



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
CURSO DE ESPECIALIACION EN MEDICINA INTERNA**

**“PARATOHORMONA Y FACTORES BIOQUÍMICOS RELACIONADOS CON
ANEMIA EN SUJETOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN EL
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

TESIS

**Que para obtener el título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
DR. JOSÉ IVÁN INCLÁN REYES**

**DIRECTOR DE TESIS
M. en C. ROGELIO ZAPATA ARENAS**

Ciudad Universitaria, Cd. De México, Julio 2017



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.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	3
ABREVIATURAS	4
RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	8
MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVOS	18
OBJETIVO GENERAL	18
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
HIPÓTESIS	18
MATERIAL Y MÉTODOS	19
TIPO DE ESTUDIO	19
POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	19
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	19
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	21
RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	25
IMPLICACIONES ETICAS DEL ESTUDIO	25
RIESGOS Y BENEFICIOS	26
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIONES	37
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	38

Agradecimientos

A mis padres María Elena y Pedro por siempre ser el soporte que necesitaba para salir adelante, por siempre nutrirme de valores y enseñanzas para nunca renunciar ante la adversidad, por entregarme los mejores años de sus vida de forma incondicional, por darme valores y favorecer mi crecimiento personal. A mis abuelos Samuel y Carlota que a pesar de no estar físicamente conmigo en este camino, siempre fungieron como guías en mi desde la infancia. A mi abuela Blanca que aún sigue conmigo y continua nutriéndome de experiencias de vida. Y al resto de mi familia por ayudarme en esta hazaña, por apoyarme en los momentos complicados de mi formación.

A mi esposa Okairy que desde siempre ha sido mi fiel y sensata compañera, que ha vivido esta experiencia como nadie, que ha sufrido mis ausencias, que ha esperado por mí en las posguardias y que siempre me ha impulsado a salir adelante y levantarme de las dificultades, a ella mi más sincera compañera de vida.

A mis suegros que siempre estuvieron ahí para darme un consejo y orientación, por ser incondicionales en los momentos más difíciles de mi vida.

A Eduardo, que fungió como mi hermano, siempre velando por mis intereses, siempre intentando hacerme ver la vida más fácil, aun en la adversidad, incluso aguantar mis desplantes, a mi hermano que me ayudo a ser mejor ser humano.

Al resto de mis compañeros de generación, que siempre favorecieron mi crecimiento personal.

Al Dr. Zapata que en el encontré una imagen a quien recurrir, como persona, como médico, como mi tutor de tesis, que siempre tuvo un tiempo para escuchar mis necesidades, que me oriento en el camino, y que despertaba siempre esa motivación para destacar, muchas gracias por su valioso tiempo y dedicación.

A mi casa el Hospital General de México, que desde el tercer año de la facultad de medicina me abrió las puertas para iniciar esta experiencia maravillosa de vida, que no solo ser la cuna de la medicina interna del país, sino ser para mí, lo que llamo mi segunda casa, porque con honor me permitió formarme como especialista, el lugar que le debo lo que soy profesionalmente. El mejor lugar para realizar la especialidad de Medicina Interna en el país. Y siempre pondré por delante las convicciones de ser un egresado del Hospital General de México.

Y a todos los maestros, compañeros, médicos internos de pregrados y por supuesto a lo que nos debemos los pacientes: Gracias por permitirme cumplir esta meta invaluable.

Glosario de Términos

PTH.- paratohormona
Ca.- calcio
P.- fósforo
Na.- sodio
K.- potasio
Cl.- cloro
Mg.- magnesio
Hb.- hemoglobina
Rets. reticulocitos
Hto .- Hematocrito
VCM.- Volumen corpuscular medio
CMHC.- Concentración media de Hemoglobina corpuscular
HCM.- Hemoglobina corpuscular media
ADE.- Ancho de distribución eritrocitario
VPM.- volumen plaquetario medio
ERC.- Enfermedad renal crónica
PCR.- proteína C Reactiva
TFG.- Tasa de Filtrado Glomerular
Cr.- Creatinina
Leucos.- leucocitos
Neutros.- neutrofilos
Linfos.- linfocitos
Plq- plaquetas

RESUMEN ESTRUCTURADO

Planteamiento del problema.

La Enfermedad renal crónica (ERC) representa un problema de salud pública en el mundo, con un amplio espectro de posibilidades etiológicas, la cual ve el impacto en el desarrollo de comorbilidades por el desarrollo de eventuales complicaciones, dado su estadio avanzado de la enfermedad renal crónica (Insuficiencia renal crónica), sus alteraciones que impactan en la calidad de vida de los pacientes y que repercuten directamente en la mortalidad. Dos de las complicaciones frecuentemente observadas en los sujetos con estadios tardíos de la Enfermedad renal crónica son el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario y el desarrollo de anemia. Ambas entidades son producto de las complicaciones crónicas de la enfermedad siendo producidas por el desarrollo de fibrosis ósea y medular, que impactan con los progenitores de eritrocitos, presentes en la Insuficiencia renal crónica. Así mismo, tienen implicaciones en los altos costos económicos además de impactar de forma negativa en el deterioro clínico del paciente, reduciendo su calidad de vida y aumentando las tasas de mortalidad.

Sin embargo, actualmente no es clara la relación del Hiperparatiroidismo secundario y la anemia en sujetos con Enfermedad renal crónica en estadios tempranos, donde se desconoce si existe una dirección directa entre el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario y los niveles de Paratohormona (PTH) sobre los niveles de hemoglobina y el número de eritrocitos.

Este estudio pretende generar conocimiento acerca de la relación del hiperparatiroidismo secundario los niveles séricos de PTH sobre la aparición de anemia en el sujeto con Enfermedad renal crónica en estadios tempranos.

Objetivos.

Objetivo principal

Determinar la relación entre los niveles séricos de PTH y marcadores séricos de anemia (hematocrito, hemoglobina, volumen corpuscular medio, Concentración Media Hemoglobina Corpuscular, niveles de folato, niveles de vitamina B12, reticulocitos) en sujetos con ERC en estadios tempranos e Insuficiencia Renal Crónica (IRC).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Correlacionar los niveles séricos de PTH con los niveles séricos de hemoglobina en sujetos con estadios tempranos de la Enfermedad renal crónica.
- Comparar la media de los niveles séricos de PTH en los estadios I-II, en comparación con los niveles séricos en los estadios III y IV.
- Comparar la media de los niveles séricos de PTH en sujetos con Enfermedad renal crónica estadios I-III sin anemia en comparación con aquellos con Enfermedad renal crónica estadio I-III con anemia.

-
- Comparar la media de los niveles séricos de PTH en sujetos con Enfermedad Renal Crónica estadios I-III sin alteraciones de fósforo en comparación con aquellos con Enfermedad Renal Crónica estadio I-III con alteraciones de fósforo.
 - Comparar la media de los niveles séricos de PTH en sujetos con Enfermedad Renal Crónica estadios I-IV con aquellos con Insuficiencia Renal Crónica.
 - Comparar la media de los niveles séricos de PTH en sujetos con Enfermedad Renal Crónica estadios I-IV con aquellos sujetos con anemia.

Hipótesis.

LA PTH es un polipéptido compuesto por 84 aminoácidos, y secretada por la glándula paratiroides, viaja en circulación en diferentes formas moleculares, incluidas una forma intacta (PTH 1-84) y otras formas como son: (PTH 7-84), (PTH 1-34), las cuales son reconocidas por varios anticuerpos y pueden ser medidas por diferentes inmunoensayos. Juega un papel importante en la regulación de varios procesos en los que destaca: músculo, homeostasis mineral, remodelación óseo, metabolismo calcio y fósforo y en la producción de calcitriol a nivel renal. Cuenta con un segmento N-terminal en su estructura, responsable de los efectos biológicos clásicos a nivel de riñón y hueso, y una región C- terminal con efectos opuestos a los clásicos comentados en el segmento N-terminal. Es una hormona estrechamente relacionada con anemia en el paciente con nefropatía crónica actualmente se considera un probable predictor para desarrollar anemia en esta población. Sin embargo se desconoce su relación con la anemia y otros factores de eritropoyesis en estadios tempranos de la nefropatía. De encontrarse una relación con los estadios tempranos encontraremos:

Que los niveles séricos de PTH se correlaciona de forma negativa con los niveles de hemoglobina en los estadios tempranos de la Enfermedad renal crónica.

Que los niveles de PTH en los estadios I-II serán menores en comparación con los niveles séricos con los estadios III y IV

Al comparar los niveles de PTH en un grupo con Enfermedad renal crónica sin anemia los niveles de PTH serán menores en comparación con aquellos con Enfermedad renal crónica con anemia

Que los niveles de PTH sean significativamente mayores en los pacientes con Enfermedad renal crónica y anemia sin alteraciones de fósforo en comparación, con sujetos con anemia sin Enfermedad renal crónica, y sin alteraciones de metabolismo de fósforo.

Se espera observar una correlación negativa entre los niveles de PTH y hemoglobina; positiva con calcio ionizado, urea, creatinina y calcio total.

Metodología.

Se realizará un estudio observacional, analítico, prospectivo, comparativo cuya metodología consistirá en reclutar 4 grupos de sujetos: grupo A sujetos con IRC con anemia; grupo B sujetos con ERC con anemia; Grupo C sujetos con anemia

crónica sin ERC y Grupo D sujetos sin anemia y sin ERC. Todos los sujetos participantes deberán cumplir con los criterios de inclusión y deberán de firmar consentimiento informado con antelación.

El cálculo de la muestra se realizó mediante la fórmula de correlación considerando dos colas con un tamaño de efecto de 0.5, un error alfa de 0.05 y un poder de 80%, con un tamaño de muestra por grupo de 64 sujetos.

Análisis de resultado.

Se calcularán medias y DE de las variables cuantitativas. Se realizarán correlación de Pearson entre las variables cuantitativas y la variable de interés (PTH). Se realizará comparación entre los tres grupos del coeficiente de correlación para determinar diferencias entre las variables de interés y su correlación. Se realizará ANOVA de un factor.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo secundario, Anemia, Enfermedad renal crónica, Insuficiencia renal crónica

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica con alta tasa de prevalencia en el mundo, con alto grado de desarrollo de complicaciones. La anemia y el hiperparatiroidismo secundario son dos de las complicaciones más frecuentes asociadas a Enfermedad Renal Crónica. De hecho se reportan hasta en 90% de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica en estadios avanzados de la enfermedad IV y V que suelen tener manifestada anemia, el comienzo y severidad de la anemia se ha correlacionado con el deterioro de la tasa de filtrado glomerular. Una detección precoz, una evaluación sistematizada y el inicio de tratamiento médico oportuno y temprano pueden tener impacto en disminuir la comorbilidad e impactar en la mortalidad, con la consecuencia de mejorar en la calidad de vida de los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica.¹

El Hiperparatiroidismo secundario se caracteriza por la elevación de los niveles séricos de la Hormona paratiroidea.¹ Esta favorecido por la hiperfosfatemia, y posteriormente por la hipocalcemia perpetuada por la persistencia de la hiperfosfatemia por acción directa e indirecta de la Hormona Paratiroidea.² El exceso de los niveles de PTH en el organismo se acompaña de múltiples efectos deletéreos al organismo, primordialmente afectando la eritropoyesis, ejerciendo un efecto toxico directo sobre las células precursoras de la línea eritroide y de forma indirecta ejerciendo un efecto sobre la medula ósea induciendo el desarrollo de fibrosis del hueso.¹

De forma adicional a lo anterior la baja concentración de Hemoglobina en pacientes con hiperazoemia se debe al incremento de la fragilidad osmótica en los eritrocitos debido a los altos niveles de la Hormona Paratiroidea. Se ha establecido una correlación inversamente proporcional entre los niveles de Hormona Paratiroidea y las concentraciones de Hemoglobina, Meytes y colaboradores sugiere que niveles de PTH entre 7.35 -30 U/ml que son los niveles encontrados en pacientes con Hiperazoemia inducen de forma significativa inhibición de la unidad formadora de colonias eritroides, además de impactar en el crecimiento en muestras de medula ósea, esto explica el Mecanismo fisiopatológico del desarrollo de anemia en pacientes con elevación de las concentraciones de PTH e hiperazoemia.¹

El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de la anemia en pacientes con Enfermedad renal crónica se estratifica de mejor forma cuando se protocoliza de forma multidisciplinaria y en base a múltiples parámetros bioquímicos para determinar la posible etiología de esta, en pacientes cuyo principal sustrato es la disminución de la eritropoyetina, este oportuno reconocimiento impactara en la progresión del estadio y en el impacto de la comorbilidad y mortalidad de los pacientes con Enfermedad renal crónica .

