓRICO

ANEMIA

La anemia es una alteración que se caracteriza por la disminución en la cantidad de eritrocitos, muchas veces acompañada de niveles bajos de hemoglobina o alteraciones en la morfología de la célula roja, además de una capacidad insuficiente para satisfacer las necesidades de oxígeno del organismo (4). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define anemia según el sexo, edad, altitud sobre el nivel del mar, embarazo y tabaquismo y la clasifica con base al nivel de hemoglobina en leve, moderada y severa. Se establece así, anemia leve en mujeres mayores de 15 años a una hemoglobina entre 11.9 y 10.0mg/dL, moderada de 9.9 a 8.0mg/dL y severa a una cifra ≤ 7.9 mg/dL. Para los hombres mayores de 15 años se clasifica anemia leve a niveles de hemoglobina entre 12.9 y 10.0, moderada de 9.9 a 8-0 y severa a una cifra ≤ 7.9 mg/dL. Además, se modifica el nivel de hemoglobina según la altitud sobre el nivel del mar y el índice tabáquico (2, 4). En el año 2008 la OMS estimó una prevalencia de anemia de 1,620 millones de personas, aproximadamente el 24.8% de la población mundial, siendo el grupo de los niños el más afectado (1, 2).

Las anemias se pueden dividir en dos grandes grupos: regenerativas y arregenerativas; esto último con base a la capacidad o no de mantener la producción eritrocitaria por parte de la médula ósea. En las primeras, la capacidad de producción de células rojas se encuentra conservada, mientras que en las segundas ésta se encuentra pérdida (5).

Las manifestaciones clínicas de la anemia dependen de varios factores, entre ellos están: edad, estado previo de salud, severidad, velocidad de instauración y mecanismos compensatorios. Algunos de los síntomas más frecuentes son: astenia, adinamia, cefalea, vértigo, calambres, cambio fácil de humor e irritabilidad, falta de concentración, disminución de la memoria, insomnio, etc. Los signos clínicos más frecuentes son: palidez de tegumentos, vasoconstricción cutánea y soplos hemodinámicos (5)

Las causas de la anemia son diversas y multifactoriales, se encuentran aquellas por pérdidas sanguíneas, alteraciones en la membrana eritrocitaria, deficiencias enzimáticas, alteraciones en la hemoglobina, agentes tóxicos, infecciosos, causas mecánicas, inmunológicas, autoanticuerpos, insuficiencia e invasión medular, deficiencias nutricionales, trastornos metabólicos, alteraciones hormonales, etc. Dentro de las anemias secundarias a deficiencias nutricionales y trastornos metabólicos se encuentran la anemia por deficiencia de hierro que es la principal causa de anemia a nivel mundial y la anemia secundaria a enfermedades crónicas que es la segunda en prevalencia e importancia y la más frecuente en los pacientes hospitalizados, a ésta última también se le conoce como anemia de la inflamación (2, 4, 5, 6, 7).

La anemia de las enfermedades crónicas se caracteriza por alteraciones en la homeostasis del hierro. Existe un incremento en la captación y retención de este elemento por las células del sistema fagocítico mononuclear (SFM), disminución de la absorción en las vellosidades intestinales del duodeno y limitación de la disponibilidad para las células progenitoras eritroides, resultando en una

eritropoyesis restringida. Por lo general, este tipo de anemia es de tipo normocítica y normocrómica, con disminución de la transferrina, aumento de la ferritina y presencia en la médula ósea de macrófagos. Es una anemia mediada por el sistema inmunológico a través de citocinas inflamatorias, las cuales junto con las células del SFM inducen los cambios antes mencionados así como disminución en la producción de la eritropoyetina y de la vida media de las células rojas (6,7).

La interleucina 1 (IL- 1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) se asocian a la síntesis de ferritina inducible por inflamación, siendo la mayor proteína asociada con los depósitos de hierro, por los macrófagos y hepatocitos. En la inflamación crónica, la adquisición de hierro por los macrófagos se debe en su mayoría a la eritrofagocitosis y al transporte transmembrana del hierro en estado ferroso por la proteína de transporte divalente de metal (DMT1) (6,7).

El interferón γ , TNF- α y los lipopolisacáridos, regulan la expresión de DMT1 con un incremento en la captación de hierro en los macrófagos activados. Este estímulo proinflamatorio induce retención de hierro en los macrófagos, por la regulación a la baja en la expresión de ferroportina la cual es una proteína transmembrana responsable del transporte de hierro ferroso absorbido desde los enterocitos del duodeno a la circulación (6).

La hepcidina, proteína encargada de internalizar y degradar a la ferroportina está expresada en los hepatocitos, vellosidades intestinales en el duodeno y macrófagos, tiene un rol central en la regulación de la homeostasis del hierro y se encuentra directa o indirectamente relacionada con el desarrollo de la mayoría de las anemias por deficiencia o sobrecarga del mismo. Niveles altos de hepcidina,

llevan a la supresión intestinal de absorción de hierro y de su liberación por hepatocitos y macrófagos, mientras que una baja concentración produce una liberación acelerada por estas células. Así la sobreexpresión de esta proteína resulta en una severa deficiencia de hierro, inducible por interleucina 6 (IL- 6) y lipopolisacaridos e inhibida por el TNF- α . (6, 7).

La anemia de la enfermedad renal crónica (ERC), comparte algunas características de la anemia de las enfermedades crónicas. Esta se debe principalmente a una disminución en la producción o ausencia de eritropoyetina, así como a los efectos antiproliferativos secundarios a la acumulación de toxinas urémicas. Además, en los pacientes con ERC terminal hay activación inmunológica crónica secundaria al contacto con las membranas de diálisis e infecciones frecuentes, con la consiguiente alteración en la dinámica del hierro característica de la anemia de enfermedades crónicas (6).

