



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**“CORRELACIÓN ENTRE EL GRADO DE ANEMIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA Y EL GRADO DE HIPERFOSFATEMIA Y PRODUCTO DE SOLUBILIDAD”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

DR. JORGE LUIS SANTIAGO CÓRDOVA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS:

DRA. LETICIA RODRÍGUEZ LÓPEZ

DR. GERARDO SÁNCHEZ HERNÁNDEZ

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**CORRELACIÓN ENTRE EL GRADO DE ANEMIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA Y EL GRADO DE HIPERFOSFATEMIA Y PRODUCTO DE SOLUBILIDAD**

DR. JORGE LUIS SANTIAGO CÓRDOVA

Vo. Bo.

DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA INTERNA

Vo. Bo.

DR. ANTONIO FRAGA MOURET

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

**CORRELACIÓN ENTRE EL GRADO DE ANEMIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA Y EL GRADO DE HIPERFOSFATEMIA Y PRODUCTO DE SOLUBILIDAD**

DR. JORGE LUIS SANTIAGO CÓRDOVA

Vo. Bo.

DRA. LETICIA RODRÍGUEZ LÓPEZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN

Vo. Bo.

DR. GERARDO SÁNCHEZ HERNÁNDEZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL XOCO

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mis padres por el gran esfuerzo para darme la oportunidad de tener una educación.

A mi esposa Marisela por su amistad, paciencia, comprensión, por su amor y por su apoyo incondicional.

A mis asesores por el tiempo, atención y apoyo académico sin el cual no hubiese podido lograr el objetivo.

Al Dr. Lozano por transmitirme la conciencia de superación y esfuerzo constante, sin plantearnos límites.

PORTADA

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

INDICE

Resumen.....	1
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Marco teórico.....	3
Planteamiento del problema.....	12
Pregunta de investigación.....	13
Justificación.....	13
Hipótesis.....	14
Objetivos.....	15
Material y métodos.....	15
Diseño del estudio.....	15
Definición de variables.....	17
Tipo de muestreo.....	18
Procedimientos.....	18
Análisis estadístico.....	19
Cálculo del tamaño de muestra.....	20
Resultados.....	21
Conclusiones.....	28
Discusión.....	30
Referencias bibliográficas.....	34
Anexos	
Cronograma de actividades.....	36
Hoja de recolección de datos.....	37

RESUMEN

Introducción. La anemia de la ERC puede resultar de múltiples mecanismos como la deficiencia de hierro, de folatos, de vitamina B12, sangrado gastrointestinal, hiperparatiroidismo severo, inflamación sistémica y disminución de la supervivencia de los eritrocitos; siendo la disminución de la síntesis de eritropoyetina el más importante. La anemia aumenta la morbilidad y mortalidad por complicaciones cardiovasculares (angina, hipertrofia del ventrículo izquierdo, y falla cardíaca), que pueden conducir a mayor deterioro de la función renal y al establecimiento de un síndrome cardiorenal anémico. Se sabe que el hiperparatiroidismo está favorecido por la hiperfosfatemia, posteriormente por la hipocalcemia y perpetuada por la persistencia de la hiperfosfatemia por acción directa e indirecta sobre la Hormona Paratiroidea (PTH). El aumento del nivel de PTH se correlaciona con el nivel de fosfato y del producto de solubilidad "PS" (producto Ca x PO₄), dado que aumenta la reabsorción renal de calcio. En ausencia de la medición de PTH, el PS y la hiperfosfatemia pudieran ser marcadores indirectos pero adecuados de una anemia refractaria en pacientes con ERC estadio 5.

Objetivo. Realizar la medición de Hemoglobina, calcio y fósforo en pacientes con ERC estadio 5 que estén recibiendo eritropoyetina y establecer si existe correlación entre estas variables.

Hipótesis. Existe correlación entre el grado de hiperfosfatemia y PS con la presencia de anemia en pacientes con enfermedad renal crónica que están recibiendo eritropoyetina.

Diseño del estudio: Descriptivo, observacional, transversal y prolectivo.

Material y métodos. Se determinó una muestra de 24 pacientes (hombres y mujeres) con ERC E5 en tratamiento sustitutivo de la función renal con DPCA (diálisis peritoneal ambulatoria continua) y anemia refractaria. Se tomaron muestras para medición de Hemoglobina, Fosfato (PO₄), calcio (Ca) y se calculó el producto de solubilidad (producto calcio x fósforo).

Análisis estadístico. Se utilizó estadística inferencial para correlacionar la variable Hb con las variables Ca y PO₄ por medio del coeficiente de correlación de Pearson. También se calculó el coeficiente de determinación. Para calcular la p se utilizó la distribución t y se consideró una significancia estadística de 0,05.

Resultados. De los pacientes incluidos 12 fueron mujeres y 12 hombres con una media de edad de 45.5 años. Al correlacionar la variable Hb y Producto de solubilidad se encontró una correlación negativa con una r de -0.433 (95% IC -.034 a -.711) y un coeficiente de determinación del 18%, con un grado de confianza del 95% con una p < 0.05. Al correlacionar la variable Hb y PO₄ se encontró una correlación negativa de -0.485 (95% IC -.113 a -.722) y un coeficiente de determinación del 23%, con un grado de confianza del 99% con una p < 0.05.

Conclusiones. Se concluye que existe correlación negativa estadísticamente significativa entre el nivel de Hb y los niveles de PO₄ y PS, lo cual podría indicar que el aumento de PO₄ y Ca favorecen la anemia refractaria en pacientes con ERC E5 en DPCA.

Palabras clave: Hiperfosfatemia, producto de solubilidad, anemia, enfermedad renal crónica.

SUMMARY

Introduction. The anemia of the CKD can result from multiple mechanisms as the deficiency of iron, folate, vitamin B12, gastrointestinal bleeding, severe hyperparathyroidism, systemic inflammation and decreased the survival of red blood cells; being the decrease of the erythropoietin synthesis of the most important. Anemia increases morbidity and mortality due to cardiovascular complications (angina, heart failure and left ventricular hypertrophy), which can lead to further deterioration of renal function and to the establishment of an anemic cardiorenal syndrome. It is known that the hyperparathyroidism is favored by the hyperphosphatemia and subsequently by the hypocalcemia and perpetuated by the persistence of hyperphosphatemia by direct and indirect action on the parathyroid hormone (PTH). The increase of the PTH level correlates with the level of phosphate and the solubility product "SP" (product $\text{Ca} \times \text{PO}_4$), since it increases the renal reabsorption of calcium. In the absence of the measurement of PTH, SP and hyperphosphatemia could be indirect markers but adequate for a refractory anemia in patients with CKD stage 5.

Objective. Perform the measurement of hemoglobin, calcium and phosphorus in patients with CKD stage 5 who are receiving erythropoietin and establish whether there is any correlation between these variables.

Hypothesis. There is a correlation between the degree of hyperphosphatemia and PS with the presence of anemia in patients with chronic kidney disease who are receiving erythropoietin.

Study design: Descriptive, observational, cross-sectional and prolective study.

Material and methods. It was determined a sample of 24 patients (men and women) with CKD stage 5 in replacement therapy of renal function with CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis) and refractory anemia. Samples were taken for measurement of hemoglobin, phosphate (PO_4), calcium (Ca) and estimated the solubility product (calcium x phosphorus product).