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN MÉXICO

En México, la insuficiencia renal crónica es una enfermedad catastrófica, resultante de diversas enfermedades crónico- degenerativas, destacando la Diabetes Mellitus y la Hipertensión Arterial Sistémica, fenómeno que ocurre de

manera similar en todo el mundo y que, lamentablemente, conduce hacia un desenlace fatal si no es tratada. Las cifras de mortalidad y morbilidad son alarmantes, en México es una de las principales causas de atención y hospitalización en los servicios de urgencias. Considerada como una enfermedad catastrófica debido al número creciente de casos, por los altos costos de inversión, recursos de infraestructura y humanos limitados, la detección tardía, y altas tasas de morbilidad y mortalidad en programas de sustitución.³

Se estima una incidencia de pacientes con Insuficiencia renal crónica de 377 casos por millón de habitantes y la prevalencia de 1.142, cuenta con alrededor de 52000 pacientes en terapias sustitutivas, de los cuales el 80% son atendidos en el Instituto Mexicano Del Seguro Social. Los servicios de salud en México son proporcionados por la seguridad social, que esta compuesta por los Hospitales del IMSS, que proporcionan el 62.2% de atención a los mexicanos, el Seguro Popular 15.1%, el ISSSTE 11.9%, sector privado con 3.9%, Hospitales militares el 2% y otros 4.69%³

La IRC se encuentra entre las primeras 10 causas de mortalidad general en el IMSS, ocupa la octava causa de defunción en el varón en edad productiva y la sexta en la mujer de 20-59 años, mientras que por demanda de atención en los servicios de urgencias del segundo nivel de atención ocupa el décimo tercer lugar, el noveno en las unidades de tercer nivel y el octavo como causa de egreso hospitalario por defunción³.

La incidencia anual de Enfermedad renal crónica es estimada entre 132 y 148 millones de personas, con mas de 100 personas por millón que terminan en terapia de reemplazo renal por año.⁴

La enfermedad habrá de alcanzar su incremento máximo en el número de casos para el año 2043 y representara una inversión de 20000 mil millones de pesos, posteriormente presentaran un descenso continuo mientras que lo estimado en un escenario catastrófico, tendría un ascenso continuo y para el año 2050 los costos de inversión estarían alcanzado los 5000 mil millones de pesos, cifras que serán difícil de poder costear, por lo anterior, es necesario contar con un programa de detección oportuna de ERC en las unidades de primer contacto que permita desacelerar la incidencia de pacientes en terapia sustitutiva.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica representa un gran y amplio problema de salud, incremento en la mortalidad, además de las complicaciones cardiovasculares y comorbilidades, representando altos costos en el tratamiento con la terapia de reemplazo renal y el trasplante.⁵

La enfermedad renal crónica se caracteriza por la acumulación y/o el déficit de algunas sustancias favorecidas por el desorden metabólico; los pacientes con enfermedad renal crónica están expuestos a desarrollar gran stress oxidativo, debido al desorden metabólico, del estado inmunológico deficiente y al estado proinflamatorio persistente.⁵

La mieloperoxidasa enzima de grupo hemo en su estructura que se encuentra en los cuerpos mamilares de los neutrófilos, con actividad catalítica, que favorece la

peroxidación de las moléculas de hierro. Los productos de dicha reacción y los metabolitos creados por la reacción secundaria, son responsables de fagocitar bacterias, virus. La Mieloperoxidasa es una molécula de 150-165 kDa sintetizada durante la diferenciación mielóide, que constituye el principal componente de los gránulos de los neutrófilos. La enzima es un homodímero, constituida por una cadena pesada y una cadena ligera unidas por un puente disulfuro, para iniciar la activada fagocítica a nivel periférica, los leucocitos liberan la mieloperoxidasa del fagolisosoma al compartimiento extracelular, por lo que los compuestos oxidativos de la mieloperoxidasa participan como mediadores y modificadores de la respuesta oxidativa, confinando la facultad de contribuir a desarrollar las complicaciones y comorbilidades de los pacientes con Enfermedad Renal crónica.⁵ Se ha demostrado que los pacientes con Enfermedad renal Crónica son expuestos a una amplia gama de factores prooxidantes, que repercuten para el desarrollo de las complicaciones y eventos de mal pronóstico. Cuando se incrementa las especies reactivas de oxígeno y se altera el metabolismo redox impacta en la homeostasis del cuerpo, favoreciendo lo que se conoce como stress oxidativo. De la misma forma efectos de toxinas proinflamatorias, desnutrición, respuesta inflamatoria sistémica, medicamentos y factores que debiliten el sistema inmunológico y contrarresten los mecanismos antioxidantes y los efectos de la diálisis contribuyen a la pérdida de la homeostasis del metabolismo redox y al desarrollo del stress oxidativo en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica.⁵ Las especies reactivas de oxígeno juegan un papel importante en la patogénesis y progresión de la enfermedad renal crónica, siendo responsables de varias de las complicaciones que acompañan esta entidad patológica, con cambios en la vasculatura, disfunción endotelial arterioesclerosis y enfermedad cardiovascular. Existen múltiples reactantes de stress oxidativos implicados en la patogenia de la Enfermedad Renal crónica como malodialdehído, carboxymetyllysina, entre otros.⁵ Aunque la diálisis favorece la calidad de vida de los pacientes en Enfermedad Renal crónica, la terapia a largo plazo continúa con desarrollo de múltiples complicaciones, esto debido al desequilibrio entre la producción de reactantes de oxígeno y la eliminación de estas especies reactivas, debido a la terapia de reemplazo renal y los mecanismos de esta, favorecen una barrera y una débil capacidad para los macrófagos y polimorfonucleares para desencadenar los efectos antioxidantes del cuerpo, esto favorecido por la pérdida hidrofílica de los antioxidantes y los cambios de composición lipídica de los líquidos corporales que generan una disfunción enzimática antioxidante.⁵ La mieloperoxidasa es la enzima más abundante en los gránulos de los neutrófilos, que juega un papel preponderante en el mecanismo y actividad antimicrobiana y desempeña un rol importante en la patogenia de la generación de metabolitos antioxidantes.⁵

Hormona paratiroidea (PTH)

La Hormona Paratiroidea es un polipéptido compuesto por 84 aminoácidos, y secretada por la glándula paratiroides.⁶ ; viaja en circulación en diferentes formas moleculares, incluidas una forma intacta (PTH 1-84) y otras formas (PTH 7-84),

(PTH 1-34), las cuales son reconocidas por varios anticuerpos y pueden ser medidas por diferentes inmunoensayos.⁴ Juega un papel importante en la regulación de varios procesos en los que destaca: músculo, homeostasis mineral, remodelación ósea, metabolismo calcio y fósforo y en la producción de calcitriol a nivel renal. Cuenta con un segmento N-terminal en su estructura, responsable de los efectos biológicos clásicos a nivel de riñón y Hueso, y una región C-terminal con efectos opuestos a los clásicos comentados en el segmento N-terminal.⁶

La glándula paratiroides libera PTH a circulación y es rápidamente metabolizada en tejidos periféricos. Cuenta con una vida media solo de 2 a 4 minutos y es degradada en varios fragmentos C-terminal, la vida media de esos segmentos es 5 a 10 veces más larga.⁶

En la Enfermedad Renal crónica múltiples factores que favorecen al desarrollo de retención de fósforo, con hipocalcemia subsecuente y deficiencia de calcitriol, por lo que se favorece la estimulación de PTH lo que favorece el desarrollo del Hiperparatiroidismo secundario. En pacientes con enfermedad renal crónica se conserva aumento de los niveles de FGF23, que favorece la eliminación de fósforo a nivel renal cuando la función renal se comienza a deteriora, sin embargo a expensas de síntesis de calcitriol, en pacientes con Enfermedad renal crónica avanzada se imposibilita el aumento de FGF23, lo que favorece el aumento de fósforo plasmático y descenso de los niveles de calcitriol por lo que se favorece el aumento de los niveles de Paratohormona⁶

Las consecuencias finales de la elevación de la PTH es el desarrollo de Hiperparatiroidismo secundario, con las consecuencias de anomalías minerales que significa impacto a nivel óseo, además de calcificaciones cardiovasculares con aumento en la mortalidad⁶

La Hormona paratiroidea es una toxina urémica con múltiples efectos sistémicos, incluidos las alteraciones de hueso, miopatía, anomalías neurológicas, anemia, prurito, y el desarrollo de cardiomiopatía⁷

Existen tres generaciones validadas de PTH para valorar su medición, primera, segunda y tercera generación, la cual esta última de reciente aparición, tiene superioridad clínica comparada con las anteriores como un punto de comparación⁶ La de primera generación tiene la peor sensibilidad y especificidad ya que detecta fragmentos inactivos⁴

Se ha observado in vitro manifestaciones y efectos de la consecuente elevación de PTH, lo anterior justificado por la presencia del receptor de PTH en múltiples tejidos.⁷

Los valores séricos de PTHi oscilan entre 10 y 65pg/ml medidos por inmunoradiometría, es considerado un marcador con buen perfil de seguridad de enfermedad mineral ósea subyacente, evitándose así la necesidad e biopsia de hueso en la mayoría de las veces.⁸

En los efectos cardiovasculares de PTH se ha identificado con mejoría en las cifras de tensión arterial, con la mejoría en la función cardiaca, reduciendo los eventos de Insuficiencia cardiaca e infarto al Miocardio. Pacientes en los que es evidente las mediciones de PTH son extremadamente altas, se observa depósitos extraesqueléticos de calcio, afectando regiones periarticulares, a nivel visceral, y en tejido subcutáneo de calcio.⁷

Es evidente que el aumento en el desarrollo de la enfermedad mineral ósea juegan un papel preponderante en la patogénesis para el desarrollo de calcificaciones vasculares y asociada a eventos cardiovasculares. Sin embargo la mejor correlación clínica y el impacto en la mortalidad se da con el análisis de la medición de PTH de tercera generación. ⁶

PTH Y TASA DE FILTRADO GLOMERULAR

Las alteraciones en el metabolismo mineral se observan con mayor frecuencia en estadios avanzados de la Enfermedad Renal Crónica, y menos común en estadios tempranos, sin embargo se considera la Paratohormona como un marcador inflamatorio temprano que nos orienta sobre alteraciones en el metabolismo mineral óseo, por lo anterior las actuales Guías de KDIGO, sugieren el monitoreo de forma rutinaria de niveles de PTHi, fosforo, calcio y niveles de Vitamina D. Existe evidencia en EUA que en etapas tempranas de Enfermedad Renal crónica con Tasa de Filtrado Glomerular aun no en estadios avanzados se observa elevación cuantitativa de los rangos de Paratohormona alrededor de 70 pg/ml ⁹

Las Guías KDIGO establecen como puntos de corte entre 2 y 9 veces de la basa en pacientes que se encuentran en terapia de reemplazo renal ⁴. Las Guías NICE apoyan la terapia médica con Cinacalcet con calciomimético en pacientes que se documente alza de PTH por rangos de 85pmol/l equivalente a 800 ng/L. ⁴

Existe asociación bien establecida de Niveles de PTHi altos en fases de Enfermedad Renal Crónica V con el alto riesgo de complicaciones cardiovasculares y mortalidad, siempre guardando una relación con los estadios avanzados de Enfermedad Renal crónica, con el desarrollo subsecuente de calcificaciones en tejido extrarrenal. ⁹

Existen estudios en los que se intenta establecer la correlación directa entre niveles de calcio y fosforo con Tasa de filtrado glomerular, sin embargo se establece que no existe correlación directa con la concentración de niveles de calcio plasmático, sin embargo si existe mejor correlación directa con los niveles de altos fosforo sérico con niveles bajos de tasa de filtrado glomerular. Lo que presumiblemente establece la causa de la elevación de los niveles de PTHi desde el estadio 3 en la clasificación de KDIGO. ⁹

Existe una correlación significativa entre los niveles de calcio, fosforo y vitamina D, observando un descenso en los niveles de calcitriol con el descenso de la Tasa de filtrado Glomerular, además de manifestar un descenso en la actividad de alfa hidroxilasa, lo que favorece como mecanismo compensatorio una hiperplasia paratiroidea con la elevación en la síntesis de la Hormona paratiroidea. ⁹

PTH Y METABOLISMO MINERAL ÓSEO EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIOS III-IV-V PREDIÁLISIS.

