



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TÍTULO:

**ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE ACIL-GRELINA Y HORMONA
PARATIROIDEA EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO
A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. MARIA LUISA JAIME YERENA

**PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN:**

N E F R O L O G Í A

ASESOR DE TESIS: DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**“ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE ACIL-GRELINA Y HORMONA
PARATIROIDEA EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO
A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”**

DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR

PEDRO TRINIDAD RAMOS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR

PEDRO TRINIDAD RAMOS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



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



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante
COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, D.F. SUR

FECHA **09/05/2017**

DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS

P R E S E N T E

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

**ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE ACIL-GRELINA Y HORMONA PARATIROIDEA EN
PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

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

Núm. de Registro
R-2017-3601-58

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

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

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

I.	RESUMEN.....	1
II.	INTRODUCCIÓN.....	3
III.	JUSTIFICACION.....	6
IV.	HIPOTESIS.....	6
V.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
VI.	OBJETIVOS.....	7
VII.	MATERIAL Y MÉTODOS	8
VIII.	RESULTADOS	13
IX.	DISCUSIÓN	16
X.	CONCLUSIONES	18
XI.	BIBLIOGRAFÍA	19
XII.	ANEXOS	22

I. RESUMEN

ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE ACIL-GRELINA Y HORMONA PARATIROIDEA EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Introducción: El hiperparatiroidismo secundario (HPTS) a ERC es un estado metabólico que se asocia a un desgaste energético-proteico que pudiera estimular la secreción de hormonas involucradas en el control del apetito, como la grelina, con el fin de contrarrestar el efecto catabólico de los pacientes con ERC. **Objetivo:** Correlacionar los niveles séricos de Acil-Grelina y PTH en los pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica. **Métodos:** Se realizó un estudio transversal, analítico, en pacientes con ERC, no diabéticos, en hemodiálisis crónica, con HPTS (PTH >300pg/ml) de la consulta externa y Unidad de Hemodiálisis del Nefrología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se seleccionaron 41 pacientes PTH entre 300 y 799pg/ml, considerados con HPTS moderado (grupo 1) y 41 pacientes PTH mayor a 800pg/ml, considerados con HPTS grave (grupo 2). Se obtuvieron muestras periféricas de PTH, Acil-grelina, IL-6 albúmina, calcio y fósforo. La correlación de variables entre niveles de PTH y Acil-Grelina de la población total se llevó a cabo mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman, para la comparación entre grupos se utilizó t de Student; se consideró significancia estadística una $p < 0.05$. **Resultados:** Se analizaron un total de 82 muestras, 41 con HPTS moderado y 41 con HPTS grave. De acuerdo al coeficiente de correlación de Spearman, se encontró una correlación positiva entre los niveles de PTH y el tiempo en hemodiálisis ($R=0.307$, $p=0.005$), también se observó correlación positiva entre el nivel de PTH y los niveles de albúmina ($R=0.245$, $p=0.27$), fósforo ($R=0.280$, $p=0.011$) y el producto $Ca \cdot P$ ($R=0.316$, $p=0.004$); no se encontró correlación significativa entre los niveles de PTH y calcio. Se realizó t de Student para la comparación de grupos, no se encontraron diferencias significativas entre la edad, el peso, la talla, el IMC y el tiempo en hemodiálisis de ambos grupos, en cuanto a los parámetros bioquímicos encontramos diferencias significativas entre los niveles de calcio ($p=0.024$), fósforo ($p=0.006$), albúmina ($p=0.001$) y producto $Ca \cdot P$ ($p = 0.001$). **Conclusiones:** La magnitud de HPTS se relaciona directamente con los niveles séricos de PTH con fósforo y producto $Ca \cdot P$ y el tiempo del paciente en hemodiálisis y es factible que esto se relaciona con menores niveles circulantes de Acil-Grelina.

1. DATOS DEL ALUMNO (AUTOR)	DATOS DEL ALUMNO
Apellido paterno:	Jaime
Apellido materno:	Yerena
Nombre(s):	Maria Luisa
Teléfono:	56 27 69 00. Extensión 21755
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela:	Facultad de Medicina
Carrera:	Nefrología
No. de cuenta:	304584565
2. DATOS DEL ASESOR	DATOS DEL ASESOR
Apellido paterno:	Trinidad
Apellido materno:	Ramos
Nombre(s):	Pedro
3. DATOS DE LA TESIS	DATOS DE LA TESIS
Título:	Asociación de los niveles de acil-grelina y hormona paratiroidea en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica.
No. de páginas:	23p
Año	2017
Número de registro:	R-2017-3601-58

ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE ACIL-GRELINA Y HORMONA PARATIROIDEA EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

II. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se asocia a inflamación sistémica y alteraciones nutricionales con aumento del catabolismo y de la morbimortalidad; dichas alteraciones son consecuencia de múltiples vías fisiopatológicas concurrentes^{1,2}. Un gran número de biomarcadores de mortalidad en pacientes con ERC se han descrito e incluyen, aquellos asociados con factores de riesgo cardiovasculares clásicos y emergentes como la inflamación y el desgaste proteico-energético³; este concepto se ha acuñado recientemente en pacientes con ERC como una entidad patológica donde confluyen alteraciones nutricionales con condiciones catabólicas; en estos pacientes la anorexia es común y está ligada a inflamación sistémica persistente y a aterosclerosis acelerada.^{4,5,6}

Las citocinas proinflamatorias conllevan a catabolismo proteico y reducción de la masa muscular. De acuerdo a Carrero y Stenvinkel, las citocinas proinflamatorias, particularmente IL-6, juegan un papel importante en el catabolismo muscular y contribuye al desarrollo de desgaste, condición que se observa en 23 a 76% de los pacientes en hemodiálisis con depleción proteico-calórica; éste deterioro del estado nutricional se caracteriza por anorexia, alto gasto energético y niveles bajos de proteínas séricas así como pérdida de peso y de tejido muscular.^{7,8}

Los pacientes con ERC experimentan inflamación persistente manifestada por elevación de citocinas como la IL-6 y TNF- α ⁹ que actúan directamente en el sistema

nervioso central y generan alteraciones en la liberación y función de neurotransmisores conllevando a desórdenes en el apetito y a un metabolismo energético disfuncional que establece el síndrome de desgaste, la anorexia, aumento en el gasto energético, reducción de la reserva de proteínas y pérdida de tejido graso y muscular.¹⁰

La regulación de la anorexia incluye un proceso hipotalámico complejo en el cual distintos centros reguladores del apetito se encuentran involucrados, no sólo mediante neuropéptidos sino también por señales periféricas del tejido graso y el sistema digestivo. En este contexto, la grelina es un péptido de 28 aminoácidos, secretado por el estómago, que estimula al apetito a través del SNC y lleva a la ganancia de peso y grasa corporal.¹¹

El gen de la grelina da origen a tres productos: Acil-Grelina, Des-acil Grelina y Obestatina. La Acil-Grelina constituye el 10% de la hormona circulante, se considera la forma activa, es orexígena y contrarreguladora a la leptina. La Des-acil-Grelina es la forma molecular principal de circulación y sus efectos son aparentemente contrapuestos a la Acil-Grelina. Los resultados de estudios experimentales son controvertidos con relación a los efectos fisiológicos de la Des-acil Grelina, por un lado se ha demostrado que la administración intracerebroventricular de Des-acil Grelina en ratas estimula la alimentación, pero otros estudios reportan que actúa como anorexígena; mientras que la Obestatina inhibe el consumo de alimento ¹². Asimismo, existe controversia en cuanto al comportamiento de los niveles de grelina en estudios experimentales y en población diabética.^{13,14}

Varios estudios muestran que los niveles de grelina son mayores en pacientes con ERC, lo cual se atribuye a una disminución en su excreción renal, ensayos más específicos

muestran que sólo los niveles de Des-Acil Grelina están elevados en pacientes con enfermedad renal crónica.^{15,16}

Los niveles elevados de grelina total, podrían explicarse como un intento de incrementar el apetito posiblemente a expensas de su fracción orexígena (Acil-Grelina) y la actividad anabólica de la hormona del crecimiento; sin embargo en pacientes con ERC el eje hormonal del apetito podría estar regulado negativamente por la inflamación y la uremia.¹⁷

La administración subcutánea de grelina en ratas con ERC mejora el consumo de alimento, la masa muscular y reduce la degradación proteica muscular y los niveles de citocinas inflamatorias.^{18,19} De hecho, la grelina parece ser un potente agente antiinflamatorio en el sistema inmune y en las células endoteliales humanas donde probablemente inhiba la expresión de citocinas inflamatorias como IL-1 β , IL-6 y TNF- α .²⁰ Por otro lado recientemente, se informó de la utilidad de la grelina como indicador de mortalidad en pacientes en hemodiálisis.

Asimismo, es conocido que el hiperparatiroidismo secundario a ERC (HPTS) está asociado al incremento de citocinas pro-inflamatorias (IL-6) y reactantes de fase aguda (PCR)²¹ que pudieran explicar su efecto aterogénico, además de los ya conocidos que incluyen dislipidemia, resistencia a la insulina, depósitos de calcio y fósforo en la capa media e íntima arterial y estrés oxidativo. Si bien hay estudios que han medido e intentado caracterizar los niveles de Acil-Grelina en pacientes con enfermedad renal crónica, no

existen estudios que los correlacionen con la presencia de hiperparatiroidismo secundario en estos pacientes que pudieran tener un efecto catabólico agregado. ²²

III. JUSTIFICACIÓN

Con base a las alteraciones metabólicas derivadas del HPTS y la interrelación entre desnutrición, inflamación y aterosclerosis (previamente denominada síndrome MIA)²³ aunado a informes que demuestran una mejoría del estado nutricional en pacientes pos-paratiroidectomizados, se considera que el HPTS es un estado metabólico que se asocia a un desgaste energético-proteico que pudiera estimular la secreción de hormonas como la grelina con el fin de incrementar el apetito y de este modo contrarrestar el efecto catabólico. Por lo tanto es conveniente analizar la asociación, si es que existe, entre niveles séricos de Acil-Grelina y diversas magnitudes de HPTS.