Statistical analysis. Inferential Statistics was used to correlate the Hb variable with variables Ca and PO_4 by means of the Pearson's correlation coefficient. The coefficient of determination was also calculated. To calculate the p was used the t distribution and was considered a statistical significance of 0.05.

Results. Of the patients included 16 were women and 8 men with a median age of 45.5 years. In correlating the Hb and variable solubility product is found a negative correlation with an "r" of -0.433 (95% CI -.034, -.711) and a coefficient of determination of the 19 %, with a confidence level of 95% with a $p < 0.05$. By correlating the variable Hb and PO_4 was found a negative correlation of -0.485 (95% CI -.113, -.722) and a coefficient of determination of the 23 %, with a confidence level of 95% with a $p < 0.05$.

Conclusions. It is concluded that there is statistically significant negative correlation between the level of Hb and PO_4 levels and PS, which could indicate that the increase in PO_4 and Ca favor the refractory anemia in patients with CKD stage 5 in chronic ambulatory peritoneal dialysis (CAPD).

Keywords: Hyperphosphatemia, solubility product, anemia, chronic kidney disease.

INTRODUCCIÓN

Marco teórico

La enfermedad renal crónica (ERC) es la pérdida gradual y progresiva de la capacidad renal de excretar desechos nitrogenados, de concentrar la orina y de mantener la homeostasis del medio interno, causada por una lesión estructural renal irreversible presente durante un período largo de tiempo, habitualmente meses o años.

La reducción de la función renal por pérdida de masa renal produce una hipertrofia “compensadora” estructural y funcional de las nefronas que quedan funcionales, con hiperfiltración a nivel de cada nefrona remanente. Estos mecanismos son una mala adaptación, dado que predisponen a la esclerosis glomerular por un aumento de la carga de los glomérulos poco afectados, lo cual conduce a su destrucción final.

Por definición se considerará enfermedad renal crónica cuando exista disminución de la función renal caracterizada por una filtración glomerular menor a 60 ml/min por más de 3 meses, y el método más utilizado para estimarla es el cálculo de la depuración (cantidad de volumen sérico que queda libre de una sustancia a su paso por el riñón en la unidad de tiempo) de creatinina en orina de 24 horas, ya que la creatinina refleja un aproximado del estado de filtración glomerular (sin ser el método más eficaz).

Se ha estimado que por lo menos 6% de la población adulta de Estados Unidos tiene lesión renal crónica y por ello está en riesgo inminente de experimentar deterioro ulterior progresivo de esta función. Además, alrededor de 4.5% de los pobladores de ese país padecen ERC de etapas tres y cuatro. Las nefropatías diabética e hipertensiva son las causas subyacentes más importantes tanto de ERC en sus fases más tempranas como de la ERC estadio 5 (etapa final). La hipertensión es una causa y una consecuencia particularmente frecuente de ERC en los ancianos, en quienes la isquemia renal crónica por enfermedad vascular renal puede ser un aspecto contribuyente adicional inadvertido al proceso fisiopatológico.

Una clasificación internacional muy aceptada divide la ERC en varias etapas que se definen por estimación clínica de la filtración glomerular. Estas etapas ayudan a orientar los criterios clínicos, diagnósticos y terapéuticos.

Stage†	Description	GFR, mL/min per 1.73 m ²	Prevalence, n (%)#	Action§
—	At increased risk	≥60 (with chronic kidney disease risk factors)	—	Screening; chronic kidney disease risk reduction
1	Kidney damage with normal or increased GFR	≥90	5 900 000 (3.3)	Diagnosis and treatment; treatment of comorbid conditions; slowing progression; CVD risk reduction
2	Kidney damage with mild decreased GFR	60–89	5 300 000 (3.0)	Estimating progression
3	Moderately decreased GFR	30–59	7 600 000 (4.3)	Evaluating and treating complications
4	Severely decreased GFR	15–29	400 000 (0.2)	Preparation for kidney replacement therapy
5	Kidney failure	<15 (or dialysis)	300 000 (0.1)	Kidney replacement (if uremia present)

* CVD = cardiovascular disease; GFR = glomerular filtration rate. Modified and reprinted with permission from reference 7.

FUENTE : National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Ann Intern Med 2003;139:137-147.

Durante las etapas uno y dos de la ERC a menudo los pacientes se conservan libres de síntomas salvo los que podrían acompañar al proceso etiológico subyacente de la enfermedad renal. Conforme avanza la disminución de la FG hacia las etapas tres y cuatro (FG <60 ml/min por 1.73 m²), las complicaciones clínicas de la ERC se vuelven más prominentes de manera progresiva. Resultan afectados virtualmente todos los aparatos y sistemas, pero las complicaciones más notorias son anemia y pérdida de energía, disminución del apetito y trastorno del estado nutricional, anormalidades del metabolismo del calcio y el fósforo acompañadas de enfermedad ósea metabólica, y anormalidades de la homeostasia de sodio, agua, potasio y en el equilibrio ácido-base. Cuando la FG disminuye a <15 ml/min por 1.73 m² de superficie corporal, los pacientes suelen experimentar un trastorno grave de sus actividades de la vida diaria, su sensación de bienestar, su estado nutricional, su equilibrio de agua y electrolitos, y el problema culmina en un estado urémico en el que se vuelve imposible la supervivencia sin tratamiento de reemplazo (sustitutivo) renal.

Dentro del espectro de la enfermedad renal crónica se encuentran alteradas numerosas funciones metabólicas y endocrinas desempeñadas normalmente por el riñón, que dan por resultado anemia, malnutrición, trastorno del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, utilización defectuosa de la energía y enfermedad ósea metabólica.

Con la insuficiencia renal también aumentan las concentraciones plasmáticas de muchas hormonas polipeptídicas, entre ellas la hormona paratiroidea (PTH), insulina, glucagon, luteotropina y prolactina, no sólo a causa del trastorno del catabolismo renal sino, también, por el aumento de la secreción endocrina, como consecuencia secundaria de la disfunción renal excretoria o sintética primaria.

Dentro del contexto de la enfermedad renal crónica, una de las alteraciones lo constituye el Hiperparatiroidismo secundario, el cual sucede cuando baja el filtrado glomerular al 25% de lo normal en donde comienza a subir el fosfato sérico (por retención del mismo a nivel renal), estimulando la producción de hormona paratiroidea (PTH) por medio de su síntesis por las glándulas paratiroides, que a su vez inhibe progresivamente la reabsorción tubular de fosfato y aumenta la del calcio. Este efecto permite mantener casi normales los niveles de fósforo, a expensas de elevación en los niveles de PTH. La retención de fosfato en el plasma facilita la entrada de calcio en el hueso y la precipitación extra ósea de fosfato cálcico, ocasionando hipocalcemia, y mayor elevación de los niveles de PTH.

La fisiopatología de la enfermedad ósea causada por hiperparatiroidismo secundario se relaciona con metabolismo anormal de los minerales: 1) la FG disminuida causa excreción de fosfato inorgánico y, como consecuencia, retención de éste, 2) la retención de PO₄ tiene un efecto estimulante directo sobre la síntesis de PTH y la masa celular de las glándulas paratiroides, 3) el PO₄ retenido induce además la producción y secreción excesivas de PTH al

reducir la concentración de Ca^{2+} y suprimir la producción de calcitriol (1,25 dihidroxicolecalciferol) y 4) la menor producción de calcitriol en caso de ERC es resultado tanto de síntesis disminuida a causa del decremento de la masa renal como de hiperfosfatemia.