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y ANEMIA

La enfermedad renal crónica (ERC), es un problema de salud global con un alto costo económico para los sistemas de salud, además de ser un factor de riesgo independiente para enfermedades cardiovasculares. Todas las etapas de la ERC se asocian con incremento de la morbilidad cardiovascular, alteraciones cognitivas, incremento en el número y duración de las hospitalizaciones, elevación de la mortalidad prematura y/o disminución de la calidad de vida. La ERC es por lo general asintomática hasta las etapas finales y la prevalencia exacta es desconocida. En una revisión sistemática y metaanálisis realizado en el 2015, Global Prevalence of Chronic Kidney Disease, se determinó la prevalencia de la

ERC por etapas, localización geográfica, género y edad, encontrando una media de ERC de 13.4% a nivel mundial con la siguiente prevalencia por etapas: etapa 1 definida por un índice de filtración glomerular (IFG) > 90 ml (IFG) 3.5%, etapa 2 : IFG de 60- 89ml 3.9%, etapa 3 : IFG de 30- 59ml 7.6%, etapa 4: IFG de 29-15ml 0.4% y etapa 5: IFG < 15 ml 0.1%. (6, 7, 12). Siendo las principales causas de la ERC la diabetes mellitus tipo 1 y 2 y la hipertensión arterial sistémica, 33% y 21% respectivamente (8).

La anemia fue relacionada con la ERC desde hace más de 170 años por Richard Bright (7). Conforme la enfermedad progresa, la anemia aumenta en prevalencia afectando casi al total de los pacientes que se encuentran en etapa 5, siendo típicamente normocítica-normocrómica e hipoproliferativa. En 1950, se demostró la existencia de un factor responsable de estimular la eritropoyesis y el riñón como su principal fuente, la eritropoyetina, surgiendo así la hipótesis de que la deficiencia de esta hormona era el factor predominante para la presentación de la anemia de la ERC (8, 9). La purificación y clonación de la eritropoyetina al final de los años setentas y ochentas permitió el desarrollo de ensayos inmunológicos para la cuantificación de sus niveles circulantes. Aunque generalmente estos se encuentran normales o ligeramente disminuidos en la anemia de la ERC, los mismos se consideran inapropiadamente bajos en relación al grado de anemia ya que pacientes con el mismo grado de anemia pero con función renal conservada tienen niveles 10 a 100 veces más altos. Un inconveniente importante de estos estudios fue que no todos los fragmentos inmunogénicos de la eritropoyetina se correlacionaban con actividad biológica (9).

El tratamiento de la anemia en los pacientes renales se revolucionó a finales de los años ochenta. La introducción de la eritropoyetina recombinante humana benefició enormemente a los pacientes con la mejoría de los síntomas y liberación de transfusiones sanguíneas y sus complicaciones principalmente (sobrecarga de hierro, infecciones, sensibilización). Sin embargo, desde los estudios iniciales se notaron algunos efectos adversos en los pacientes que recibían estos agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), tales como empeoramiento de la hipertensión, convulsiones y trombosis de los accesos para diálisis. Se demostró en estudios prospectivos controlados aleatorizados, que los AEE no reducen los resultados adversos asociados con la anemia, como la mortalidad, eventos cardiovasculares no fatales, hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), hospitalizaciones y progresión de la enfermedad renal. De hecho, en estudios recientes en pacientes con hemodiálisis y prediálisis se demostró un incremento de la mortalidad, efectos cardiovasculares adversos y eventos cerebrales vasculares (EVC), como resultado de la administración de AEE con el objetivo de lograr una hemoglobina $> 11\text{mg/dL}$. Estudios posteriores sugirieron asociación entre las altas dosis de los AEE con los efectos adversos antes mencionados. Una resistencia relativa a estos agentes, se han asociado también con un incremento de la progresión de neoplasias y muerte por cáncer (9, 14).

Aunque la deficiencia relativa de eritropoyetina contribuye a la anemia de la ERC no es la única causa. La anemia de la ERC puede ser resistente a los AEE en aproximadamente un 10- 20% de pacientes. Algunos estudios sugieren que existen inhibidores de la eritropoyesis inducidos por uremia; sin embargo, no se ha

identificado un supresor específico. La disminución de la vida media de las células rojas también contribuye a la anemia y ha sido demostrado, si bien, la fisiopatología no se ha comprendido del todo. Deficiencias nutricionales como la del hierro, ácido fólico y vitamina B12 no son tan frecuentes debido a la suplementación de estas vitaminas en los pacientes en hemodiálisis. Es por esto muy importante una evaluación de otras causas de resistencia a los AEE especialmente cuando no hay deficiencia de hierro, como hiperparatiroidismo secundario, neoplasias e infecciones ocultas (9, 14).

HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

En un estudio realizado en Paris en 1978 se realizó paratiroidectomía a 18 pacientes en hemodiálisis en quienes se había documentado hiperparatiroidismo con hasta 10 veces el límite superior de corte de la hormona paratiroidea. La principal razón para llevar a cabo la cirugía fue la hiperfosfatemia refractaria a manejo médico asociada a prurito intenso y calcificaciones metastásicas. Seis a nueve meses después del procedimiento se observó un aumento significativo del hematocrito y la hemoglobina así como disminución de los niveles de fósforo y los síntomas asociados. Se concluyó que la hormona paratiroidea es una toxina urémica que podría directamente inhibir la eritropoyesis o indirectamente al inducir fibrosis en la médula ósea (10).

En otro estudio realizado en Estados Unidos, California en 1981, se estudió el efecto de la hormona paratiroidea en células hematopoyéticas de sangre periférica de humanos y de médula ósea de ratón. Se demostró que la molécula intacta de la hormona paratiroidea (1- 84 aminoácidos) y probablemente un fragmento C-

terminal (53- 84 aminoácidos) inhiben in vitro la eritropoyesis mientras que el fragmento N- terminal (1- 34 aminoácidos) no tiene este efecto; estas son las formas biológicamente activas. Con esto se determinó que la disminución en la producción de eritrocitos en los pacientes urémicos indica un exceso de hormona paratiroidea además de la ya reducida disponibilidad de eritropoyetina (11).