El termino metabolismo mineral y óseo asociadas a la enfermedad renal crónica describe una amplia gama de anormalidades minerales, óseas y cardiovasculares (calcificación extraesquelética) que se desarrollan como complicación de la enfermedad renal crónica, especialmente en etapas avanzadas. La

hiperfosfatemia acompañada de hipocalcemia y niveles bajos de vitamina D, es una alteración universal prácticamente en los estadios 3 a 5. De no tratarse, usualmente se termina en Hiperparatiroidismo secundario grave que se manifiesta clínicamente con fracturas dolorosas, osteopenia.¹⁰

El déficit de la síntesis de calcitriol disminuye la absorción de calcio intestinal, desde estadios precoces del ERC. Estadios 2 y 3.⁸ Que junto con la retención de fósforo son responsables de la resistencia esquelética a la acción de PTH.⁸ Incrementos de PTH se observan en tasas de filtrado glomerular inferiores de 60ml/min/1.73m². Con la progresión de la ERC el número de receptores de Vitamina D decrece, además que el propio estado urémico puede disminuir la estabilidad del ARNm del receptor de Vitamina D, produciendo un descenso de los niveles de proteína del receptor, además toxinas urémicas disminuyen el paso del complejo receptor vitamina D –vitamina D al núcleo y su unión al elemento de respuesta de ADN, este déficit de receptor causa resistencia al vitamina D sobre la síntesis de PTH.⁸

Por otra parte tanto el descenso de calcio como el aumento de los niveles de fósforo aumentan causando hipocalcemia, por descenso de la absorción de calcio intestinal, favorece la resistencia a PTH y formación de complejos calcio fósforo, lo que favorece así mismo el descenso de la Vitamina D lo que favorece de forma directa a la estimulación y la secreción de PTH, induciendo hiperplasia de la glándula paratiroides que aumenta de forma concomitante los niveles de PTH.⁸

HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

Una de las complicaciones más frecuentes encontradas en la Enfermedad Renal Crónica son las alteraciones en el metabolismo mineral óseo, cuya principal expresión clínica es el desarrollo del Hiperparatiroidismo secundario, el cual resulta del deterioro de la homeostasis mineral, cuando se altera las interacciones del fósforo, calcio, Hormona Paratiroidea, Vitamina D, Factor de crecimiento fibroblástico 23(FGF23).¹¹ El hiperparatiroidismo se caracteriza por hiperplasia de las glándulas Paratiroides con incremento en la síntesis y producción de la Hormona Paratiroidea, lo cual altera el mecanismo de remodelado óseo por aumento en la actividad osteoclástica.¹²

El Hiperparatiroidismo es una manifestación grave de la Enfermedad renal crónica, con efectos negativos sobre la calidad de vida de los pacientes. Cuyo objetivo terapéutico siempre va enfocado en corregir la hipocalcemia con administración de calcio y con derivados de Vitamina D para favorecer la absorción de calcio a nivel intestinal. Por otro lado para la corrección de hiperfosfatemia y reducir los niveles de fósforo plasmáticos se ha utilizado análogos de Paratohormona como el cinacalcet y los mismos análogos de Vitamina D.¹²

La osteítis fibrosa es la principal consecuencia del Hiperparatiroidismo secundario y se caracteriza por la destrucción progresiva de las trabéculas óseas debido a la estimulación de los osteoclastos a través de la Paratohormona, es decir, la formación de nuevas trabéculas va de un número inferior en relación a la destrucción y esto conduce a la pérdida de la continuidad de la estructura ósea, con afección de manera directa sobre la médula ósea.¹¹

ANEMIA Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La anemia en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica se debe a causas multifactoriales. La más conocida es la inadecuada producción de eritropoyetina, la cual se produce en condiciones normales en el riñón.¹³ No obstante siempre se debe descartar las múltiples causas que suelen causar anemia en los pacientes con enfermedad Renal crónica.¹⁴

Las células peritubulares renales que producen eritropoyetina se atrofian o lesionan parcial o totalmente conforme la edad renal progresa. El papel de la Eritropoyetina sobre la producción de eritrocitos es prevenir la apoptosis de progenitores eritroides, predominantemente sobre el brote y la unidad formadora de colonias eritroides, y estimular la proliferación y diferenciación de proeritroblastos y normoblastos.¹³

Otro elemento importante en el desarrollo de la eritropoyesis, además de la eritropoyetina es el hierro, el cual es incorporado en la etapa de pronormoblasto, para la síntesis adecuada de hemoglobina. La deficiencia de hierro es común en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica por múltiples mecanismos como la hemodiálisis y las pérdidas gastrointestinales.¹³

Las toxinas urémicas tienen el efecto de suprimir la eritropoyesis; la evidencia apoya que ejercen un efecto inhibitorio sobre las unidades formadoras de colonias eritroides. La Hormona Paratiroidea también se encuentra involucrada entre los mecanismos fisiopatológicos causantes de la anemia en la enfermedad renal crónica. El Hiperparatiroidismo secundario es común en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica en estadios avanzados, si bien se ha identificado varios mecanismos de cómo contribuyen al desarrollo de la anemia, uno de los más importantes es la osteítis fibrosa, complicación que disminuye la respuesta al efecto de la eritropoyetina.¹³

La anemia es un factor independiente de progresión para la enfermedad renal Crónica en estadios tempranos.¹⁵ Así mismo La anemia es casi inevitable en los últimos estadios de la Insuficiencia renal Crónica, se define como una condición en la que la concentración de hemoglobina está por debajo de dos desviaciones estándar del nivel medio de hemoglobina de la población general corregida para edad y sexo, con valores estandarizados de menos de 13 g/dl en Hombres y 12 g/dl en mujeres.¹³

Sin embargo la presencia de anemia en los pacientes con Enfermedad renal crónica no debe ser excluida en los pacientes en los que se identifique una Tasa de filtrado Glomerular relativamente conservado o en estadios tempranos, ya que la anemia es un trastorno multifactorial, no solo explicado por los niveles reducidos de Eritropoyetina que se encuentra en esos estadios avanzados de Enfermedad renal. Por lo que el desarrollo de anemia se puede diagnosticar desde estadios tempranos de la Enfermedad renal, incluso cuando la Tasa de filtrado Glomerular aun no sufre un deterioro significativo, siempre y cuando se pueda descartar otro origen de anemia, no solo la etiología renal.¹⁴

Es importante mencionar a detalle el impacto del desarrollo de la anemia en los pacientes con Insuficiencia renal Crónica, ya que ha sido relacionada con pobre

pronóstico no solo en pacientes con Insuficiencia renal crónica, sino además en pacientes con cáncer o Falla cardiaca congestiva. ¹³

Entre las innumerables causas de anemia en pacientes con Enfermedad Crónica destaca: ¹³

- Disminución en la producción de Eritropoyetina por deterioro en la función renal.
- Anemia ferropenia.
- Anemia por déficit de folatos o vitamina B12.
- Resistencia a la eritropoyetina.
- Aplasia pura de serie roja.
- Anemia de enfermedad crónica mediada por citocinas inflamatorias.
- Hemodilución.
- Elevación de PTH- Hiperparatiroidismo – osteítis fibrosa.
- Terapia de reemplazo renal: Diálisis y Hemodiálisis.
- Toxinas urémicas- reducen la vida media del eritrocito.
- Anemia relacionada con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o Antagonistas de receptores de Angiotensina II

Dentro del abordaje diagnóstico de la Anemia en el paciente con Enfermedad Renal Crónica es necesario el apoyo de múltiples herramientas clínicas y de laboratorio para garantizar atender la verdadera causa de Anemia, sobre todo en los casos en los que las cuantificaciones de Hemoglobina plasmática no logra alcanzar las metas establecidas en el paciente con Enfermedad renal crónica.

Entre las herramientas mas destacadas son: ¹⁴

- Cuantificación de serie roja, Hemoglobina, Hematocrito, Volumen corpuscular medio.
- Reticulocitos corregidos con Hematocrito
- Cinética de Hierro (ferritina, transferrina)
- Conteo de glóbulos blancos y plaquetas y Ancho de distribución)
- Sangre oculta en heces
- Proteína C reactiva
- Aspirado de medula ósea
- Niveles de Vitamina B12, ácido fólico, Zinc y cobre
- Reacción de COOMBS y niveles de haptoglobina
- Niveles de aluminio en sangre
- Pruebas de función tiroidea
- Niveles de Hormona Paratiroidea intacta
- Niveles séricos de Eritropoyetina.