Dicho de otra manera la **hiperfosfatemia** estimula la síntesis de PTH de 3 maneras diferentes (una directa y 2 indirectas):

1. Por estimulación directa en la producción de PTH (estimulación directa).
2. Causa hipocalcemia por facilitar la entrada de Ca al hueso y por precipitación extra ósea de fosfato cálcico, y esta hipocalcemia finalmente estimula la síntesis de PTH (estimulación indirecta).
3. Causa hipocalcemia por suprimir la producción de calcitriol y esta hipocalcemia conduce a mayor producción de PTH (estimulación indirecta).

Además de las anormalidades del metabolismo óseo, el metabolismo anormal del producto de calcio y fosfato (producto de solubilidad) puede dar por resultado calcifilaxis, es decir, calcificación extraósea ("metastásica") de tejidos blandos y vasos sanguíneos. Cuando el producto calcio x fósforo es mayor de 50, hay calcificación metastásica (calcificación extra-ósea o calcifilaxis) en partes blandas: ojos, vasos, tejido subcutáneo, miocardio y pulmón, entre otros. La tomografía computadorizada (CT) de haz de electrones de los pacientes que experimentan ERC ha revelado puntuaciones de calcificación coronaria muy elevadas, que probablemente

representan un factor de primera importancia para la predisposición a enfermedad coronaria oclusiva en las poblaciones de casos de ERC.

La OMS define anemia como una hemoglobina menor de 13 gr/dl en hombres y menor de 12 gr/dl en mujeres. La fundación nacional del riñón (NKF) define anemia como una Hb menor de 13.5 gr/dl en hombres y menor de 12 gr/dl en mujeres. Una anemia normocítica normocrómica acompaña normalmente a la progresión de la enfermedad renal crónica, existiendo una fuerte correlación entre la prevalencia de la anemia y la severidad de la ERC.

Al iniciarse la etapa tres (menos de 60 ml/min de FG) de la ERC se observa la aparición de una anemia normocítica normocrómica atribuible a esta enfermedad y que se ha vuelto casi universal al llegar la etapa cuatro. Si se deja sin tratamiento, la anemia de la ERC se acompaña de diversas anormalidades fisiológicas, entre ellas decremento de la descarga de oxígeno hacia los tejidos y de la utilización de éste en ellos, aumento del gasto cardíaco, aumento del tamaño del corazón, hipertrofia ventricular, angina, insuficiencia cardíaca congestiva, disminución de la capacidad cognoscitiva y de la agudeza mental, alteraciones de los ciclos menstruales y trastorno de las defensas del hospedador contra las infecciones.

La anemia de la ERC puede resultar de múltiples mecanismos (deficiencia de hierro, de folatos, de vitamina B12, sangrado gastrointestinal, hiperparatiroidismo severo, inflamación sistémica y disminución de la

supervivencia de los eritrocitos) siendo la disminución de la síntesis de eritropoyetina el más importante.

La anemia de la ERC aumenta la morbilidad y mortalidad de complicaciones cardiovasculares (angina, hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), y empeoramiento de la falla cardiaca), que pueden conducir a un deterioro futuro de la función renal y al establecimiento de un círculo vicioso denominado como síndrome cardiorrenal anémico.

Esta anemia normocítica y normocrómica es de etiología multifactorial. Otras causas que contribuyen a la anemia son las pérdidas sanguíneas (por hemodiálisis o digestivas), que producen a veces ferropenia (siendo la anemia hipocrómica-microcítica relativamente frecuente), disminución de la vida media de los hematíes, déficit de ácido fólico y el propio hiperparatiroidismo como resultado de la hiperfosfatemia. La anemia trae consigo una serie de consecuencias, siendo la más destacable una disminución global de la supervivencia. Además es responsable de un aumento de la comorbilidad, una disminución de la calidad de vida y un descenso de la capacidad cognitiva y de la agudeza mental.

La anemia de la ERC es tratada con eritropoyetina humana recombinante (epo). Esta intervención ha reemplazado las transfusiones como principal medida de tratamiento y ha mejorado la supervivencia de estos pacientes. El objetivo del nivel de Hb en pacientes con ERC ha sido diferente en las conclusiones de los estudios.

El estudio CHOIR (The Correction of Hemoglobin and Outcomes In Renal Insufficiency trial) trató de esclarecer el nivel de Hb óptimo al que se debía llevar a los pacientes con ERC estadio 5, que incluyó más de 1400 pacientes con ERC y Hb menor de 11. Los pacientes que participaron fueron aleatorizados para recibir “epo” con el objetivo de conseguir una Hb ya sea de 13.5 (n = 715) o 11.3 (n = 717). El estudio fue culminado de manera prematura debido a la alta tasa de mortalidad y efectos adversos en el grupo que tuvo el objetivo de una Hb de 13.5.

Se conoce que el hiperparatiroidismo está favorecido por la hiperfosfatemia, posteriormente por la hipocalcemia y perpetuada por la persistencia de la hiperfosfatemia por acción directa e indirecta sobre la PTH. El aumento del nivel de PTH se correlaciona con el nivel de fosfato y del producto de solubilidad “PS” (producto $\text{Ca} \times \text{PO}_4$), dado que aumenta la reabsorción renal de calcio y disminuye la de PO_4 .

En ausencia de la medición de la PTH, el PS y la hiperfosfatemia pudieran ser marcadores indirectos pero adecuados de una anemia refractaria en pacientes con ERC estadio 5. Por este motivo se deben realizar estudios que busquen la correlación de las variables hiperfosfatemia y PS con la variable anemia en el paciente renal.

De este modo se entiende que la anemia es un problema importante dentro del contexto del paciente con ERC dadas las comorbilidades que de ésta se desprenden, así como de sus posibles complicaciones, existiendo casos en los cuales la anemia es refractaria al tratamiento.

Por esta situación es fundamental tomar en cuenta otras causas condicionantes de la anemia además del déficit de eritropoyetina, y una de estas causas es el hiperparatiroidismo secundario el cual se sabe condiciona fibrosis en la médula ósea lo cual contribuye a la anemia persistente en algunos pacientes con ERC.

El aumento del nivel de PTH se correlaciona con el nivel de fosfato y del producto de solubilidad. De tal manera, saber el nivel de fosfato, calcio y el producto de solubilidad (producto $PO \times Ca$) puede ser un marcador indirecto del nivel de anemia refractaria en pacientes con ERC estadio 5. En ausencia de la medición de la PTH el producto de solubilidad y la hiperfosfatemia pudieran ser un marcador indirecto pero adecuado de una posible anemia refractaria en pacientes con ERC estadio 5.

Se pueden realizar estudios de causalidad (asociación) entre estas variables, y por otro lado también se pueden diseñar estudios transversales que no busquen causalidad sino correlación, es decir, que una de las 2 variables se modifica en función de la otra. Al establecer si existe correlación positiva o negativa entre estas variables no se está estableciendo causalidad pues no es el objetivo de dicho diseño estadístico.

Los beneficios de este estudio sería que al detectar que si existe correlación entre las variables anemia y producto de solubilidad e hiperfosfatemia representaría las bases que pudiesen dar a pie a otros estudios con otro diseño estadístico que tuvieran como objetivo evaluar causalidad.