En 1985 se realizó un estudio en Estados Unidos con dos grupos experimentales de la especie *Canis lupus familiaris* (perro común) a quienes se les indujo insuficiencia renal crónica, un grupo de perros con glándula tiroidea intacta y otro grupo con paratiroidectomía. Se demostró que el exceso en sangre de hormona paratiroidea y no otras sustancias, era la responsable de la reducción en la vida media de las células rojas por aumento en su fragilidad y posterior hemólisis (12).

En estudios recientes se ha relacionado al hiperparatiroidismo secundario a ERC, como una sobreproducción de hormona paratiroidea como resultado de cambios en el metabolismo óseo y mineral que se presentan en esta patología. Los factores responsables de la estimulación de las glándulas paratiroides en el paciente con ERC son: la hipocalcemia, la disminución de los niveles de 1- 25-dihidroxicolecalciferol (vitamina D3 activa), hiperfosfatemia, disminución en la activación del receptor sensible a calcio en las paratiroides y resistencia ósea a los efectos calcémicos de la hormona paratiroidea. Se ha implicado también al factor de crecimiento de fibroblastos 23, el cual se encuentra aumentado como consecuencia de la hiperfosfatemia y actúa como inhibidor de la conversión de la vitamina D a su forma activa, participando en el hiperparatiroidismo secundario.

Aunque esta alteración cursa normalmente asintomática, la osteodistrofia renal y la osteítis fibrosa quística son desarrolladas como efecto directo de los niveles elevados de la hormona paratiroidea (13, 14).

El hiperparatiroidismo secundario se desarrolla de forma temprana en el curso de la enfermedad renal crónica, antes de necesitar de tratamiento sustitutivo, desafortunadamente no es reconocido y es inadecuadamente tratado en las primeras etapas de la ERC cuando la terapia tendría mayores beneficios (13, 14).

Baradaran et al., (2001) estudiaron a 36 pacientes con hiperparatiroidismo secundario en pacientes con ERC en hemodiálisis, encontrando una correlación inversa entre la hormona paratiroidea intacta y la hemoglobina y el hematocrito. Además, afirma que el hiperparatiroidismo por sí sólo puede intensificar la anemia en estos pacientes, por lo que se recomienda un mejor control de la hiperfosfatemia y los niveles séricos de esta hormona (15).

En un ensayo transversal realizado por Chutia et al., (2013), se estudió la relación del hiperparatiroidismo secundario con los niveles de hemoglobina en 63 pacientes con ERC, demostrando una relación significativa e inversa entre estas dos variables. También se encontró que no hay asociación entre la hormona paratiroidea y la ferritina sérica concluyendo que la anemia observada en estos pacientes no se debe a deficiencia de hierro y que se requieren niveles adecuados de esta hormona para un mejor manejo de la anemia (13, 14).

Se proponen otros mecanismos fisiopatológicos de la anemia secundaria al hiperparatiroidismo. Uno de estos mecanismos es el incremento de fibrosis en la

médula ósea, lo que lleva a disminución de la eritropoyetina y posterior resistencia a esta. Las células donde actúa la eritropoyetina en la médula ósea tienen receptores para el calcitriol, los cuales inducen proliferación y maduración de los progenitores eritroides. Por esto, la deficiencia de calcitriol como causa de hiperparatiroidismo tiene un impacto negativo importante en la eritropoyesis. La fibrosis producida por la hormona paratiroidea ha sido demostrado en los estudios de Brickmann et al., (1974); Zingraff et al., (1978) y Barbour, (1979). Además, existe evidencia también de que los niveles elevados de esta hormona son un factor que influye en la fragilidad osmótica de los glóbulos rojos, induciendo una disminución de la vida media de los eritrocitos, demostrándose en los estudios de Wu et al., (1986) y Akmal et al., (1986) (13, 14).

Se han desarrollado estudios recientes donde se ha realizado paratiroidectomía y por otro lado tratamiento médico con sensibilizadores de los receptores de calcio (calciomimético) con resultados favorables, descenso significativo de los niveles de hormona paratiroidea y elevación de los niveles de hemoglobina. No obstante, es necesaria la realización de más estudios clínicos prospectivos donde se continúe evaluando la respuesta a estas terapias y se compare la una con la otra (14).

Por último debido al alto costo de la hormona paratiroidea se han realizado estudios donde se utiliza la fosfatasa alcalina (FA) como marcador alternativo a la hormona paratiroidea en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en la ERC. En un estudio realizado en dos hospitales de la Ciudad de México en 2015 se evaluó la FA como marcador en lugar de la hormona paratiroidea para el

diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en la ERC, encontrando una relación significativa y reportando que por cada unidad de hormona paratiroidea la FA aumenta 56 veces (16). Además, en otro estudio realizado en Irán en 2007 en 30 pacientes con ERC en hemodiálisis se investigó la relación entre la hormona paratiroidea con el calcio, fosforo y fosfatasa alcalina, encontrando una correlación significativa sólo entre la FA (17).

MATERIALES Y MÉTODO

Diseño del estudio

Se presenta un estudio clínico descriptivo y correlacional cuya población de estudio estuvo constituida por pacientes del Hospital General del Estado de Sonora con diagnóstico de enfermedad renal crónica en hemodiálisis que además hayan cursado con anemia severa desde que se inició el tratamiento con hemodiálisis.

Población y periodo de estudio

Para realizar el estudio se consideraron pacientes del Hospital General del Estado de Sonora que se encuentran en hemodiálisis desde junio de 2017.

Criterios de muestreo y elección del tamaño de muestra

Se tomó la base de datos del servicio de hemodiálisis con un registro total para el 24 de julio del 2017 de 146 pacientes. Se seleccionaron a pacientes que hayan cursado con anemia severa desde que se inició el tratamiento con hemodiálisis. De estos, se realizó un muestreo aleatorio de 10 pacientes asignados con un 95% I.C.

Criterios de selección de pacientes

Criterios de inclusión

Pacientes del sexo masculino y femenino mayores de 18 años de edad con ERC en hemodiálisis que hayan presentado anemia severa.

Criterios de exclusión

Cáncer.

Enfermedad hematológica diferente a la anemia.

Criterios de eliminación

Defunción.