PTH Y ANEMIA EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La asociación entre PTH y hemoglobina es independiente de factores ya conocidos que comúnmente causan anemia en pacientes con diálisis como son: Edad, género, deficiencia de Hierro, Biomarcadores de inflamación, estado de nutrición, sin embargo no predicen relación con la concentración de la Hemoglobina. ¹⁶

La asociación negativa de PTH con la concentración de Hemoglobina es independiente de la reducción en la tasa de filtrado glomerular, por lo que la PTH

es un marcador fiable que puede sensar descensos de los niveles de Hemoglobina independientemente de la Tasa de filtrado glomerular. ¹⁶

Importante mencionar que parte del tratamiento médico en pacientes con estatus de prediálisis o en enfermedad renal crónica en estados tempranos es a base de agentes estimulantes de Eritropoyetina, sin embargo con aumento de efectos adversos como Hipertensión Arterial, EVC, insuficiencia cardiaca, sobre todo cuando se administra a dosis altas, mantener niveles de Hemoglobina en metas se asocia a mejor calidad de vida en pacientes prediálisis, A destacar que es fundamental identificar factores modificables y no modificables que intervengan en la patogenia y el desarrollo de anemia. ¹⁷

Las elevaciones de PTH en la Enfermedad Renal crónica en estadios tempranos no es tan clara profunda como en los estadios avanzados, por lo que la asociación en estos estadios es difícil y diferente. ¹⁷

En cuanto a los efectos deletéreos sistémicos de la elevación de PTH comentados destaca a nivel Hematológico con el desarrollo de anemia. ⁷. La prevalencia de la anemia en la enfermedad renal crónica incrementa directamente proporcional su prevalencia conforma el filtrado glomerular desciende. Aunque la anemia que se manifiesta en etapas tempranas de la enfermedad renal crónica puede no deberse a deficiencia de Eritropoyetina en estas etapas. ¹⁷ Se sugieren varios mecanismos fisiopatológicos destacando: a nivel medular con aumento de la tasa de fibrosis y efecto directo en este nivel para reducir y/o inhibir la síntesis de precursores : Unidad formadoras de colonias eritroides; un tercer mecanismo descrito en la patogenia de la anemia es la disminución y resistencia de la respuesta a los agentes estimulantes de Eritropoyetina; por otro lado elevaciones de PTH puede incrementar el desarrollo de fragilidad osmótica de los glóbulos rojos, reduciendo su vida media . Se ha observado in vitro que los niveles bajos de PTH favorece la síntesis de los grupos Hem de la estructura de la molécula de Hemoglobina. Observando que niveles altos de PTH inhiben esta estructura . Por lo anterior se infiere que niveles altos de PTH interviene de forma negativa en la síntesis de precursores eritroides para favorecer el desarrollo de anemia, y niveles bajos de esta favor del desarrollo de la eritropoyesis.¹⁷

Recientemente se ha implicado y descrito al osteoblasto como un importante promotor en la hematopoyesis y se ha identificado que los pacientes con Diabetes Mellitus tiene repercusiones en la función osteoblástica asociándose con gran prevalencia de hueso adinámico en pacientes con Enfermedad Renal crónica . Por lo que esta depresión en la función osteoblástica deteriora la función hematopoyética, y los niveles de PTH pueden ser un mecanismo protector ante este fenómeno fisiopatológico, observado in vitro que la actividad osteoblástica genera una estimulación de PTH que resulta en una expansión hematopoyética vía factor de crecimiento parecido a la insulina ((IGF1). ¹⁷

El IGF 1 afecta la eritropoyesis con distintos mecanismos, Similar a la eritropoyetina inhiben la apoptosis de los precursores de células progenitoras de línea eritroide, de forma adicional favorecen la proliferación y maduración de las células progenitoras de la línea eritroide. Sin embargo a destacar que en pacientes con DM2 se ha observado bajos niveles de IGF1 con la subsecuente asociación

con el desarrollo de anemia, a destacar que en pacientes no diabéticos no se observa este descenso de IGF1.¹⁷

Se ha observado que la realización de paratiroidectomía incrementa los niveles de reticulocitos y los niveles séricos de eritropoyetina⁷ y mejoría de las de la anemia¹⁷ en pacientes que son sometidos a terapia de reemplazo renal con Diálisis.⁷

Planteamiento del problema.

La Enfermedad renal crónica representa un problema de salud pública en el mundo, con un amplio espectro de posibilidades etiológicas, la cual ve el impacto en el desarrollo de comorbilidades por el desarrollo de eventuales complicaciones, dado su estadio avanzado de la enfermedad renal crónica (Insuficiencia renal crónica), sus alteraciones que impactan en la calidad de vida de los pacientes y que repercuten directamente en la mortalidad. Dos de las complicaciones frecuentemente observadas en los sujetos con estadios tardíos de la Enfermedad renal crónica son el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario y el desarrollo de anemia. Ambas entidades son producto de las complicaciones crónicas de la enfermedad siendo producidas por el desarrollo de fibrosis ósea y medular, que impactan con los progenitores de eritrocitos, presentes en la Insuficiencia renal crónica. Así mismo, tienen implicaciones en los altos costos económicos además de impactar de forma negativa en el deterioro clínico del paciente, reduciendo su calidad de vida y aumentando las tasas de mortalidad. Sin embargo, actualmente no es clara la relación del Hiperparatiroidismo secundario y la anemia en sujetos con Enfermedad renal crónica en estadios tempranos, donde se desconoce si existe una dirección directa entre el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario y los niveles de Parathormona (PTH) sobre los niveles de hemoglobina y el número de eritrocitos.

Este estudio pretende generar conocimiento acerca de la relación del hiperparatiroidismo secundario los niveles séricos de PTH sobre la aparición de anemia en el sujeto con Enfermedad renal crónica en estadios tempranos.

Justificación.

Se conoce el impacto de la enfermedad renal crónica sobre la calidad de vida y la morbimortalidad en los sujetos que la padecen, debido a que esta entidad cursa con complicaciones severas como anemia severa e hiperparatiroidismo secundario, entre otras.

Se han determinado múltiples factores de riesgo para determinar el impacto de estas complicaciones entre las que destaca: comorbilidades como Diabetes Mellitus 2 e Hipertensión Arterial Sistémica; estado nutricional; Cardiopatía previa y complicaciones micro y macrovasculares. Se han descrito marcadores séricos como: el producto calcio fósforo, elementos de la cinética de hierro, niveles séricos de Vitamina D y PTH como factores pronósticos del desarrollo de anemia en estadios terminales. Sin embargo estas asociaciones cuentan con factores confusores derivados del estadio final de la enfermedad y de complicaciones propias del estadio terminal de la Enfermedad renal.

Este estudio pretende generar conocimiento acerca de la relación entre los niveles séricos de PTH y el desarrollo de anemia en estadios tempranos de la enfermedad renal donde la presencia de los factores confusores están ausentes o tienen poco impacto, con el objetivo de determinar la relación de los niveles séricos con la aparición de anemia

Objetivos.

Objetivo principal

- Determinar la relación entre los niveles séricos de PTH y marcadores séricos de anemia (hematocrito, Hemoglobina, Volumen corpuscular medio, CMHC, folato, niveles de vitamina B12, reticulocitos) en sujetos con ERC en estadios tempranos y avanzados de ERC.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Correlacionar los niveles séricos de PTH con los niveles séricos de hemoglobina en sujetos con estadios tempranos de la Enfermedad renal crónica.
- Comparar la media de los niveles séricos de PTH en los estadios I-II, en comparación con los niveles séricos en los estadios III y IV.
- Comparar la media de los niveles séricos de PTH en sujetos con Enfermedad renal crónica estadios I-III sin anemia en comparación con aquellos con Enfermedad renal crónica estadio I-III con anemia.
- Comparar la media de los niveles séricos de PTH en sujetos con Enfermedad Renal Crónica estadios I-III sin alteraciones de fosforo en comparación con aquellos con Enfermedad Renal Crónica estadio I-III con alteraciones de fosforo.
- Comparar la media de los niveles séricos de PTH en sujetos con Enfermedad Renal Crónica estadios I-IV con aquellos con Insuficiencia Renal Crónica.
- Comparar la media de los niveles séricos de PTH en sujetos con Enfermedad Renal Crónica estadios I-IV con aquellos sujetos con anemia.

Hipótesis.

LA PTH es un polipéptido compuesto por 84 aminoácidos, y secretada por la glándula paratiroides, viaja en circulación en diferentes formas moleculares, incluidas una forma intacta (PTH 1-84) y otras formas como son: (PTH 7-84), (PTH 1-34), las cuales son reconocidas por varios anticuerpos y pueden ser medidas por diferentes inmunoensayos.(6) Juega un papel importante en la regulación de varios procesos en los que destaca: musculo, homeostasis mineral, remodelación óseo, metabolismo calcio y fosforo y en la producción de calcitriol a nivel renal. Cuenta con un segmento N-terminal en su estructura, responsable de los efectos biológicos clásicos a nivel de riñón y hueso, y una región C- terminal con efectos opuestos a los clásicos comentados en el segmento N-terminal.es una hormona estrechamente relacionada con anemia en el paciente con nefropatía crónica actualmente se considera un probable predictor para desarrollar anemia en esta

población. Sin embargo se desconoce su relación con la anemia y otros factores de eritropoyesis en estadios tempranos de la nefropatía. De encontrarse una relación con los estadios tempranos encontraremos:

- Que los niveles séricos de PTH se correlaciona de forma negativa con los niveles de hemoglobina en los estadios tempranos de la Enfermedad renal crónica.
- Que los niveles de PTH en los estadios I-II serán menores en comparación con los niveles séricos con los estadios III y IV
- Al comparar los niveles de PTH en un grupo con Enfermedad renal crónica sin anemia los niveles de PTH serán menores en comparación con aquellos con Enfermedad renal crónica con anemia
- Que los niveles de PTH sean significativamente mayores en la pacientes con Enfermedad renal crónica y anemia sin alteraciones de fosforo en comparación, con sujetos con anemia sin Enfermedad renal crónica, y sin alteraciones de metabolismo de fosforo.
- Se espera observar una correlación negativa entre los niveles de PH y hemoglobina; positiva con calcio ionizado, urea ,creatinina y calcio total.

Metodología.

Tipo y diseño del estudio.

Estudio observacional, analítico, prospectivo, comparativo

Población y tamaño de la muestra.

Se reclutaran 4 grupos de sujetos: grupo A sujetos con IRC con anemia; grupo B sujetos con ERC con anemia; Grupo C sujetos con anemia crónica sin ERC y Grupo D sujetos sin anemia y sin ERC.

Todos los sujetos participantes deberán cumplir con los criterios de inclusión y deberán de firmar consentimiento informado con antelación.

El cálculo de la muestra se realizó mediante la fórmula de correlación considerando dos colas con un tamaño de efecto de 0.5, un error alfa de 0.05 y un poder de 80%, con un tamaño de metra por grupo de 64 sujetos.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Grupo A

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Criterios de eliminación
Pacientes de 18-65 años	Mujeres embarazadas	
Anemia de reciente diagnostico	Pacientes con patología hematológica previa	
Insuficiencia renal	Infecciones agudas	

crónica por todas las causas, estadios III-IV-V sin terapia de reemplazo renal		
Ambos géneros	Pacientes con Anemia de etiología bien establecida	

Grupo B

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Criterios de eliminación
Pacientes de 18-65 años	Mujeres embarazadas	
Anemia de reciente diagnóstico	Pacientes con patología hematológica previa	
Enfermedad Renal Crónica por todas las causas, estadios i-ii , sin terapia de reemplazo renal	Infecciones agudas	
Ambos géneros	Pacientes con Anemia de etiología bien establecida	

Grupo C

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Criterios de eliminación
Pacientes de 18-65 años	Mujeres embarazadas	
Anemia de reciente diagnóstico	Pacientes con patología hematológica previa	
Sin ERC	Infecciones agudas	
Ambos géneros	Pacientes con IRC	

Grupo D

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Criterios de eliminación
Pacientes de 18-65 años	Mujeres embarazadas	

Sujetos sin anemia	Pacientes con patología hematológica previa	
Sujetos sin IRC	Infecciones agudas	
Ambos géneros	Pacientes con IRC por cualquier causa	

Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas.