Planteamiento del problema

La enfermedad renal crónica es una entidad común en nuestra población y la diversidad de sus manifestaciones clínicas constituyen un problema para el manejo integral de estos pacientes. Una de las manifestaciones es la anemia, la cual en ocasiones suele ser refractaria al tratamiento no obteniendo las metas en el nivel de Hb (11 a 12 gr/dl), resultando importante ya que la persistencia de la anemia se ha asociado en diversos estudios (7, 10, 11) a insuficiencia cardiaca, hipertrofia del ventrículo izquierdo y eventos de angina, que aunados a las alteraciones cardiovasculares intrínsecas de la ERC aumentan y potencian el riesgo de cardiopatía isquémica y mortalidad cardiovasculares.

El motivo por el cual en ocasiones no se obtiene un control óptimo de la anemia consiste en la misma etiología, ya que, el déficit de eritropoyetina no es la única condicionante de dicha alteración, resultando frecuente que el hiperparatiroidismo perpetúe esta anemia dificultando su control. Se debiera tener un control en los niveles de fosfato, calcio, producto de solubilidad y de PTH en el contexto de la ERC y principalmente en aquellos casos con

anemia de difícil control. No se ha establecido si existe relación (ya sea asociación o correlación) entre las variables anemia, hiperfosfatemia y producto de solubilidad, lo cual sería de mucha utilidad ya que ante la presencia de anemia refractaria en pacientes renales se pudiese establecer una posible causalidad (Hiperparatiroidismo) únicamente al medir los niveles de Ca y Fósforo lo cual es mucho más accesible en nuestros hospitales.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En base a los antecedentes planteados, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe correlación entre el grado de anemia de pacientes renales con el grado de hiperfosfatemia y con el nivel del producto de solubilidad?

JUSTIFICACIÓN

En nuestro medio hospitalario no contamos con medición de la PTH, por lo que se debiera implementar un marcador indirecto de la elevación de la misma en presencia de anemia refractaria.

Se sabe de la relación que existe entre el Hiperparatiroidismo y la anemia, y aunque en el contexto del hiperparatiroidismo se contempla a la hiperfosfatemia y la elevación del PS, no se conoce aún (no existen estudios

a este respecto) si el grado de hiperfosfatemia y PS pudieran tener correlación con el grado de anemia.

En nuestros hospitales contamos con la medición de fosforo y calcio, por lo que el encontrar una correlación entre estas 2 variables con el nivel de anemia, representaría una información accesible, rápida, fácil de realizar, económica e importante para la detección y tratamiento de la anemia en pacientes renales, generando beneficios sociales, sanitarios y económicos.

HIPÓTESIS

⊙ Hipótesis Nula

- No existe correlación entre el grado de hiperfosfatemia y PS con la presencia de anemia en pacientes con ERC que están recibiendo eritropoyetina.

⊙ Hipótesis Alterna

- Existe correlación entre el grado de hiperfosfatemia y PS con la presencia de anemia en pacientes con enfermedad renal crónica que están recibiendo eritropoyetina.

OBJETIVOS

⊙ General

- Realizar la medición de Hb, calcio y fósforo en pacientes con ERC estadio 5 que estén recibiendo eritropoyetina y determinar si existe correlación entre estas variables.

⊙ Específico

- Determinar si el grado de hiperfosfatemia se correlaciona con el grado de anemia.
- Determinar si el nivel del producto de solubilidad se correlaciona con el grado de anemia

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se diseñó un estudio:

- Descriptivo
- Observacional
- Transversal
- Prolectivo

Se realizó en pacientes con Enfermedad renal crónica estadio 5 en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal ambulatoria continua y que estaban recibiendo eritropoyetina para el tratamiento de la anemia.

El estudio se llevó a cabo de Agosto de 2011 a Diciembre del 2012, se realizó en el Hospital General de Ticomán de la Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de ERC E5 hospitalizados en el HGT o de la consulta externa en tratamiento con DPCA.
- Pacientes que estén siendo tratados con eritropoyetina recombinante humana para la anemia.
- Edad de 18 a 65 años.
- Ambos géneros
- Pacientes que acepten participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes quienes ingresen con sangrado de tubo digestivo alto por cualquier causa.
- Pacientes quienes estén tomando medicamentos que condicionen alteraciones en el nivel de Hb, fósforo o calcio.
- Pacientes que hayan recibido transfusión de paquete globular en los 3 meses previos.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que habiendo sido seleccionados, antes de la toma de la muestra presenten sangrado de tubo digestivo.
- Pacientes a los que no cumplan con el protocolo de estudio (medición de calcio, fosfato y hemoglobina).
- Pacientes que no deseen continuar con el protocolo.

Definición de variables

Variable	Definición	Escala de medición	Prueba estadística
Hemoglobina	Nivel sérico de Hb en gr/dl	Cuantitativa continua	Coeficiente de correlación de Pearson
Fosfato	Nivel sérico de fosfato en mg/dl	Cuantitativa continua	Coeficiente de correlación de Pearson
Producto de solubilidad	Producto del nivel sérico de PO ₄ x Ca	Cuantitativa continua	Coeficiente de correlación de Pearson

Tipo de muestreo

En función del universo para la obtención de la muestra y para satisfacer las características requeridas para el ingreso al estudio, se realizó un muestreo no probabilístico del tipo serie de casos consecutivos.

Procedimientos

1. Se captaron pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión de la consulta externa o del área de hospitalización del servicio de Medicina Interna del Hospital General de Ticomán.
2. Se les planteó el ingreso al estudio explicándoles los procedimientos a realizar.
3. Una vez que aceptaron participar en el estudio se les entregó el consentimiento informado (basado en la declaración de Helsinki y en la Ley General de Salud) para que lo pudieran leer y les quedara claro su participación, para que posteriormente pudieran tomar la decisión de aceptar por escrito o no su participación.
4. A continuación a todos los pacientes se les realizó medición de peso, talla y exámenes de laboratorio generales.

5. Se tomó muestra de vía periférica venosa para estudio de Biometría hemática (incluyendo hemoglobina), Química sanguínea (glucosa, urea, creatinina), Electrolitos séricos (calcio y fósforo).
6. Se otorgó información acerca del destino, uso, almacenamiento y procesamiento de las muestras.
7. Se les informó que se les daría seguimiento como pacientes del programa de DPCA en el Hospital de Ticoman.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y medidas de dispersión para la descripción de las características demográficas de base y las variables en estudio.

Para evaluar la correlación entre las variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y la correlación lineal. Se obtuvo la “r” y su intervalo de confianza con un nivel de confianza del 95% y un α de .05.

Para establecer si la correlación es estadísticamente significativa (para obtener la p) se utilizó la dispersión t de student. Se calculó el coeficiente de determinación. Todos los cálculos se realizaron manualmente y también por medio del paquete estadístico SPSS edición 20. Se consideró como estadísticamente significativa una p menor de 0.05.

Cálculo del tamaño de la muestra

$$N = \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)}{0.5 \ln[(1+r)/(1-r)]} \right]^2 + 3$$

N = tamaño de la muestra

ln = logaritmo natural o neperiano

r = Valor del coeficiente de correlación que se supone existe en la población,
el cual se estableció como una r = .6

Z α = 1.96, con Nivel de Confianza del 95% y α de .05

Z β = 0.84, con un poder del 80% y error β del 20%

N = 25

RESULTADOS

Se estudió un total de 24 pacientes, del Hospital General de Ticomán, 16 mujeres (66%) con media de edad de 45 ± 15 años y 8 hombres (34%), con media de edad de 44 ± 17 años.