Descripción metodológica del estudio

Para julio de 2017 se documentaron 146 pacientes en hemodiálisis en el Hospital General del Estado de Sonora, de los cuales 47 pacientes se encontraban con anemia severa. Se procedió a determinar los niveles de hormona paratiroidea y fosfatasa alcalina de los pacientes que hayan cursado con anemia severa para realizar el estudio estadístico en una muestra aleatoria de 10 pacientes. El análisis consiste en establecer la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario y establecer si existe relación entre los niveles de fosfatasa alcalina con los de hormona paratiroidea para utilizarla como marcador secundario en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario.

Categorización de las variables según la metodología

Edad: Tiempo de vida de la persona considerada en años como variable numérica independiente.

Sexo: Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer. Será una variable dicotómica independiente.

Hemoglobina: proteína transportadora de oxígeno, variable numérica continua medida en mg/dL.

Hormona paratiroidea sérica: hormona encargada principalmente de la regulación del metabolismo del calcio y fósforo, variable numérica continua expresada en pg/ml.

Fosfatasa alcalina sérica: enzima hidrolasa encargada de eliminar grupos fosfatos producida en el hígado principalmente, variable numérica continua expresada en UI/L.

Análisis de datos

Las variables fueron depositadas en una hoja de cálculo de IBM SPSS en su versión 24 para Windows. Los datos fueron ordenados en orden ascendente para su posterior análisis. Las variables nominales como el sexo, fueron evaluadas mediante un método de frecuencia y se construyeron gráficas de proporciones y frecuencias. Los valores de hormona y la enzima FA cuyo comportamiento es el de variables continuas fueron sometidos a un análisis de distribución y dispersión de datos mediante la construcción de gráficas de caja, gráficos de P-P plot y estadística descriptiva (medidas de tendencia central). Posteriormente, se aplicó una prueba de normalidad de Shapiro-Wilk considerando una $p > 0.5$ para las funciones con distribución Gausiana. Posteriormente, y considerando los resultados de la prueba de normalidad se aplicó un análisis de correlación de Spearman para ambas variables continuas.

Recursos empleados

La presente investigación se ha llevado a cabo gracias a los recursos de la institución y del investigador. Se consideró factible su realización tras cubrir los aspectos arriba mencionados.

Recursos Humanos

Médico residente

Médico adscrito al servicio de Nefrología

Recursos Físicos

Computadora.

Paquete estadístico: SPSS V25 para Windows.

Archivo: Expedientes clínicos

Recursos Financieros

Los gastos generados en el estudio fueron cubiertos por el hospital e investigador.

Este proyecto ha sido evaluado por la Coordinación de Investigación del Hospital General del Estado de Sonora y por el Comité de Investigación de dicho nosocomio.

Aspectos éticos de la investigación

El presente estudio se apega a las normas éticas vigentes. De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. Se trata de un estudio sin riesgo, ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental prospectivos y no se realizó intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

Se ha cuidado la confidencialidad de la manera siguientes: No se incluyen nombres ni identificadores de pacientes en este estudio.

Consideraciones de la Norma e Instructivos Institucionales

Este estudio se ajusta a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica. Por lo tanto, se realizó hasta que fue aprobado por el comité local de investigación.

RESULTADOS

Para el mes de julio de 2017 se registraron 146 pacientes que acudían al servicio de nefrología al menos una vez por semana para tratamiento de hemodiálisis (figura 1). De estos pacientes, el 32% (47) cursaba con anemia severa (figura 2). Se observó mayor prevalencia de anemia severa en hombres con el 53.5% mientras que la prevalencia en mujeres fue del 46.5% (figura 3). Se seleccionó de forma aleatoria a 10 pacientes con anemia severa para cuantificar niveles de hormona paratiroidea. Los niveles normales de esta hormona son de 15 a 68 pg/ml y los valores encontrados en la muestra fueron de 352 a 2831pg/ml, diagnosticándose hiperparatiroidismo secundario en todos los pacientes; es decir, una prevalencia del 100% para esta enfermedad. La fosfatasa alcalina normal es de 35 a 104 UI/L y los niveles reportados en esta investigación se encontraron entre 100 y 834 UI/L.

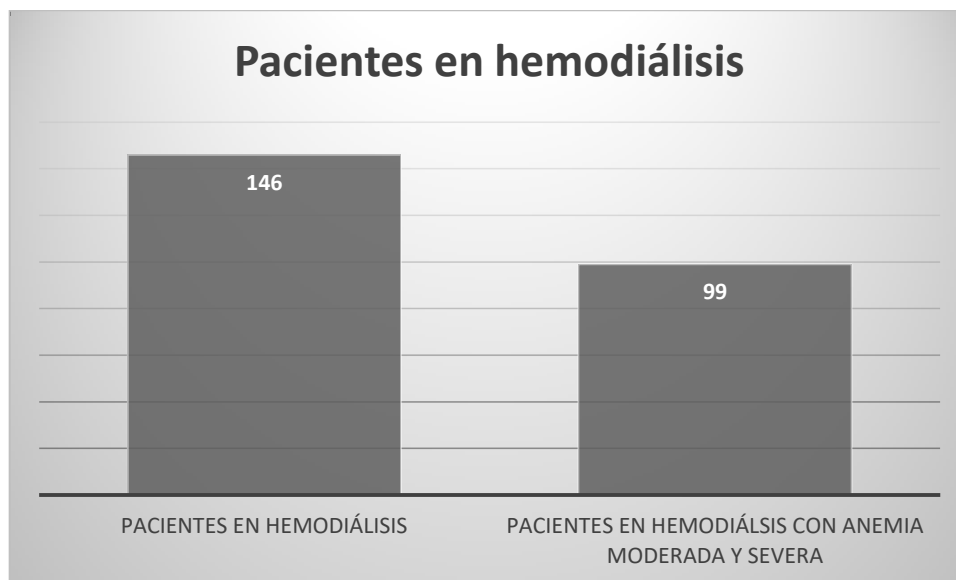


Figura 1. Gráficas de barras para mostrar la prevalencia de pacientes en hemodiálisis y pacientes con anemia moderada y severa.