Variable de interés	Definición	Unidades de medición	Tipo de variable
Genero	Condición genética de ser hombre o mujer	0.- Mujer 1.-Hombre	Cualitativa nominal
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Años	Cuantitativa continua
PTH	Niveles séricos de Hormona paratiroidea	Pg/ml	Cuantitativa continua
Calcio total	Niveles séricos de calcio	mg/dl	Cuantitativa continua
Calcio ionizado	Niveles de calcio que no esta adherido a proteínas	Mmol/l	Cuantitativa continua
Fosforo	Niveles séricos de fosforo	Mg/dl	Cuantitativa continua
Sodio	Niveles séricos de sodio	mmol/L	Cuantitativa continua
Potasio	Niveles séricos de potasio	Mmol/L	Cuantitativa continua
Cloro	Niveles séricos de cloro	Mmol/L	Cuantitativa continua
Magnesio	Niveles	Mg/dl	Cuantitativa continua

	séricos de magnesio		
Albumina	Proteína de plasma sanguíneo	g/dl	Cuantitativa continua
Ferritina	Proteína de almacén de hierro	Microgramos/l	Cuantitativa continua
Transferrina	Proteína transportadora específica de hierro	Microgramos/dl	Cuantitativa continua
Saturación de transferrina	Porcentaje de saturación de transferrina	% (porcentaje)	Cuantitativa discreta
Niveles de Acido Fólico	Vitamina Hidrosoluble del complejo B	Ng/ml	Cuantitativa continua
Niveles de Vitamina B12	Vitamina Hidrosoluble del complejo B	Pg/ml	Cuantitativa continua
Leucocitos	Glóbulos blancos	$10^3/uL$	Cuantitativa continua
Neutrofilos	Glóbulos blancos de tipo granulocito	$10^3/uL$	Cuantitativa continua
Linfocitos	Tipo de leucocito, comprendido en los agranulocitos	$10^3/uL$	Cuantitativa continua
Eosinófilos	Granulocito pequeño	$10^3/uL$	Cuantitativa continua
Monocitos	Glóbulo blanco de gran tamaño agranulocítico	$10^3/uL$	Cuantitativa continua
Basófilos	Glóbulo blanco escaso	$10^3/uL$	Cuantitativa continua

Eritrocitos	Glóbulos rojos	$10^6/uL$	Cuantitativa continua
Hemoglobina	Proteína presente en el torrente sanguíneo	g/dl	Cuantitativa continua
Reticulocitos	Glóbulos rojos inmaduros en sangre	% (porcentaje)	Cuantitativa discreta
Hematocrito	Porcentaje del volumen total de la sangre compuesta por glóbulos rojos	% (porcentaje)	Cuantitativa discreta
Volumen corpuscular medio	Tamaño promedio de los eritrocitos	fL	Cuantitativa continua
Concentración media de Hemoglobina	Concentración de hemoglobina en un volumen determinado de glóbulos rojos	g/dl	Cuantitativa continua
Hemoglobina corpuscular media	Medida de la concentración de hemoglobina en un volumen de glóbulos rojos	Pg	Cuantitativa continua
Plaquetas	Fragmentos de células sanguíneas	$10^3/uL$	Cuantitativa discreta
Ancho de distribución eritrocitario	Variación en el volumen de los glóbulos rojos	%	Cuantitativa continua
Frotis sanguíneo	Extensión morfológica del estado de	Celularidad	Cualitativa nominal

	los elementos celulares de la sangre		
Índice neutrófilo-linfocito	Marcador inflamatorio	Cociente de riesgo	Cuantitativa continua
Albuminuria de 24 horas	Proteinuria de 24 horas	Mg	Cuantitativa continua
Tasa de Filtrado Glomerular calculado por CKD EPI	Índice de intensidad de filtrado renal	ml/min/1.73 m ²	Cuantitativa continua
Urea	Producto final del metabolismo de las proteínas	Mg/dl	Cuantitativa continua
Creatinina	Producto del desecho del metabolismo del musculo	Mg/dl	Cuantitativa continua
Peso	Medida de la cantidad de materia que posee un cuerpo	Kg	Cuantitativa continua
Talla	Medida de la altura que pose un individuo	Metros	Cuantitativa continua
IMC	Medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo	Kg/m ²	Cualitativa categórica 0.-normal 1.-sobrepeso 2.obesidad GI 3.obesidad GII 4.obesidad Mórbida
Cintura	Índice de circunferencia de cintura	Cm	Cuantitativa continua

Procedimiento.

Reclutamiento. Se realizara reclutamiento a través de encuesta directa al sujeto candidato. Se identificara mediante criterios de inclusión a los probables candidatos. Se les invitara a participar previo otorgamiento e información completa y clara de los objetivos de estudio y en caso de aceptar, se les solicitara su autorización a participar en el estudio mediante la firma de consentimiento informado.

Procedimiento: una vez aceptada su participación se le realizara determinación de los marcadores séricos de interés mediante la toma directa de sangre completa mediante punción, en brazo, cuyos riesgos aunque mínimos son prácticamente locales, con la punción venosa traumática y aparición de un hematoma.

Análisis de resultado.

Se calcularán medias y DE de las variables cuantitativas. Se realizarán correlación de Pearson entre las variables cuantitativas y la variable de interés (PTH). Se realizará comparación entre los tres grupos del coeficiente de correlación para determinar diferencias entre las variables de interés y su correlación. Se realizará ANOVA de un factor.

Aspectos éticos y de bioseguridad.

Participación del paciente en el estudio. La participación del sujeto de estudio será voluntaria y previa aceptación y firma de consentimiento informado, se realizará el reclutamiento de sujetos en Hospitalización de Medicina Interna siendo su participación libre.

Necesidad de participación en este estudio

En México no existen estudios sobre el comportamiento clínico y bioquímico que existe en la enfermedad renal crónica en estadios tempranos, e incluso sobre las repercusiones de esta en estadios avanzados de la enfermedad, y sobre todo el impacto económico que tiene tratar a pacientes con todas las manifestaciones de las complicaciones de la enfermedad renal crónica. Dada la falta de evidencia de herramientas clínicas útiles en estadios tempranos de la enfermedad renal crónica para valorar el desarrollo de complicaciones antes mencionados y los potenciales y letales desenlaces de estas complicaciones, surge la imperiosa necesidad de describir la relación de PTH y anemia en estadios tempranos y su potencial aplicación de diagnósticos temprano de anemia en este tipo de sujetos.

Riesgos

Muestras sanguíneas. La muestra sanguínea es un procedimiento de diagnóstico comúnmente utilizado una cantidad de sangre extraída mediante una punción con aguja especializada a un vaso venoso en cara anterior, lateral del brazo o localizada en cara externa de la muñeca. La práctica correcta de esta técnica no tiene ningún riesgo importante para su salud aunque existe la posibilidad de lesionar el vaso en forma local y producir un hematoma.

Beneficios

Se le realiza al sujeto una evaluación clínica, física y bioquímica de su estado de salud actual, así como la determinación de biometría hemática completa con frotis de sangre periférica y reticulocitos, además de niveles de folatos con vitamina B12, con cinética de hierro respectiva, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático incluido albúmina, además de niveles de PTH y electrolitos séricos medición de proteínas en orina de 24 horas e intensidad de filtrado glomerular, sin costo alguno beneficiándose con la intervención oportuna. Con su participación contribuirá a la generación de información científica útil para determinar la efectividad de esta intervención para determinar nuevas herramientas clínicas útiles y tempranas de una de las complicaciones que mas comorbilidad y coste económico genera a los pacientes en estadios avanzados de la Enfermedad renal crónica.

Relevancia y expectativas.

Este estudio puede generar conocimiento de PTH y los diferentes parámetros de anemia en sujetos mexicanos con ERC permitiendo aclarar la relación entre la PTH y la aparición de anemia.

Es el primer estudio de este tipo realizado en el Hospital y ayudara a aclarar si los niveles de PTH pueden considerarse como un factor predictor

Resultados

Se estudiaron 85 sujetos ingresados en el servicio de medicina interna y controles sanos, cuyas características se muestran en la Tabla1. El 67.1% de los sujetos reclutados fue del género femenino; su media de edad fue de 49.5 años.

Tabla 1. Grupo de sujetos ingresados en el servicio de medicina interna, caracterizados por género.

Género No (%)	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	28	32.9
Femenino	57	67.1
Total	85	100

Todos los sujetos fueron categorizados en 4 grupos, representando el 48.3% los sujetos con enfermedad renal crónica y 51.7% de los sujetos sin enfermedad renal crónica, como se muestra en la Tabla2.

TABLA 2. Categorización de grupos por frecuencia: anemia, enfermedad renal crónica estadios I-II y III-IV-V y grupo control

	Frecuencia	Porcentaje
Sano	15	17.6
Anemia sin Enfermedad renal crónica	29	34.1
Anemia con Enfermedad renal crónica I-II	10	11.8
Anemia con Enfermedad renal crónica III-IV-V	31	36.5
Total	85	100

Se clasifico además la frecuencia de la enfermedad renal crónica, según estadios clínicos de la clasificación KDIGO, como se observa en la tabla 3.

TABLA 3. Tabla de caracterización de la frecuencia de la enfermedad renal crónica, según la clasificación de KDIGO.

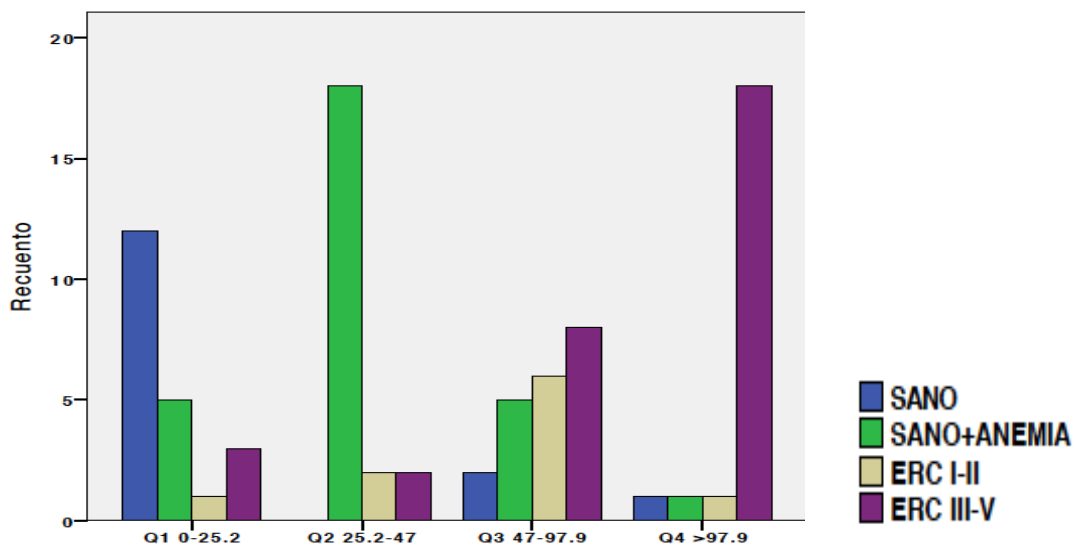
	Frecuencia	Porcentaje
KDIGO I	46	54.1
KDIGO II	8	9.4
KDIGO III	8	9.4
KDIGO IV	3	3.5
KDIGO V	20	23.5
Total	85	100.0

Se realizó categorización de las principales variables dependientes mediante cálculo de cuartiles. Las más representativas se muestran a continuación en la tabla 4.