La media del nivel de Hemoglobina en ambos sexos fue similar (hombres 9.0 gr/dl vs mujeres 9.2 gr/dl). La variable Hemoglobina tuvo una distribución asimétrica en ambos sexos. La media del nivel de Fosfato fue similar en ambos sexos (5.2 en hombres vs 5.3 en mujeres).

La variable Fosfato tuvo una distribución normal en las mujeres. Las medias fueron similares en cuanto al Producto de solubilidad en ambos sexos con varianzas diferentes (heterocedásticas).

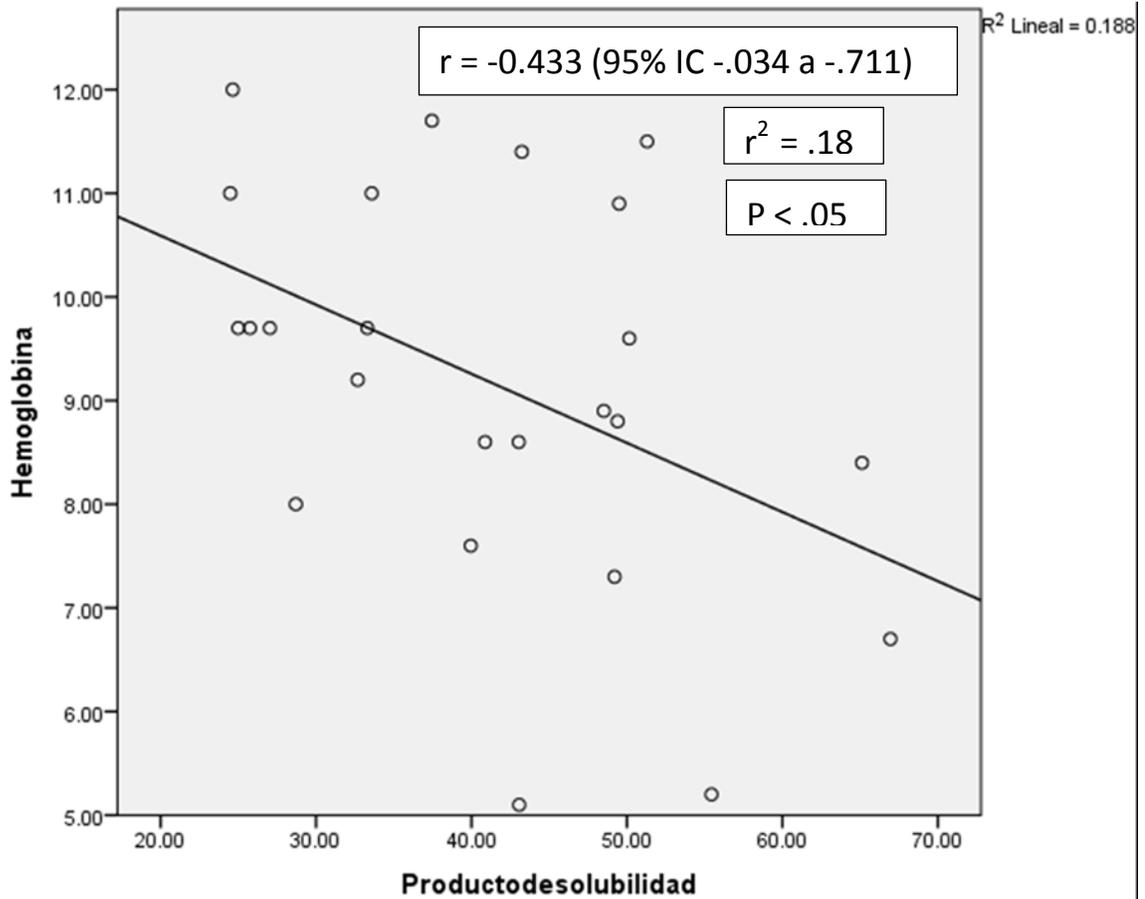
Al correlacionar la variable Hemoglobina y Producto de solubilidad se encontró una correlación negativa con una r de -0.433 (95% IC -.034 a -.711) y un coeficiente de determinación de 0.18, lo cual indica que el producto de solubilidad elevado explica en un 18% la variabilidad (en este caso disminución) de la hemoglobina. Se calculó un nivel de confianza del 95%, con un error aleatorio o nivel de significancia del 5% y se obtuvo una $p < 0.05$.

Correlaciones

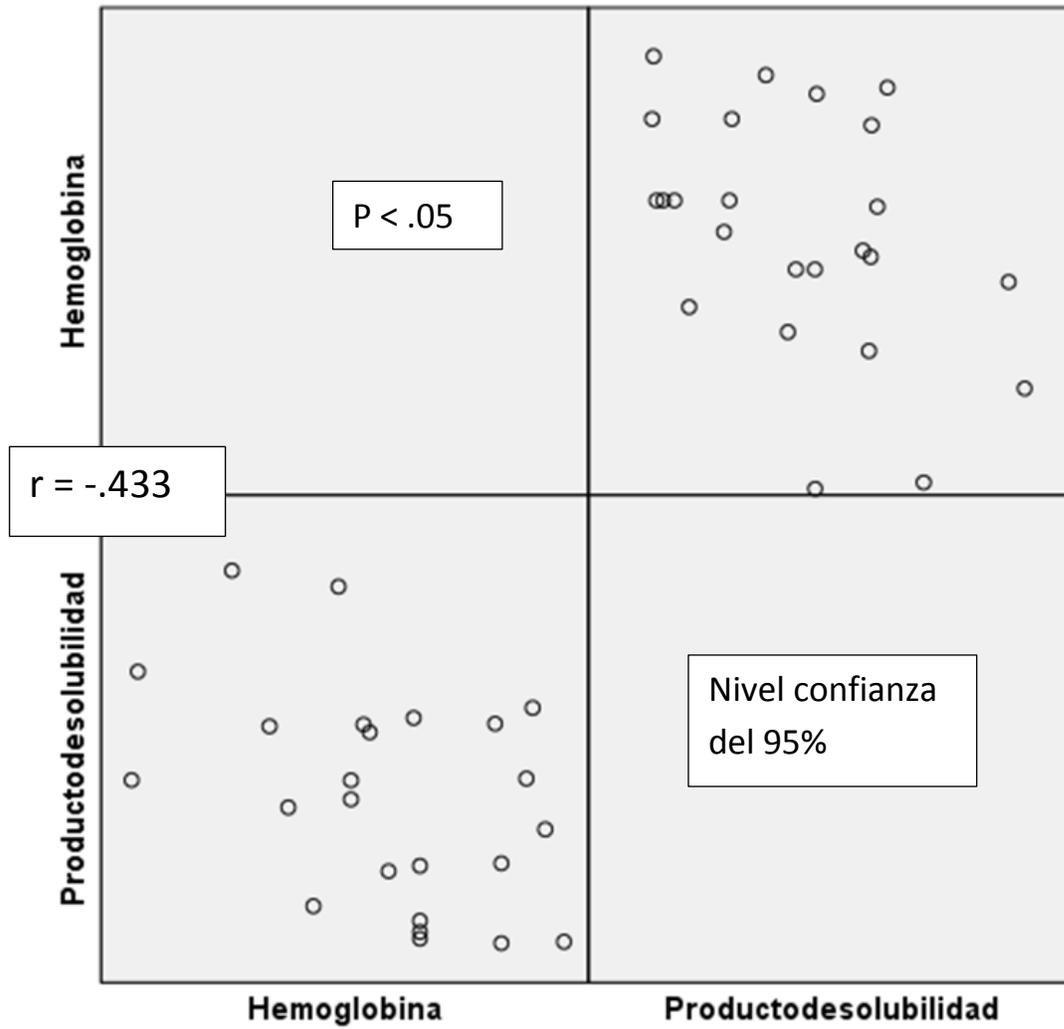
		Hemoglobina	Productodesolu bilidad
Hemoglobina	Correlación de Pearson	1	-.433 [*]
	Sig. (bilateral)		.034
	N	24	24
Productodesolubilidad	Correlación de Pearson	-.433 [*]	1
	Sig. (bilateral)	.034	
	N	24	24