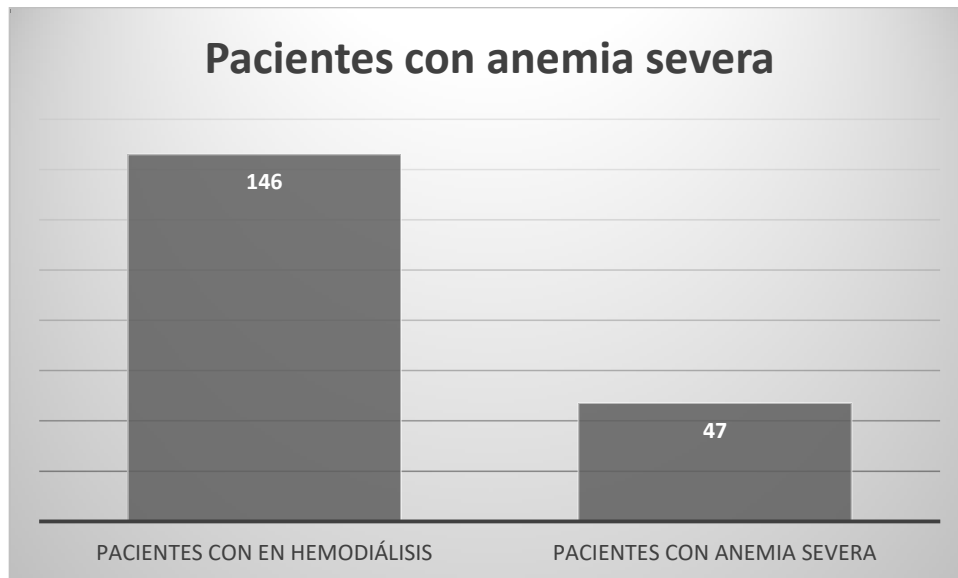


Figura 2. Gráficas de barras para mostrar la prevalencia de pacientes con anemia severa.

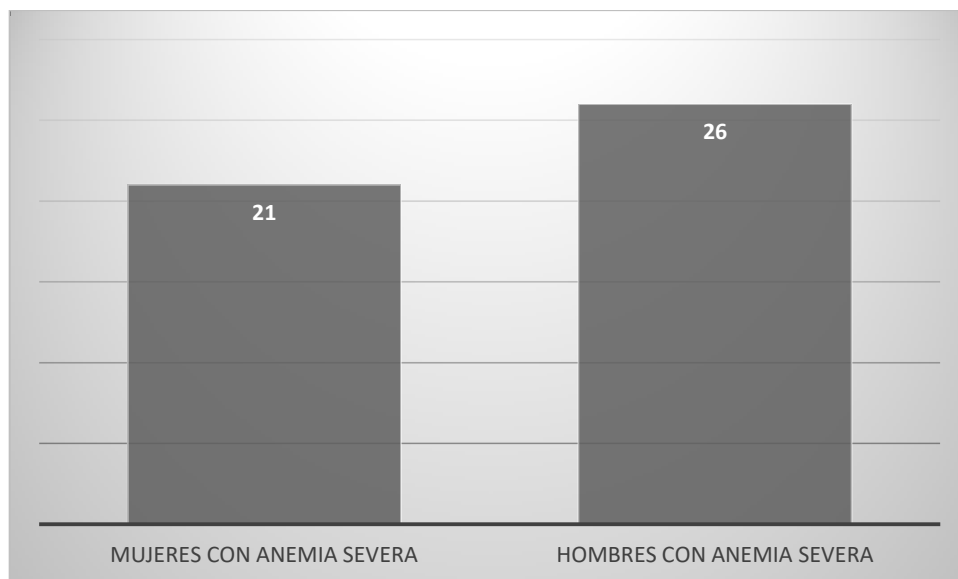


Figura 3. Gráficas de barras para mostrar la prevalencia de anemia severa por hombres y mujeres.

Distribución y comportamiento de las variables PTH y FA

Los valores reportados para la hormona PTH y la enzima FA se pueden observar en la figura 4. Para PTH se encontraron valores que oscilan entre los 352 y 2831 pg/ml mientras que los valores de FA se encuentran entre 100 y 834 UI/L. Al observar la gráfica de solapamiento entre los valores de ambas variables por pacientes, se observa que con excepción de los casos tres y ocho, el comportamiento de los niveles de FA tiende a aumentar cuando los valores de PTH son elevados.

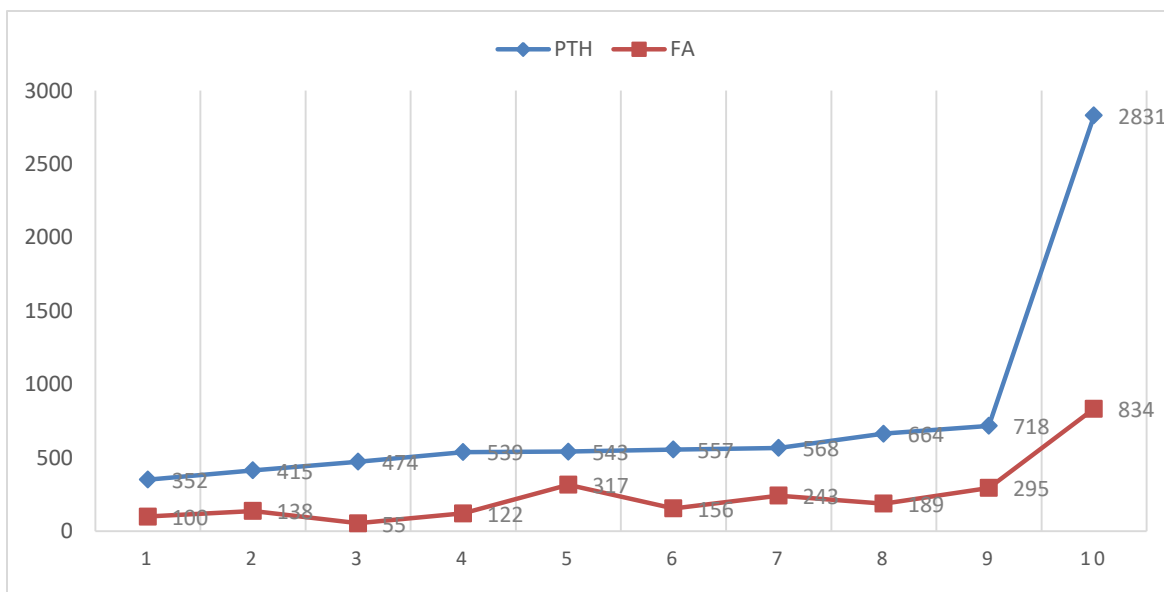


Figura 4. Análisis visual de solapamiento entre los valores de PTH y FA por paciente analizado