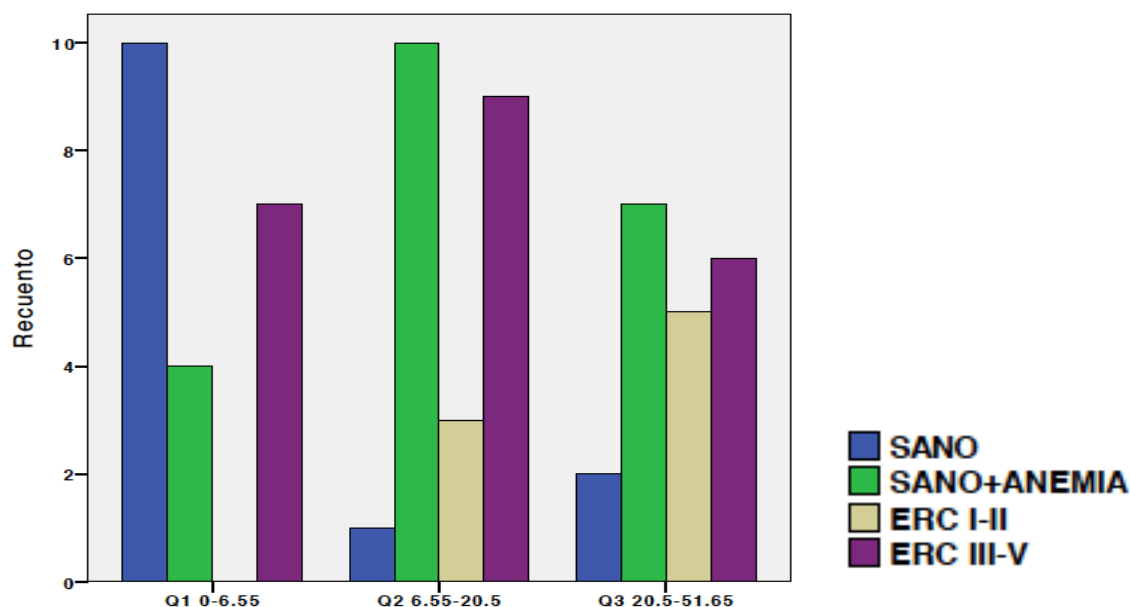
Tabla 4. Variables dependientes por cuartiles: Paratohormona y proteína C reactiva.

	Paratohormona	Proteína C Reactiva
Q1	0-25.2	0-6.55
Q2	25.2-47	6.55-20.5
Q3	47-97.9	20.5-51.65
Q4	>97.9	

Grafica 1. Variable dependiente Paratohormona por cuartiles.



Grafica 2. Variable dependiente Proteína C Reactiva por cuartiles.

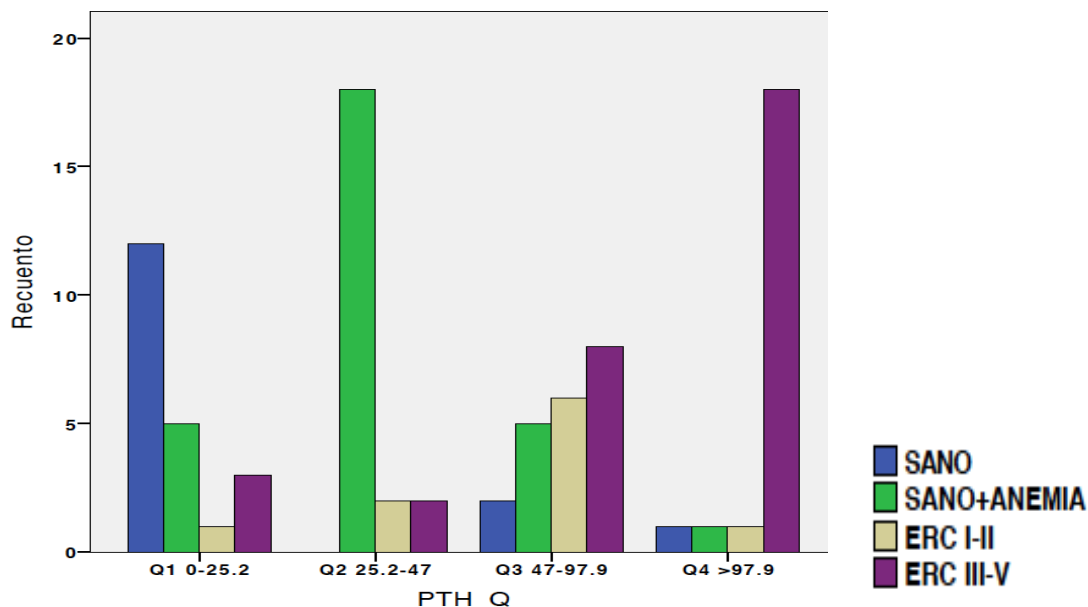


Se comparó las categorías de PTH con las categorías de cada grupo; siendo ésta manejada como una variable ordinal; y observamos que existe una relación entre los valores más alto de PTH y la progresión de la enfermedad renal como se muestra en la tabla 5, demostrando que existe relación entre ambos grupos ($p < 0.001$)

Tabla 5. Tabla de frecuencia de PTH en comparación con los grupos de ERC estadios tempranos y avanzados y grupos sano y anemia sin ERC.

PTH	Sano	Anemia sin ERC	Anemia con ERC I-II	Anemia con ERC III-IV-V	Total
Q1 0-25.2 % de PTH	12 57.1%	5 23.8%	1 4.8%	3 14.3%	21 100%
Q2 25.2-47 % de PTH	0 0%	18 81.8%	2 9.1%	2 9.1%	22 100%
Q3 47.97.9 % de PTH	2 9.5%	5 23.8%	6 28.6%	8 36.1%	21 100%
Q4 >97.9 % de PTH	1 4.8%	1 4.8%	1 4.8%	18 85.7%	21 100%
Total % dentro de PTH	15 17.6%	29 34.1%	10 11.8%	31 36.5%	85 100%

Gráfica 3. Gráfica de frecuencia de PTH en comparación con los grupos de ERC estadios tempranos y avanzados y grupos sano y anemia sin ERC.

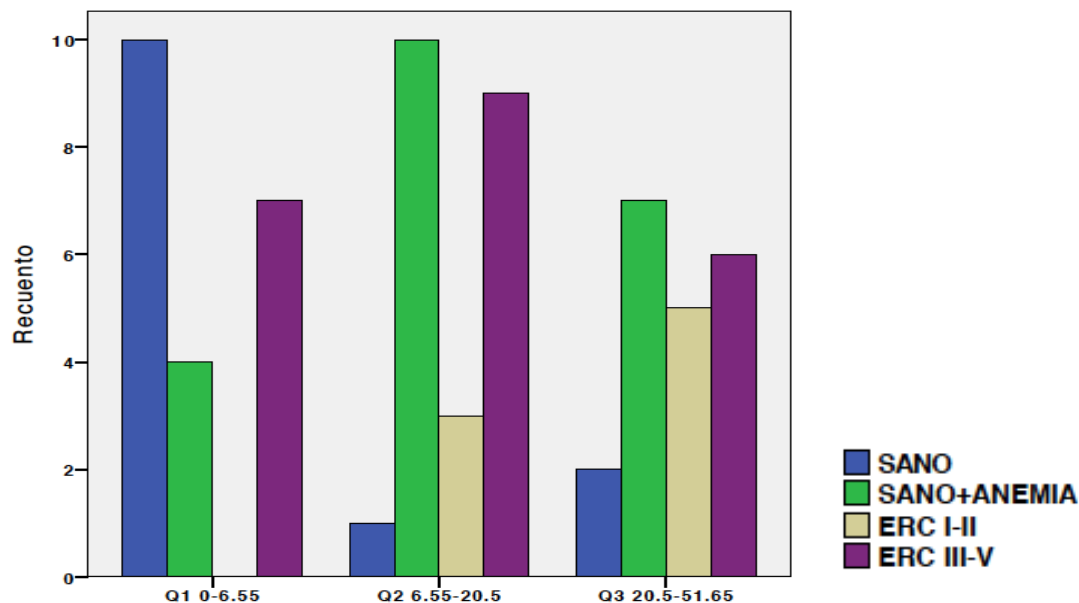


En lo que respecta a la PCR, los valores más bajos fueron más frecuentes en los grupos sano y anemia sin enfermedad renal crónica ($p=0.005$), como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Tabla de frecuencia de PCR en comparación con los grupos de ERC estadios tempranos y avanzados y grupos sano y anemia sin ERC.

PCR- Q	Sano	Anemia sin ERC	Anemia con ERC I-II	Anemia con ERC III-IV-V	Total
Q1 0-6.55 % de PCR	10 47.6%	4 19.0%	0 0.0%	7 33.3%	21 100%
Q2 6.55-20.5 % de PCR	1 4.3%	10 43.5%	3 13.0%	9 39.1%	23 100%
Q3 20.5-51.65 % de PCR	2 10.0%	7 35.0%	5 25.0%	6 30.0%	20 100%
Total % dentro de PCR	13 20.3%	21 32.8%	8 12.5%	22 34.4%	64 100%

Gráfica 4. Tabla de frecuencia de PCR en comparación con los grupos de ERC estadios tempranos y avanzados y grupos sano y anemia sin ERC.



Al comparar las medias de PTH y PCR entre los grupos de enfermedad renal crónica (estadio I-II vs III-IV-V) podemos observar que los niveles de PTH son significativamente mayores en el grupo con ERC estadios III-IV -V (59.83 DE=34.55 vs 307.1 DE=557.1, $p=0.02$), con respecto a la PCR no hubo diferencias significativas (38.34 DE=22.7 vs 46.30 DE= 52.32, $p=0.5$); como se muestra en la tabla 7.

Tabla 7. Comparación de medias de PTH y PCR entre los grupos de enfermedad renal crónica (estadio I-II vs III-IV-V).

Variable	ERC I-II	ERC III-IV-V	Significancia
PTH	59.83 (34.54)	307.10 (557.10)	$P= 0.02$
PCR	38.34 (22.71)	46.30 (52.32)	$P=0.5$

No se encontraron diferencias significativas entre la edad en las 4 categorías (sanos, anemia sin ERC, ERC estadios I-II y estadios III-V, $p=0.63$); con respecto a la albumina su media fue mayor en el grupo sanos en comparación con las otras categorías ($p<0.001$), no hubo diferencias entre el resto de categorías.

El calcio fue significativamente menor en ERC estadios avanzados con respecto a sanos con significancia estadística ($p<0.001$); sin embargo no se mostraron diferencias entre las medias del grupo de anemia sin ERC, ER estadios I-II y ERC estadios III-V, en el caso del fósforo, éste fue significativamente mayor en el grupo de ERC estadios III-V, en comparación con el resto de las categorías ($p<0.001$),

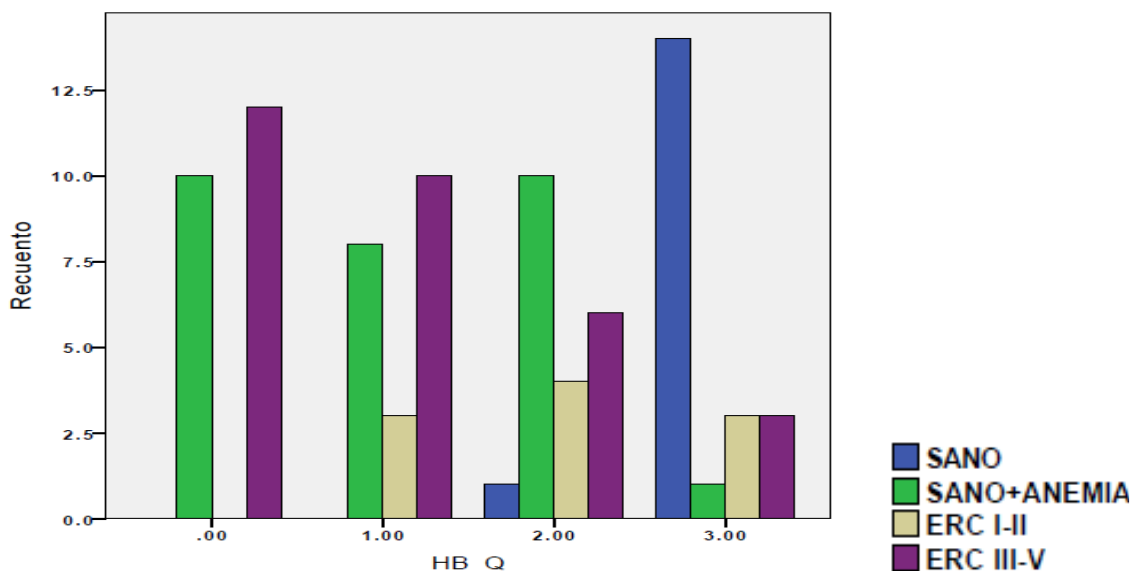
sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa entre las medias de las otras 3 categorías, como se observa en la tabla 8.