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Tabla No 1. Correlación de Pearson con SPSS



Grafica No 1. Correlación entre Hb y el producto de solubilidad (diagrama de dispersión)



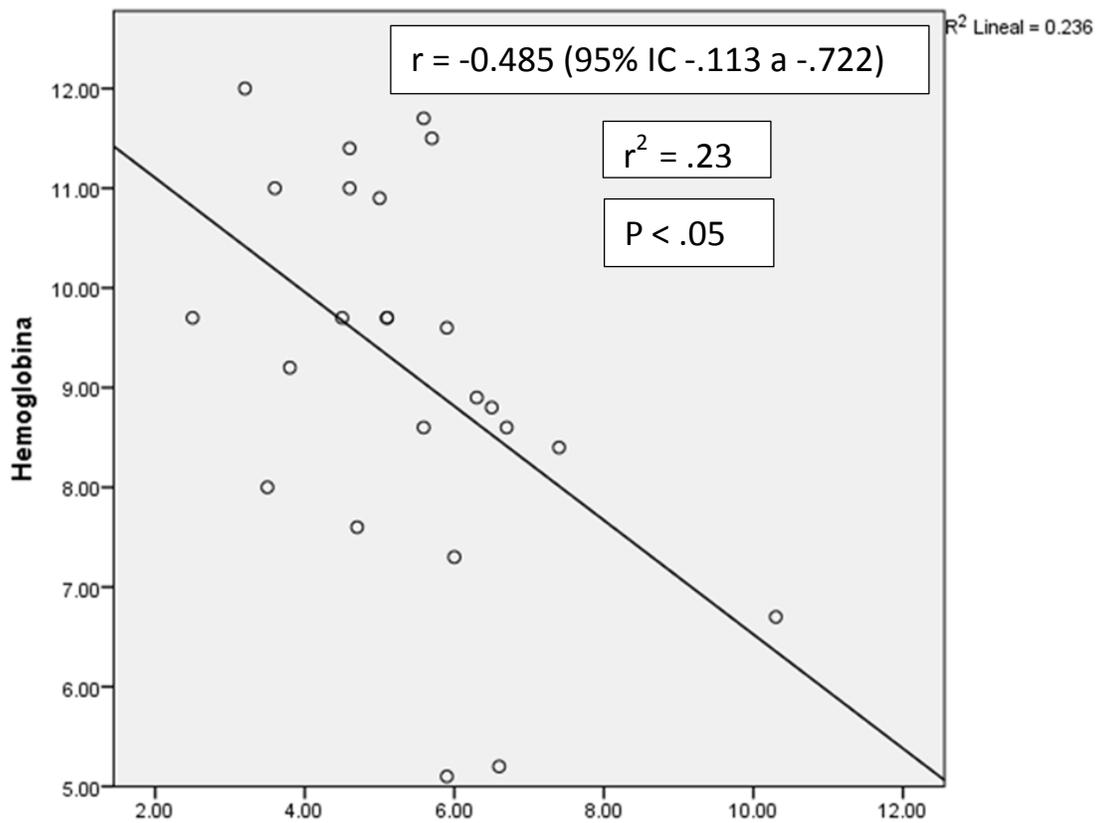
Grafica No 2. Correlación entre Hb y el producto de solubilidad (diagrama de dispersión)

Al correlacionar la variable Hemoglobina y Fosfato se encontró una correlación negativa con una r de -0.485 (95% IC -0.113 a -0.722) y un coeficiente de determinación del 0.23, lo cual indica que la hiperfosfatemia explica en un 23% la variabilidad de la hemoglobina. Se calculó un nivel de confianza del 95%, con un error aleatorio del 5%. Se obtuvo $p < 0.05$.

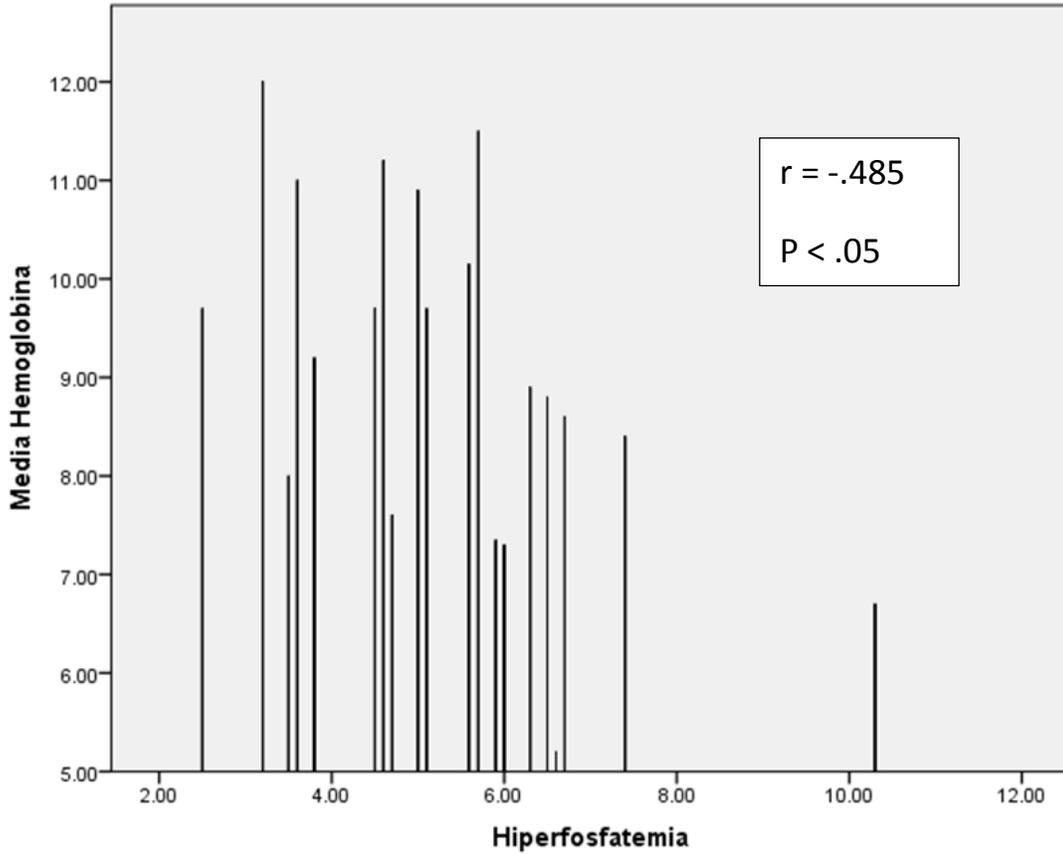
		Hemoglobina	Hiperfosfatemia
Hemoglobina	Correlación de Pearson	1	-.485*
	Sig. (bilateral)		.016
	N	24	24
Hiperfosfatemia	Correlación de Pearson	-.485*	1
	Sig. (bilateral)	.016	
	N	24	24