De forma independiente al análisis de comportamiento de variables, se realizó una prueba de cajas y un gráfico P-P plot para evaluar la dispersión de los

datos. El gráfico de cajas muestra que los valores promedios para cada variable presentan una dispersión que permite inferir que su comportamiento no es gaussiano; es decir, que no cumple con la condición de normalidad (Figura 5). Este comportamiento es más evidente en la variable FA y es concordante con los análisis de gráficos P-P plot donde los puntos de dispersión no pasan por la línea de tendencia en las dos variables medidas.

Para corroborar los resultados del análisis descriptivo de dispersión (gráficas de caja y P-P plot), se utilizó el estadístico de Shapiro-Wilk para muestras pequeñas. Además, se corroboró ese resultado comparándolo con lo reportado en una prueba de Kolmogorov-Smirnov. En ambas pruebas, los valores indican que no se puede afirmar un comportamiento gaussiano cuya desviación y media aritmética sean constantes en ambas variables. Por lo tanto, la correlación de los valores de PTH y FA se debe hacer mediante pruebas no paramétricas (cuadro 1).

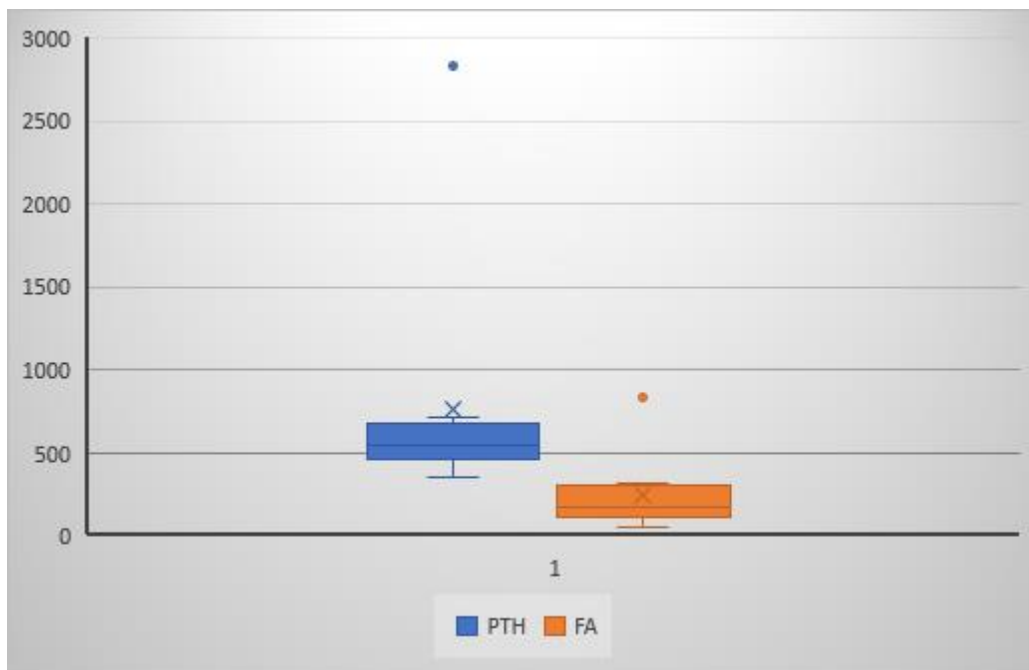


Figura 5. Gráficas de caja para evaluar la dispersión de las variables continuas PTH y FA

Cuadro 1. Pruebas de normalidad para variables continuas

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	Gl	Sig.
PTH	.181	5	.200	.949	5	.732
FA	.242	5	.200	.877	5	.297

Análisis de dispersión y correlación de variables

Los procedimientos de análisis de correlación permiten conocer la fuerza de relación que existe entre dos variables continuas. Debido a que los datos no cumplen con la condición de normalidad necesaria para realizar un coeficiente de correlación de Pearson, se decidió utilizar el coeficiente de correlación por rango de Spearman.

La prueba de correlación de Spearman muestra que ambas variables presentan una correlación positiva elevada con un valor de .80 (cuadro 2.)

Además, la gráfica de dispersión corrobora este resultado en su modelo de ecuación lineal donde se presenta un valor de R2 de .90 (figura 6). Bajo estos resultados podemos establecer que ambas variables continuas son dependientes y se relacionan de forma significativa.

Cuadro 2. Prueba de correlación de Spearman entre los valores de PTH y FA

		PTH	FA
Rho de Spearman	PTH	Coeficiente de correlación	1.000
		Sig. (bilateral)	.
		N	10
FA	PTH	Coeficiente de correlación	.806
		Sig. (bilateral)	.005
		N	10