Tabla 8. Medias de variables edad, albumina, calcio, fósforo de acuerdo a los grupos de estudio.

Variable	Sano	Anemia sin ERC	ERC I-II	ERC III-IV-V	Significancia
Edad	47.13 (13.57)	48.21 (11.92)	51.20 (15.88)	51.42 (11.48)	p=0.62
Albumina	3.83 (0.58)	2.75 (0.65)	2.66 (1.24)	2.40 (0.66)	p<0.001
Calcio	8.86 (0.65)	8.40 (0.53)	7.19 (2.17)	8.18 (0.94)	p<0.001
Fósforo	3.96 (0.93)	3.52 (1.00)	3.29 (0.83)	5.27 (1.45)	p<0.001

Las variables cuantitativas para evaluar la anemia en los 4 grupos, fueron categorizadas por cuartiles para su comparación, como se muestra en la grafica 5.

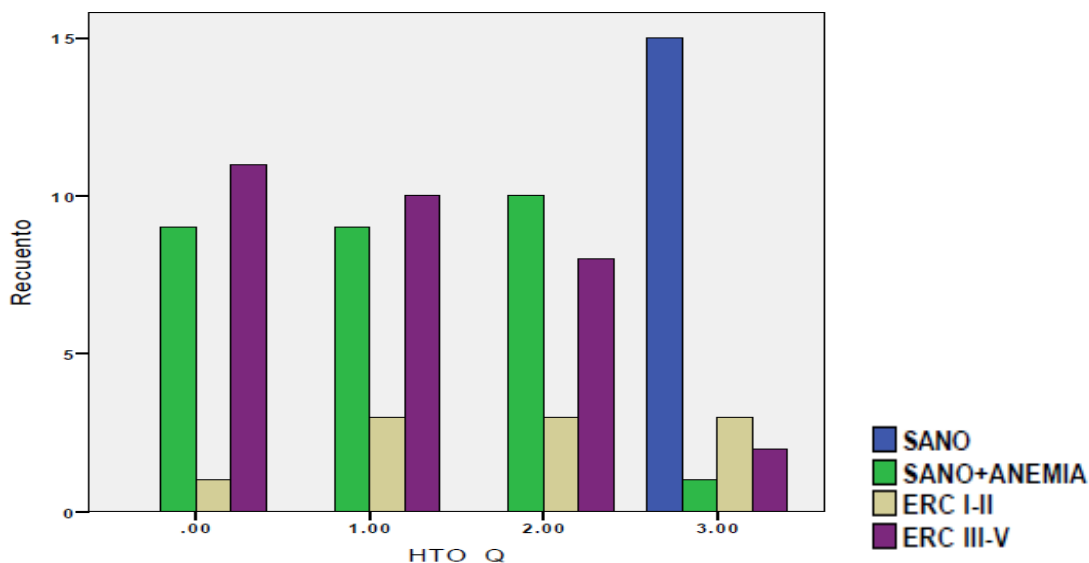
Grafica 5. Gráfica de hemoglobina, caracterizada por cuartiles para la comparación entre grupos.



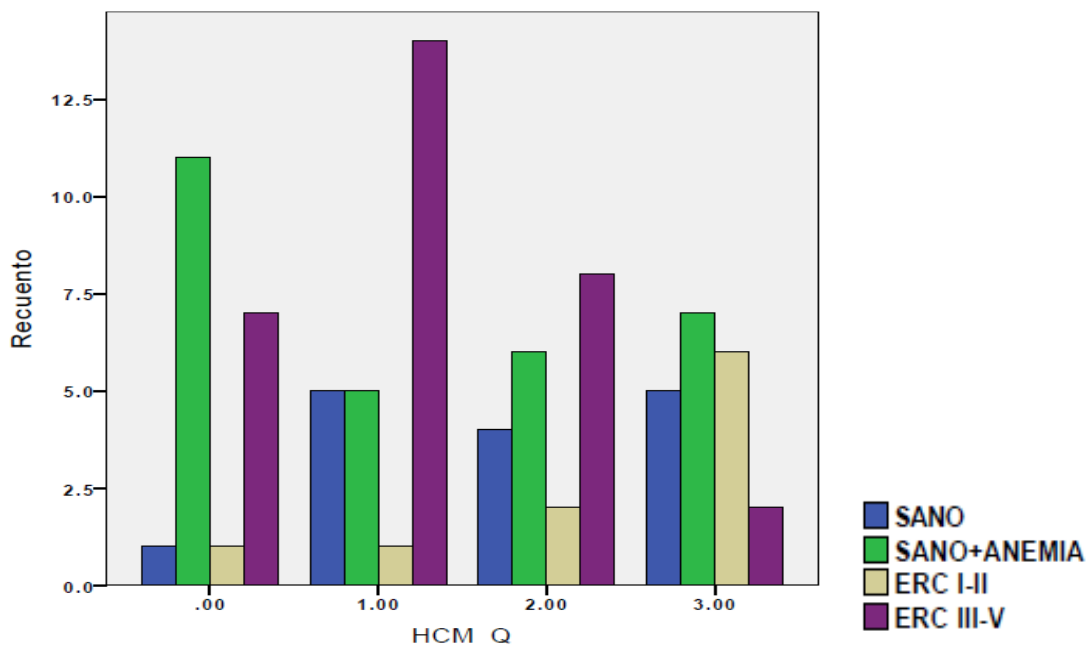
Los parámetros de la biometría hemática guarda relación, conforme empeora el grado de anemia y se presentan los estadios más avanzados de la enfermedad renal; la hemoglobina, el hematocrito, la hemoglobina corpuscular media son

mayores en el grupo de sano y de anemia sin ERC, en comparación con las categorías de ERC ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.012$, respectivamente), como se observa en la gráfica 6 y gráfica 7 respectivamente.

Gráfica 6. Gráfica de hematocrito, caracterizada por cuartiles para la comparación entre grupos.



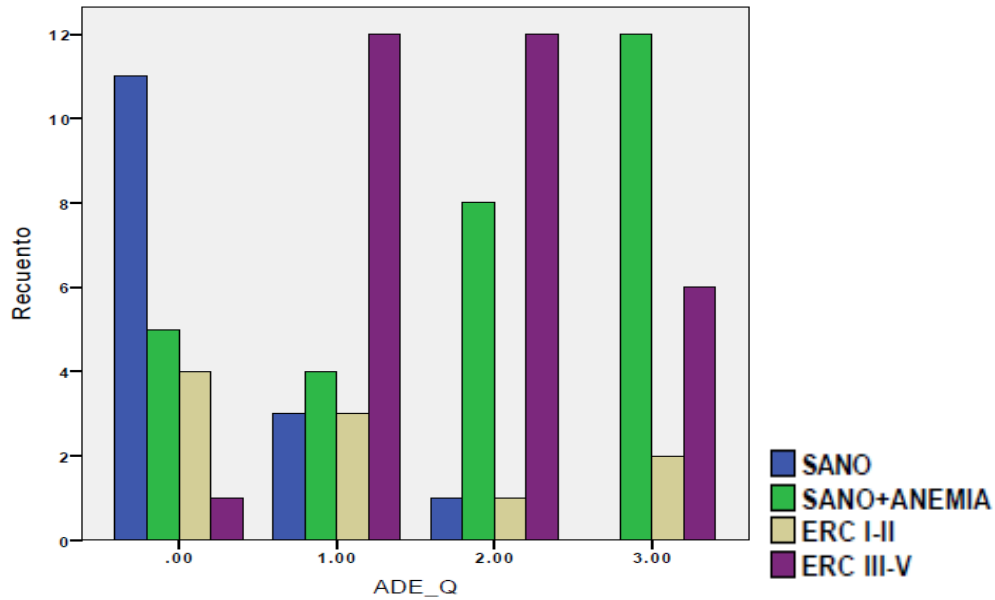
Gráfica 7. Gráfica de hemoglobina corpuscular media, caracterizada por cuartiles para la comparación entre grupos.



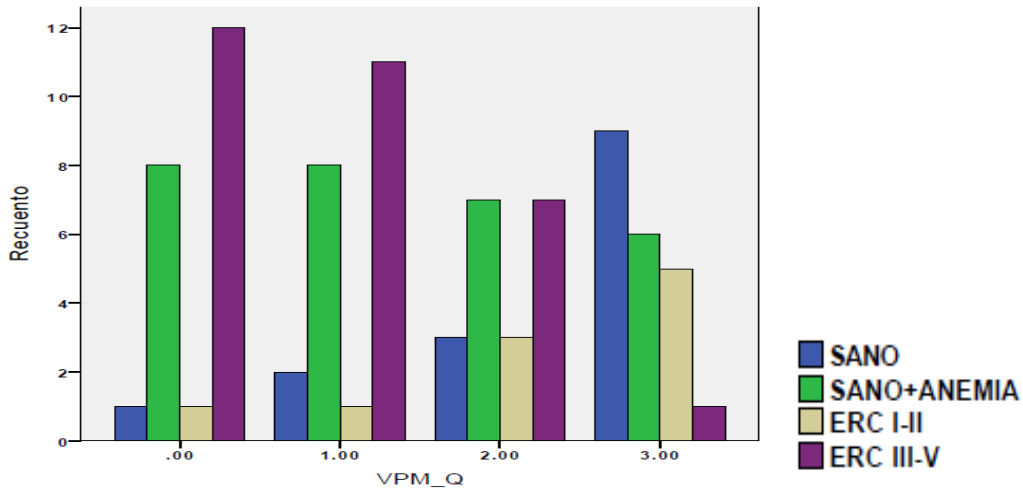
No se observa relación entre las categorías de los grupos VCM, CHCM, VB12, ferritina, transferrina y cuenta de plaquetas.

Los valores de ADE fueron mayores en los grupos con ERC en comparación con el grupo de sano ($p < 0.001$) como se observa en la gráfica 8, además se observó valores de VPM y de hierro mayores con mayor frecuencia en el grupo de sano y de anemia sin ERC ($p = 0.002$, y $p < 0.001$, respectivamente) Gráfica 9 y 10 respectivamente, los reticulocitos corregidos es mayor en el grupo de anemia sin ERC y sanos en comparación con el grupo de ERC estadios I-II y III-V ($p = 0.003$), como se observa en la gráfica 11.

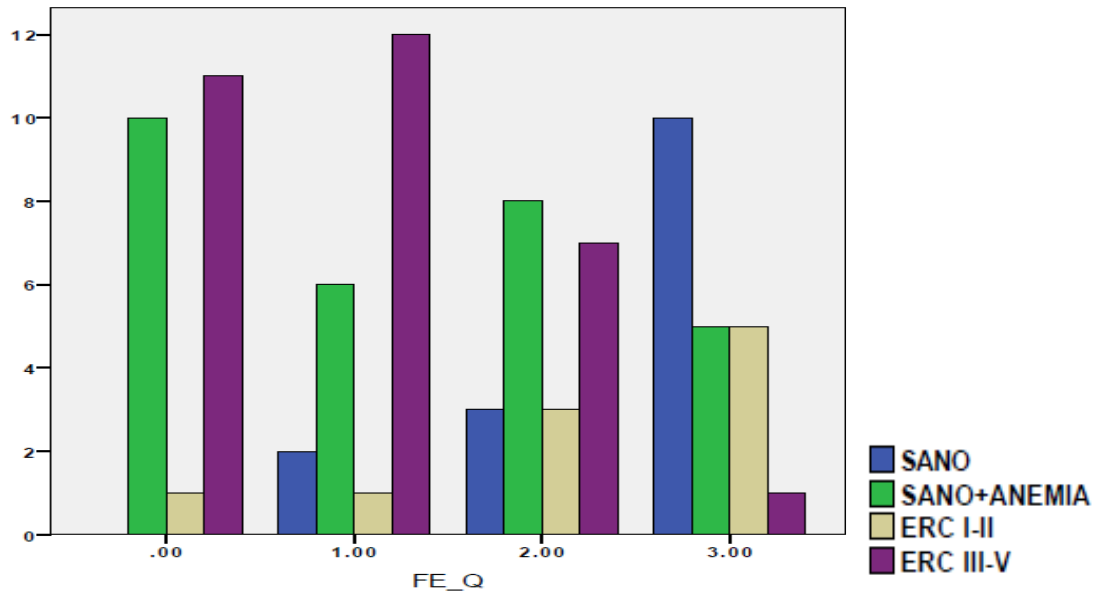
Gráfica 8. Gráfica del ancho de distribución eritrocitaria, caracterizada por cuartiles para la comparación entre grupos.