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

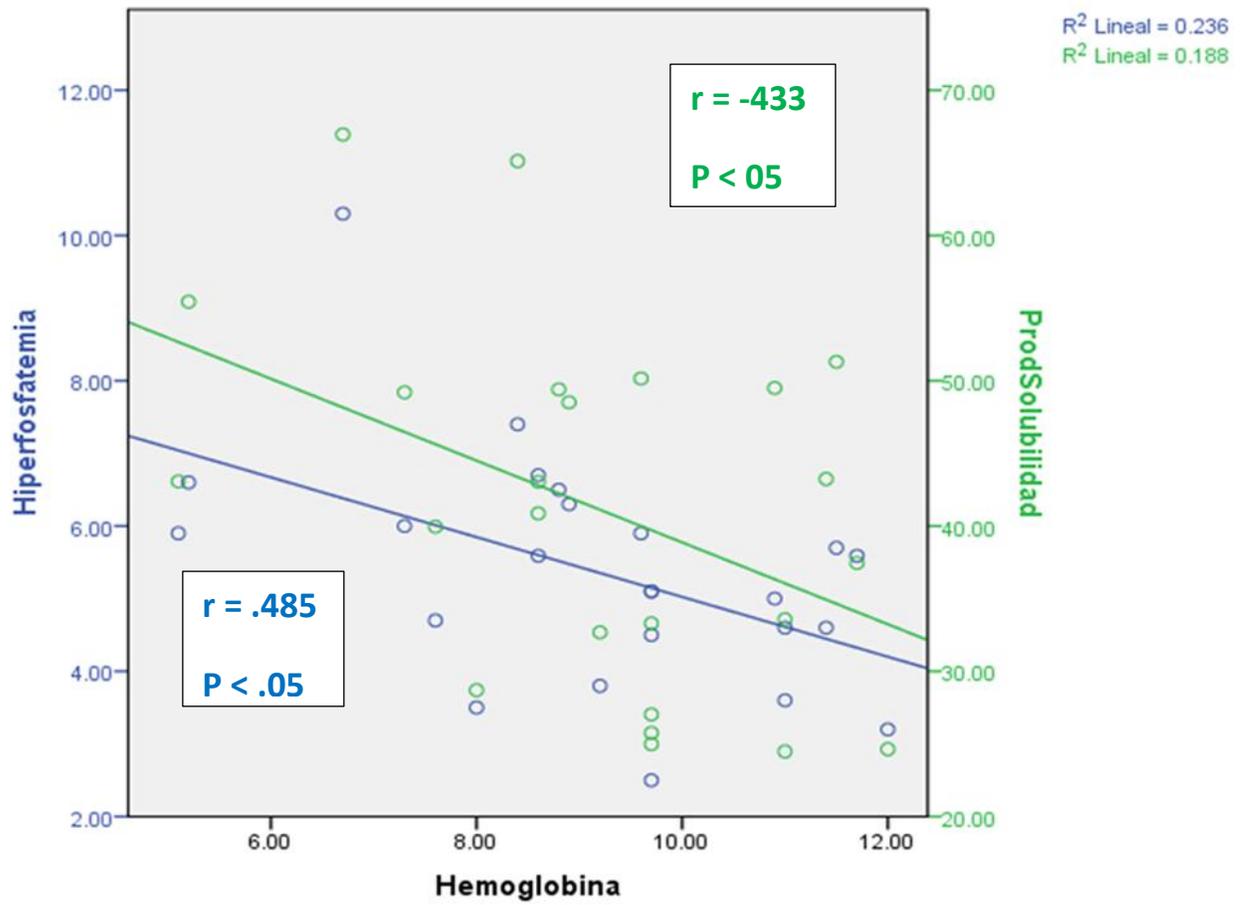
Tabla No 2. Correlación entre el nivel de Hb y la hiperfosfatemia.



Grafica No 3. Correlación entre la Hb y la hiperfosfatemia (diagrama de dispersión)



Grafica No 4. Correlación entre la Hb y la hiperfosfatemia (gráfico de barras)



Grafica No 5. Correlación entre las 3 variables en estudio (Hb, PO4 y PS)

CONCLUSIONES

Las 3 variables estudiadas “Hemoglobina, fosfato y Producto de solubilidad” tuvieron una distribución asimétrica (excepto Fosfato en mujeres). No se encontraron diferencias en las medias de las variables al comparar entre ambos sexos.

Los resultados del presente estudio nos permite concluir que existe correlación negativa estadísticamente significativa, $r = -.433$ (95%IC $-.034$ a $-.711$), $P < .05$, entre el nivel de Hemoglobina y el producto de solubilidad (PS), es decir, que a medida que aumenta el nivel del producto de solubilidad, disminuye el nivel de hemoglobina. Se rechazó la hipótesis nula. Con respecto al coeficiente de determinación se encontró una $r^2 = 0.18$ lo cual indica que la elevación del Producto de solubilidad por sí misma, explica en un 18% la variabilidad de la Hemoglobina en pacientes renales en tratamiento con DPCA y que están siendo tratados con eritropoyetina.

También se puede concluir de acuerdo a los resultados que existe correlación negativa estadísticamente significativa, $r = -0.485$ (95%IC -0.113 a -0.722), $p < 0.05$ entre el nivel de hemoglobina y el grado de hiperfosfatemia (PO_4), es decir, que a medida que aumenta el nivel de hiperfosfatemia, disminuye el nivel de hemoglobina (mayor anemia) en pacientes con Enfermedad renal crónica estadio 5 en tratamiento sustitutivo de dicha

función con diálisis peritoneal ambulatoria continua y anemia refractaria al tratamiento. Se rechazó la hipótesis nula.

Con respecto al coeficiente de determinación se obtuvo una $r^2 = 0.23$, lo que sugiere que la elevación del Fosfato por sí misma, explica en un 23% la variabilidad de la Hemoglobina en pacientes renales en tratamiento con DPCA y que están siendo tratados con eritropoyetina.

Esto sugiere que el aumento de fosfato (PO_4) y Calcio (Ca) podrían favorecer en cierto grado la anemia refractaria en pacientes con ERC E5 en tratamiento sustitutivo con DPCA, a pesar del manejo con eritropoyetina.

DISCUSIÓN

En nuestra población es alta la prevalencia e incidencia de la anemia en pacientes con Enfermedad renal crónica y está invariablemente presente en el estadio final de la enfermedad, debido a las alteraciones hormonales propias de dicha alteración. En este tipo de pacientes la anemia es multifactorial siendo el factor de riesgo más importante el déficit en la producción de eritropoyetina por el riñón y puede ser refractaria el tratamiento con eritropoyetina, lo cual puede estar favorecido y perpetuado por el aumento de la Hormona paratiroidea (PTH). Esta situación obedece al hecho de que el aumento en los niveles de PTH puede resultar tóxico para gran parte de la economía corporal, la cual entre otras situaciones puede condicionar fibrosis a nivel de médula ósea, condicionando por este medio la persistencia de la anemia.