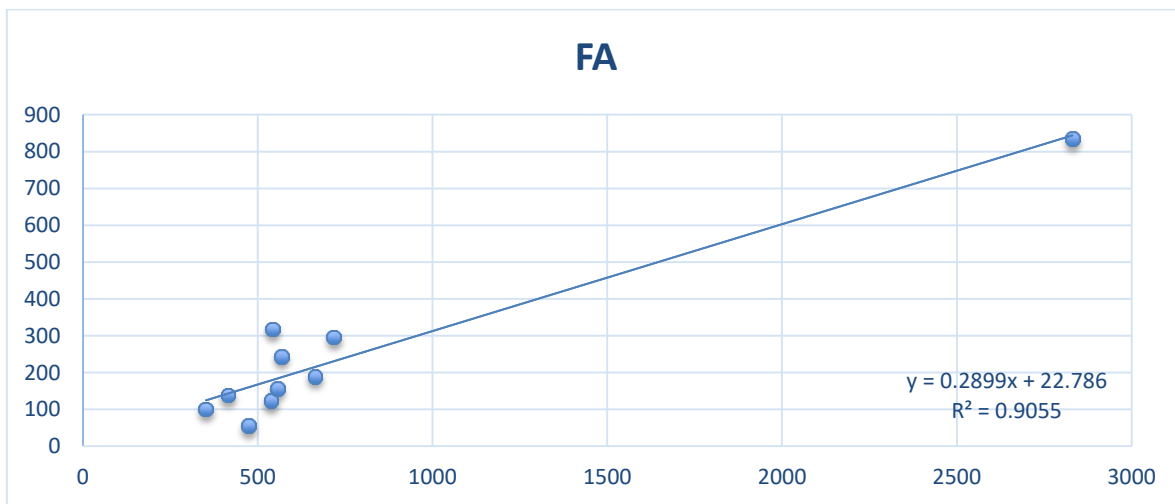


Figura 6. Modelo de dispersión y ecuación lineal que muestra la correlación positiva entre los valores de PTH y FA

DISCUSIÓN

Existen pocos estudios donde se investigue la prevalencia del hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal y no hay alguno donde se estudie de acuerdo al grado de anemia y etapa de la enfermedad renal. En este se ha encontrado una prevalencia de hiperparatiroidismo en el 100% de los pacientes con anemia severa en hemodiálisis, demostrando como ya se describe en la bibliografía que el hiperparatiroidismo es una complicación de la enfermedad renal crónica, especialmente en etapas avanzadas, y que además es causa de anemia secundaria. En un estudio realizado en Argentina en 2010 en 25 centros de diálisis lo cual representaba el 4.7% de la población en diálisis de este país, encontraron que sólo el 21.1% tenía valores “aceptables” de hormona paratiroidea entre 150-300pg/ml, 54.5%> 300pg/ml, 28.3%> 600pg/ml y 13.3%> 1000pg/ml, sin embargo en este estudio valoran el grado de anemia ni de la etapa de la enfermedad renal

en la que se encuentran los pacientes (18). En otro estudio realizado en España en septiembre de 2015 se investigó la prevalencia de hiperparatiroidismo en los pacientes con enfermedad renal en etapa 3 y 4, comienza diciendo que a pesar de la alta prevalencia de la enfermedad renal en la población adulta existe poca información disponible sobre la frecuencia de hiperparatiroidismo secundaria en la población española afectada por este problema; se obtuvieron los siguientes resultados, niveles de hormona paratiroidea mayores de 70pg/ml en el 62.9% de los pacientes en etapa 3 y 77.9% en aquellos en etapa 4, concluyendo que el hiperparatiroidismo secundario es una complicaciónn muy común en estos pacientes (19).

La medición de los niveles séricos de hormona paratiroidea no se realiza en el laboratorio del Hospital General del Estado como en la mayoría de los hospitales generales. Por lo que para la medición de esta hormona fue necesario llevar las muestras sanguíneas a un laboratorio de análisis clínico privado. La medición de la fosfatasa alcalina si se realiza de rutina en el hospital, y forma parte del perfil hepático que se realiza con una periodicidad de 1 a 2 meses en los pacientes en hemodiálisis, por lo que ya se contaba con esta enzima en todos los pacientes. Se estudió la relación de esta hormona y enzima por medio de la correlación de Spearman encontrando un coeficiente de correlación mayor al 80% con una significancia de 0.005. Esto significa que se puede utilizar a la fosfatasa alcalina como marcador secundario de hiperparatiroidismo secundario en estos pacientes. Sin embargo, se debería de hacer un estudio con una muestra más grande y en otros hospitales para darle mayor valor a la relación de estas dos

variables. También es importante y sería ideal que se contara con mediciones periódicas de hormona paratiroidea o al menos una medición inicial. En la literatura médica sólo hay un estudio y este fue realizado en México donde el objetivo fue evaluar si la determinación de la fosfatasa alcalina puede funcionar como marcador secundario paralelo a la hormona paratiroidea en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal concluyendo que se puede utilizar ésta porque es un recurso al que estos pacientes tienen acceso (16). El hecho de que nada más en México exista un estudio donde se intente buscar esta relación pudiera deberse a que en los países desarrollados se cuenta con la medición rutinaria de hormona paratiroidea y en los países subdesarrollados sigue siendo una complicación infradiagnosticada, es decir no se estudia.

La realidad en México y en el Hospital General del Estado es que el hiperparatiroidismo secundario no se diagnostica y mucho menos se trata. Está demostrado que es una causa secundaria de anemia en los pacientes con enfermedad renal, especialmente cuando la anemia se vuelve refractaria a los tratamientos convencionales. Esta complicación se puede ver desde las primeras etapas de la enfermedad renal crónica y lo adecuado sería realizar la medición de esta hormona todos los pacientes con esta enfermedad.

Los pacientes con enfermedad más avanzada se beneficiarían de presentar anemias menos severas y por lo tanto mejor calidad de vida. Además, se esperarían menos ingresos hospitalarios, menos transfusiones y disminución de las dosis de los fármacos convencionales. En los pacientes con enfermedad renal

no tan avanzada el diagnóstico oportuno llevaría al conocimiento de otra causa de anemia antes de que los niveles de hemoglobina se encuentren demasiado bajos, siendo susceptibles de tratamiento oportuno y mantener así mejores niveles de hemoglobina.

CONCLUSIONES

Existe una prevalencia de hiperparatiroidismo secundario del 100% en los pacientes del estudio y se demuestra una correlación significativa entre los niveles de la fosfatasa alcalina y de hormona paratiroidea como marcador secundario para el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario.