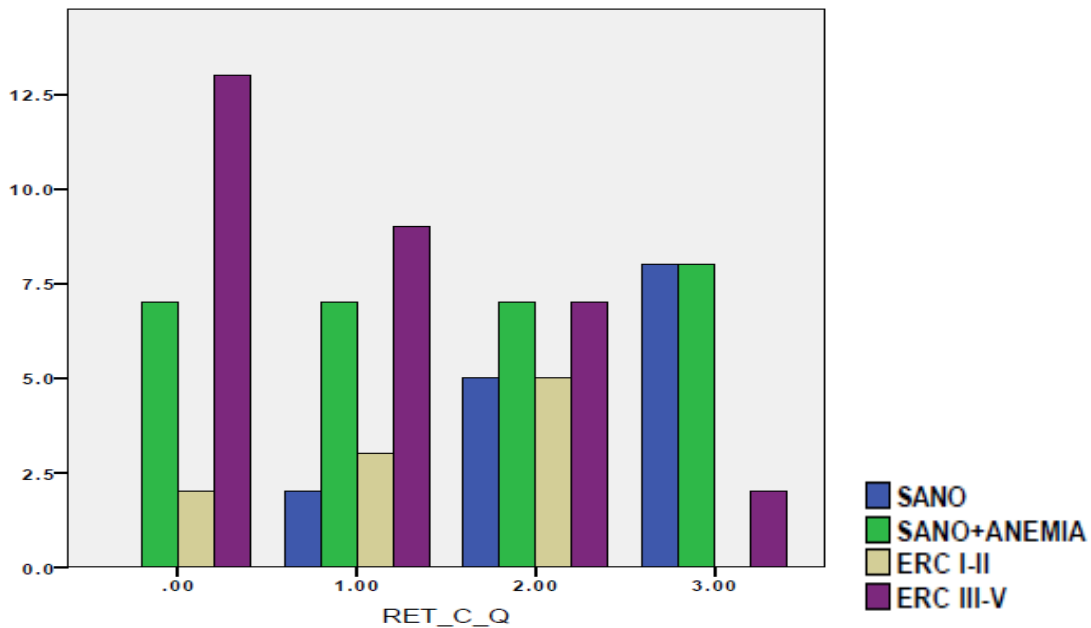
Gráfica 9. Gráfica del volumen plaquetario medio, caracterizada por cuartiles para la comparación entre grupos.



Gráfica 10. Gráfica de hierro caracterizada por cuartiles para la comparación entre grupos.



Gráfica 11.- Gráfica de reticulocitos, caracterizada por cuartiles para la comparación entre grupos.



Discusión

La enfermedad renal crónica representa un problema epidemiológico en el mundo debido a la tasa de complicaciones intrínsecas que conlleva; entre las que destacan principalmente el desarrollo de anemia crónica e hiperparatiroidismo secundario, por citar las que más impacto y relevancia clínica tienen en nuestro medio, en nuestro estudio de 85 pacientes caracterizados, 31 de los cuales presentaba los estadios finales de la enfermedad renal crónica, refiriéndonos a los estadios III-IV y V, citamos el estudio de **Chen SH y colaboradores** que establece que las complicaciones bioquímicas mencionadas de anemia e hiperparatiroidismo surgen conforme el deterioro de la función renal se va presentando, revelando que el 90% de los pacientes con ERC estadios IV y V desarrollan anemia en diversos grados, comportamiento semejante a lo observado con nuestra población de sujetos 31 pacientes en los que arrojo que el 100% de estos desarrollo un grado diverso de severidad de anemia, estadística que nos hace suponer que se guarda correlación negativa de anemia conforme el deterioro de la función renal se va presentando, hipótesis que habíamos planteado desde el principio de nuestro estudio.

En lo que respecta a la PTH, en la literatura mundial ha sido bien estudiado el comportamiento que sigue con respecto a la enfermedad renal crónica, como se documentó en el estudio de **Komaba H y colaboradores**, que menciona los factores que favorecen la elevación de PTH, argumentando la elevación de PTH suele deberse a factores como elevación de los niveles de fósforo y reducción de niveles de calcio, calcitriol y factor de crecimiento fibroblástico 23, en lo que respecta al comportamiento de nuestra población, se identificó el comportamiento mencionado donde se evidencia con datos estadísticamente significativos la elevación de PTH en los estadios avanzados de la enfermedad renal crónica (estadios III-V), respecto al grupo de sanos y de anemia sin enfermedad renal crónica, grupos en donde no existe evidencia o estudios del comportamiento de PTH, ya desde hace unos años que se ha intentado estudiar la caracterización de la elevación de PTH en estadios tempranos de la ERC, como se cita el estudio de **Martínez I y colaboradores**, que documenta que desde los estadios tempranos de la ERC particularmente desde el estadio 2 comienza un descenso con el proceso de absorción de calcio debido a la síntesis de calcitriol, que intervendrá con el desarrollo fisiopatológico del hiperparatiroidismo secundario y con el subsecuente desarrollo de anemia refractaria, sin embargo sin gran soporte en la literatura por falta de estudios, la estadística en nuestro estudio revelo que el 70% de los pacientes con estadios tempranos (estadio I-II) evidenció elevación de PTH, sin embargo sin significancia estadística, representando un grupo pequeño que requeriría ampliar el número la muestra para darle significado estadístico. En los biomarcadores que impactan para el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica, como el calcio, fósforo existe evidencia significativa que comparten una correlación bioquímica significativa como se menciona en el estudio de **Komaba H y colaboradores, y Martínez I y colaboradores** donde se comenta que la hiperfosfatemia y la hipocalcemia tienen

asociación directa con la elevación de PTH, observando en nuestro estudio la clara la asociación de calcio y fósforo como determinantes para la elevación de PTH, con significancia estadística de $p < 0.001$.

Se analizaron el resto de componentes que determinan el posible origen de anemia ya que en el estudio **Ruso D y colaboradores**, que explica los múltiples factores sugestivos del desarrollo de anemia y el impacto de la severidad, factores que en nuestro estudio se logró caracterizar, donde los parámetros de la biometría hemática guarda relación, conforme empeora el grado de anemia y se presentan los estadios más avanzados de la enfermedad renal; en lo que respecta a la hemoglobina, el hematocrito, la hemoglobina corpuscular media son mayores en el grupo de sano y de anemia sin ERC,

Se necesita ampliar la muestra para darle impacto estadístico a los reactantes de fase aguda como PCR y PTH para caracterizarlos en los estadios tempranos de la enfermedad renal crónica ante la falta de evidencia mundial, por lo que se abre una puerta de investigación sugestiva en base a los hallazgos antes mencionados.

Conclusiones

Las alteraciones electrolíticas de hipocalcemia con hiperfosfatemia sugerentes de hiperparatiroidismo secundario se manifiestan desde estadios tempranos de la enfermedad renal crónica sin existir diferencias con respecto a la anemia sin enfermedad renal. El ancho de distribución eritrocitario, puede ser un factor pronóstico para el desarrollo de anemia en la enfermedad renal.

El grado y severidad de anemia y elevación de PTH guarda relación con el grado de enfermedad renal crónica, en estadios tempranos a pesar de no tener significancia estadística se observa elevación de PTH respecto a población sana, por lo es justificable continuar estudiando la caracterización desde estadios tempranos de la ERC

Se requieren estudios más amplios para demostrar significancia estadística de los niveles de PTH en los sujetos con enfermedad renal crónica en etapa inicial.

Bibliografía

1. Chen SH, Guan T-J, Chen L, Ling Y-S, Lin C-H, He J-X. High Dose ESAs Are Associated with High iPTH Levels in Hemodialysis Patients with End-Stage Kidney Disease: A Retrospective Analysis. *Front Public Heal*. 2015;3(November):1-7.
2. Santiago-córdova JL, Rodríguez-lópez L, Sánchez-hernández G. Correlación entre el grado de anemia en pacientes con enfermedad renal crónica y el grado de hiperfosfatemia y producto de solubilidad. *Med Int Mex*. 2013;479-486.
3. María J, Paula P De, Franco S, et al. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Elsevier*. 2012;33(1):25-34.
4. Sturgeon CM, Sprague SM, Metcalfe W. Variation in parathyroid hormone immunoassay results - A critical governance issue in the management of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(11):3440-3445.
5. Kusic B, Miric D, Dragojevic I, Rasic J, Popovic L. Role of Myeloperoxidase in Patients with Chronic Kidney Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2016.
6. Komaba H, Goto S, Fukagawa M. Critical issues of PTH assays in CKD. *Elsevier*. 2009;44(4):666-670. doi:10.1016/j.bone.2008.12.016.
7. Sprague SM, Moe SM. The case for routine parathyroid hormone monitoring. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(2):313-318.
8. Martínez I. Las Alteraciones Del Metabolismo Óseo-Mineral En Los Pacientes Con. *Soc Esp Nefrol*. 2007.
9. Muntner P, Jones TM, Hyre AD, et al. Association of serum intact parathyroid hormone with lower estimated glomerular filtration rate. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(1):186-194.
10. Trujillo-Cuellar Hernando S-LMJD y O-SL. Alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociadas a la enfermedad renal crónica. *Rev medica MD*. 2015;5(04):151-160.
11. Khalil SKM, Amer H a., El Behairy AM, Warda M. Oxidative stress during erythropoietin hyporesponsiveness anemia at end stage renal disease: Molecular and biochemical studies. *J Adv Res*. 2016;7(3):348-358.
12. Cozzolino M, Elli F, Carugo S, Ciceri P. Secondary Hyperparathyroidism in End-Stage Renal Disease: No Longer a Matter for Surgeons? *Blood Purif*. 2016;42(1):44-48.
13. Amador-Medina LF. Anemia en enfermedad renal crónica. *Rev Med Inst Mex Seguro*. 2014;52(6).
14. Tsubakihara Y, Nishi S, Akiba T, et al. 2008 Japanese society for dialysis therapy: Guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Ther Apher Dial*. 2010;14(3):240-275.
15. Van Wyck DB. Management of early renal anaemia: diagnostic work-up, iron therapy, epoetin therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Suppl 3:36-39.
16. Russo D, Morrone L, Di Iorio B, et al. Parathyroid hormone may be an early predictor of low serum hemoglobin concentration in patients with not advanced stages of chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2014:701-708.

17. Memon I, Norris KC, Bomback AS, et al. The association between parathyroid hormone levels and hemoglobin in diabetic and nondiabetic participants in the National Kidney Foundation's Kidney Early Evaluation Program. *CardioRenal Med.* 2013;3:120-127.