La PTH aumenta la reabsorción renal de calcio y disminuye la de fosfato, sin embargo, a medida que aumenta el fosfato y aumenta el producto de solubilidad (PS), aumenta también el nivel de PTH. De esta manera se puede inferir que una anemia refractaria a tratamiento médico a base de Eritropoyetina pudiese ser secundario a Hiperparatiroidismo que como marcador indirecto sería la elevación de fosfato y del producto de solubilidad, dado que en nuestro medio hospitalario no se cuenta con medición de PTH.

Debido al alto índice de persistencia de la anemia en pacientes renales en Tx con DPCA que reciben eritropoyetina, se deben establecer estrategias para atenuar esta situación.

Nuestra intención fue evaluar la posible existencia de correlación entre el nivel de fosfato y PS con la severidad de la anemia (Hb), para poder utilizarlos como marcadores indirectos del Hiperparatiroidismo el cual estaría favoreciendo dicha anemia.

De acuerdo a nuestros resultados encontramos una correlación negativa estadísticamente significativa entre el grado de anemia con el nivel de fosfato y del producto de solubilidad, que indica que ante la presencia de una anemia refractaria en pacientes con diálisis peritoneal ambulatoria continua, podríamos inferir que se debe a aumento de la PTH con la simple elevación del fosfato y del producto de solubilidad dado que se está demostrando que existe correlación estadísticamente significativa.

Se encontró que las variables PO₄ y PS explican en cierto porcentaje (23% y 18% respectivamente) la variabilidad del grado de anemia en este tipo de pacientes.

Es importante mencionar que los pacientes tenían tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPCA), y no se incluyó en el estudio a pacientes con Hemodiálisis, lo cual limita la generalización de las conclusiones. Esta situación nos afecta la validez externa.

Ante la presencia de una anemia refractaria a tratamiento médico (eritropoyetina) se debe tratar de identificar las posibles causas que la estén condicionando y una vez descartadas otras comorbilidades se debe considerar la etiología hormonal por Hiperparatiroidismo para lo cual se deberá instaurar una terapéutica empírica para dicha entidad e idealmente un control posterior de PTH. He aquí la trascendencia e importancia de este estudio dado que en nuestros hospitales de la red de la secretaría de salud del D.F. contamos con algunos fármacos para el aumento de PTH, principalmente el Calcitriol (1,25 dihidroxicolecalciferol) el cual inhibe la síntesis y liberación de PTH, llegando a utilizarse inclusive en pulsos.

Esto sugiere que el aumento de PO_4 y Ca pueden llegar a favorecer y perpetuar la persistencia de la anemia refractaria en pacientes con Enfermedad renal crónica estadio 5, en tratamiento sustitutivo con DPCA. Estos hallazgos pueden marcar el inicio de una línea de investigación.

En cuanto a la hiperfosfatemia existen algunos quelantes del fosfato que se pueden utilizar cuando este mineral está elevado o cuando el Producto de solubilidad está por arriba de 50-55, como ejemplo está el carbonato de calcio, carbonato lantano, sevelamer y las sales de Aluminio y la decisión de utilizar uno u otro quelante depende de la concentración sérica de Calcio, dado que ante la presencia de Calcio elevado se prefiere no utilizar quelantes del fosfato cálcicos y ante un calcio normal o bajo sí se puede utilizar quelantes del fosfato cálcicos (carbonato de calcio).

Con estas medidas farmacológicas se puede intentar disminuir los efectos deletéreos de la PTH sobre la médula ósea y mejorar el nivel de Hemoglobina disminuyendo a la vez posibles alteraciones cardiovasculares con disminución de la morbimortalidad en paciente renales que están con tratamiento sustitutivo de la función renal.

Una vez que se ha concluido que existe correlación entre el nivel de Hemoglobina con Fosfato y el Producto de solubilidad, los próximos estudios deberán dirigirse a incluir el nivel de Hormona paratiroidea (PTH).

Se diseñarán estudios con diferente metodología (cohortes) en donde se evalúe eficazmente la posible causalidad entre el aumento de PTH y la anemia refractaria en pacientes con ERC E5 en Tx con DPCA y que reciben Eritropoyetina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Besarab A. Defining a renal anemia management period. *Am J Kidney Dis* 2000;36: S13–23.
2. Levin A, Singer J, et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27: 347–54.
3. Muzzarelli S, Pfisterer M. Anemia as independent predictor of major events in elderly patients with chronic angina. *Am Heart J* 2006;152:991–6.
4. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038–47.
5. Levin A. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47:S11–5
6. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089–100.
7. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1501–10.
8. Dowling TC. Prevalence, etiology, and consequences of anemia and clinical and economic benefits of anemia correction in patients with chronic kidney disease: an overview. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:S3–7.
9. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl* 1999, 73:S14-S19
10. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998, 31:607-617.
11. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK: Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001, 12:2131-2138.
12. Brown AJ, Finch J, Slatopolsky E: Differential effects of 19-nor- 1,25-dihydroxyvitamin D(2) and 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on intestinal calcium and phosphate transport. *J Lab Clin Med* 2002, 139:279-284.
13. Finch JL, Brown AJ, Slatopolsky E: Differential effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and 19-nor-1,25-dihydroxy-vitamin D2 on calcium and phosphorus resorption in bone. *J Am Soc Nephrol* 1999, 10:980-985.
14. Brandi L, Egfjord M, Olgaard K: Pharmacokinetics of 1,25(OH)(2)D(3) and 1alpha(OH)D(3) in normal and uraemic men. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17:829-842.
15. Nielsen PK: A direct inhibitory effect of 1α-hydroxyvitamin D3 on PTH secretion from bovine parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol* 1997, 8:578A.

16. The Danish Society of Nephrology Danish National Registry Annual Report 2007 [<http://www.nephrology.dk>].
17. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/index.htm. Accessed September 16, 2009.
18. Rodriguez A, Martin A, Alvarez-Lara MA, Rodriguez M, Aljama P. Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(1):68-77.
19. Tentori F, Blayney M, Albert J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):519-530.
20. Goodman WG. The consequences of uncontrolled secondary hyperparathyroidism and its treatment in chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2004; 17(3):209-216.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	1er año	2do año	3er año	4to año
Adquisición de los insumos para el estudio	X			
Inicio del reclutamiento de pacientes		X		
Procesamiento de las muestras		X	X	
Análisis estadístico de los datos			X	X
Redacción del artículo y envío a publicación				X

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOSPITAL GENERAL TICOMAN

FECHA. _____

NOMBRE. _____ EDAD _____

GENERO _____

CAMA. _____ EXPEDIENTE _____

TA		FC		FR		TEMP		Peso		Talla		IMC	
----	--	----	--	----	--	------	--	------	--	-------	--	-----	--

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA.

BIOMETRIA HEMATICA. Fecha _____

PARAMETRO	VALOR
Hb	
Hto	
VCM	
HCM	
Plaquetas	
Leucocitos totales	
Neutrófilos	
Linfocitos	

QUIMICA S. Y E.S. Fecha _____

PARAMETRO	VALOR
Glucosa	
BUN	
Creatinina	
K	
Ca	
PO4	
Producto de solubilidad	

RECOLECTO: Jorge Luis Santiago Córdova RMI _____