LITERATURA CITADA

1. Bruno de B, Erin M, Ines E and Mary C. Worldwide prevalence of anemia 1993- 2005: WHO Global Database of Anaemia. 2008.,
2. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wolf SK, Johns N, Lozano R, Regan M, Weatherall D, Chou DP, Eisele TP, Flaxman SR, Pillan RL, Brooker SJ, Murray CJL. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. BLOOD. 2014 jan; VOLUME 123; NUMBER 5.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Am J Kidney Dis 39:S1-S266, 2002 (suppl 1).

4. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. 2011.
5. Farreras- Rozman. Medicina Interna 17a ed. España: Elsevier; 2012.
6. GWeiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINA. 2005; 352: 1011- 23.
7. Cheng P, Jiao X, Wang X, Lin J, Can Y. Heparin expression in anemia of chronic disease and concomitant iron- deficiency anemia. Clin Exp Med. 2011, 11:33- 42.
8. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. (2016) Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 11 (7): e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765
9. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. J Am Soc Nephrol 23: 1631–1634, 2012. doi: 10.1681/ASN.201111110.
10. Zingraff J, Drüeke T, Marie P, Man NK, Junger P, Bordier P. Anemia and Secondary Hyperparathyroidism. Arch Intern Med 138: 1650- 1652, 1978.
11. Meytes D, Bogin E, Ma A, Dukes PP, Massry SG. Effect of Parathyroid Hormone on Erythropoiesis. J. Clin. Invest. The American Society for Clinical Investigation, Inc. * 0021-9738/8110511263/07; Volume 67 May 1981 1263-1269.

12. Akmal M, Telfer N, Ansari AN, Massry SG. Erythrocyte Survival in Chronic Renal Failure: Role of Secondary Hyperparathyroidism. *J. Clin. Invest.* The American Society for Clinical Investigation, Inc. * 0021-9738/85/10/1695/04; Volume 76, October 1985, 1695-1698.
13. Chutia H, Ruram AA, Bhattacharyya H, Boruah P, Nath C. Association of Secondary Hyperparathyroidism with Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease. *Journal of Laboratory Physicians / Jan-Jun 2013 / Vol-5 / Issue-1.*
14. Mousavi SSB, Shahbazian H, Tamadon M. Association of secondary hyperparathyroidism with anemia in patients with end-stage renal disease; a review on current knowledge. *Journal of Parathyroid Disease* 2016,4(2),48–53.
15. Baradaran A, Nasri H. INTENSIFICATION OF ANEMIA BY SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN HEMODIALYSIS PATIENTS. *Medical Journal of Islamic Academy of Sciences* 14:4, 161–166, 2001.
16. Ariana RF, Alberto ML, Saúl HR, Fidel CT, Paola EH, Adriana GA, Elizabeth VS, Uso de fosfatasa alcalina como marcador alternativo a la hormona paratiroidea en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica. *Med Int Méx* 2015;31:650-659.
17. Saravani R, Qureshi MI, Jafari MM, Correlation Between Serum Level Parathormone, Alkalina Phosphate, Calcium and Phosphorus of Patients Hemodialysis in Zahedan. *J. Med. Sci.*, 7 (1): 154- 157 1st January, 2007.

18. Douthat WG, Castellano M, Berenguer L, Guzman MA, de Arteaga J, Chiurciu CR, Massari PU, Garay G, Capra R, de la Fuente JL, High prevalence of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients on dialysis in Argentina. *Nefrologia*. 2013;33(5):657-66.
19. Bureo JC, Arevalo JC, Anton J, Adrados G, Jimenez Morales JL, Robles NR, Prevalence of secondary hyperparathyroidism in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease seen in internal medicine. *Endocrinol Nutr*. 2015 Aug-Sep;62(7):300-5.

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION MEDICA

Título del protocolo: **“RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE HORMONA PARATIROIDEA Y ANEMIA MODERADA Y/O SEVERA EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN HEMODIALISIS”**

Responsable médico: Dr. Ricardo Morales Álvarez, jefe del servicio de nefrología del Hospital General del Estado de Sonora.

Colaborador asociado: Dr. Everardo González Bocanegra, Residente de cuarto año de Medicina Interna.

Sede donde realizare el estudio: Hospital General del Estado Dr. Ernesto Ramos Bours.

Nombre del paciente: _____

A través de este documento queremos hacer de su conocimiento que se llevará a cabo un trabajo de investigación en el departamento de nefrología en los pacientes que tienen enfermedad renal crónica y requieren hemodiálisis, y que además tengan hayan tenido anemia severa desde que se inició el tratamiento dialítico.

Su participación consiste en permitirnos analizar su expediente clínico y estudios de laboratorio, así como la posibilidad de realizar otros estudios los cuales no tendrían ningún costo para los pacientes.

Es posible que los resultados de este estudio ayuden a otros pacientes a tratar mejor la enfermedad. Esto no quiere decir que no se haya hecho antes o que su enfermedad está mal tratada, lo que se busca es determinar otras posibles causas de anemia que pudieran ser susceptibles de tratamiento.

El estudio no implica riesgo para usted ya que los datos serán obtenidos del expediente clínico mientras usted participa en este estudio, así como los registros de salud relacionados, información que permanecerá estrictamente confidencial en todo momento.

Al firmar la forma de consentimiento, usted otorga su autorización para a esta información para el estudio actual y cualquier investigación posterior que pueda llevarse a cabo utilizando estos mismos datos. Sin embargo, el investigador del estudio tomará las medidas necesarias para proteger su información personal y no incluirá su nombre en ningún formato, publicaciones o divulgación futura, evitando que usted sea identificado. Si se retira del estudio, no obtendremos más información personal acerca de usted, pero podremos necesitar continuar utilizando la información ya recopilada.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:

Dr. Ricardo Morales Álvarez, jefe del servicio de nefrología del Hospital General del Estado de Sonora.

Dr. Everardo Gonzalez Bocanegra, Residente de cuarto año de Medicina Interna.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento

Firma del participante o del padre o tutor

Fecha: _____

Testigo 1 _____

Fecha: _____

Testigo 2 _____ Fecha: _____

He explicado al Sr (a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación, He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar la investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma de investigador.

Fecha: _____