IV. HIPÓTESIS

Hipótesis primaria:

Existe una correlación positiva entre los niveles de hormona paratiroidea en los pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica y los niveles de Acil-Grelina.

Hipótesis secundaria:

Existe una asociación negativa entre el nivel de albúmina y la magnitud de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica y el nivel sérico de Acil-Grelina.

V. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta primaria:

¿Existe asociación entre los niveles de Acil-Grelina y el nivel de hormona paratiroidea en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica?

Pregunta secundaria:

¿Existe asociación entre el nivel de albúmina y el nivel sérico de Acil-Grelina en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica?

VI. OBJETIVO GENERAL

Objetivo primario:

Correlacionar los niveles séricos de Acil-Grelina y PTH en los pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica.

Objetivo secundario:

Evaluar la asociación entre albúmina y Acil-Grelina en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio

Transversal, analítico.

Ubicación Temporal y Espacial

Pacientes con ERC, no diabéticos, en hemodiálisis crónica de la consulta externa y Unidad de Hemodiálisis del Nefrología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, en un periodo comprendido de Mayo a Julio de 2017.

Criterios de Selección de la Muestra

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con ERC en programa de hemodiálisis crónica.
- Que cursen con hiperparatiroidismo secundario con niveles de PTH mayores de 300pg/ml.
- Que acepte participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con:

- Diabetes Mellitus
- Proceso infeccioso agudo o crónico.
- Procesos neoplásicos.
- Gastrectomía.
- Paratiroidectomía previa.
- Terapia inmunosupresora

Cálculo del tamaño de la muestra

No existen estudios previos al respecto, por lo que se considera un estudio piloto.

Procedimiento

Se incluyeron a pacientes de la Unidad de Hemodiálisis y de la consulta externa del servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades Siglo XXI con los diagnósticos de enfermedad renal crónica en hemodiálisis crónica intramuros o subrogados, e HPTS, con un nivel de PTH previo mayor de 300pg/ml. Se seleccionaron 41 expedientes de pacientes con niveles de PTH entre 300 y 799pg/ml, considerados con HPTS moderado (grupo 1) y 42 expedientes de pacientes con niveles de PTH mayor a 800pg/ml, considerados con HPTS grave (grupo 2) (**Fig.1**).

Se citó a los pacientes en diversas fechas para firma autorización y firma de consentimiento informado (**Anexo 1**), no obstante que la toma de muestras no tiene implicaciones éticas debido a que son parte del control de su estado de metabolismo óseo y mineral. Una vez aceptada la inclusión a protocolo se citaron a laboratorio para toma de muestras periféricas, se obtuvieron 5ml de sangre en tubo sin anticoagulante paramedicación de PTH, albúmina, calcio y fósforo las cuáles fueron enviadas para procesamiento a laboratorio central. Todos los pacientes se encontraban en ayuno previo a la toma de muestra, durante la cita además se midieron parámetros antropométricos, peso, talla, IMC y se llenó hoja de captura de datos (**Anexo 2**). Un mL de suero se utilizó para la cuantificación de Acil-Grelina e IL-6, una vez obtenida no hubo un retraso mayor a 30 minutos en su procesamiento y almacenaje hasta la realización de ELISA, todos los pacientes se encontraban en ayuno.

Cuantificación de Acil-Grelina e IL-6

Para la determinación sérica de Acil-Grelina e IL-6, una vez obtenida la sangre, se centrifugó a 2,500 rpm por 5min a temperatura ambiente y se colectaron 2 alícuotas de plasma de 100µL cada una. Las alícuotas se mantienen a -70° C hasta el momento de la cuantificación de IL-6 y Acil-grelina. Para la cuantificación se utiliza el método de ELISA, que es un inmunoensayo en placa de alta sensibilidad. Se requiere de la incubación del suero (50 a 100 uL) y los controles para la curva de referencia, en placa multipozo de 96, previamente recubierta con anticuerpos anti IL-6 o Acil-Grelina (según el caso). Se incuban entre 2 y 4 horas, posteriores a las cuales se elimina el exceso de muestra y se incuba durante 4-8 horas con anticuerpo de detección (o anticuerpo secundario). Posteriormente se lavan las placas con solución de fosfatos para eliminar los anticuerpos no unidos y se procede a revelar con un sistema enzimático de estreptavidina-fosfatasa alcalina. La lectura de la placa se realiza con un espectrómetro a 460nm con corrección a 510nm. Se calculan las concentraciones en las muestras de acuerdo a las lecturas de la curva estándar de referencia.

Análisis estadístico

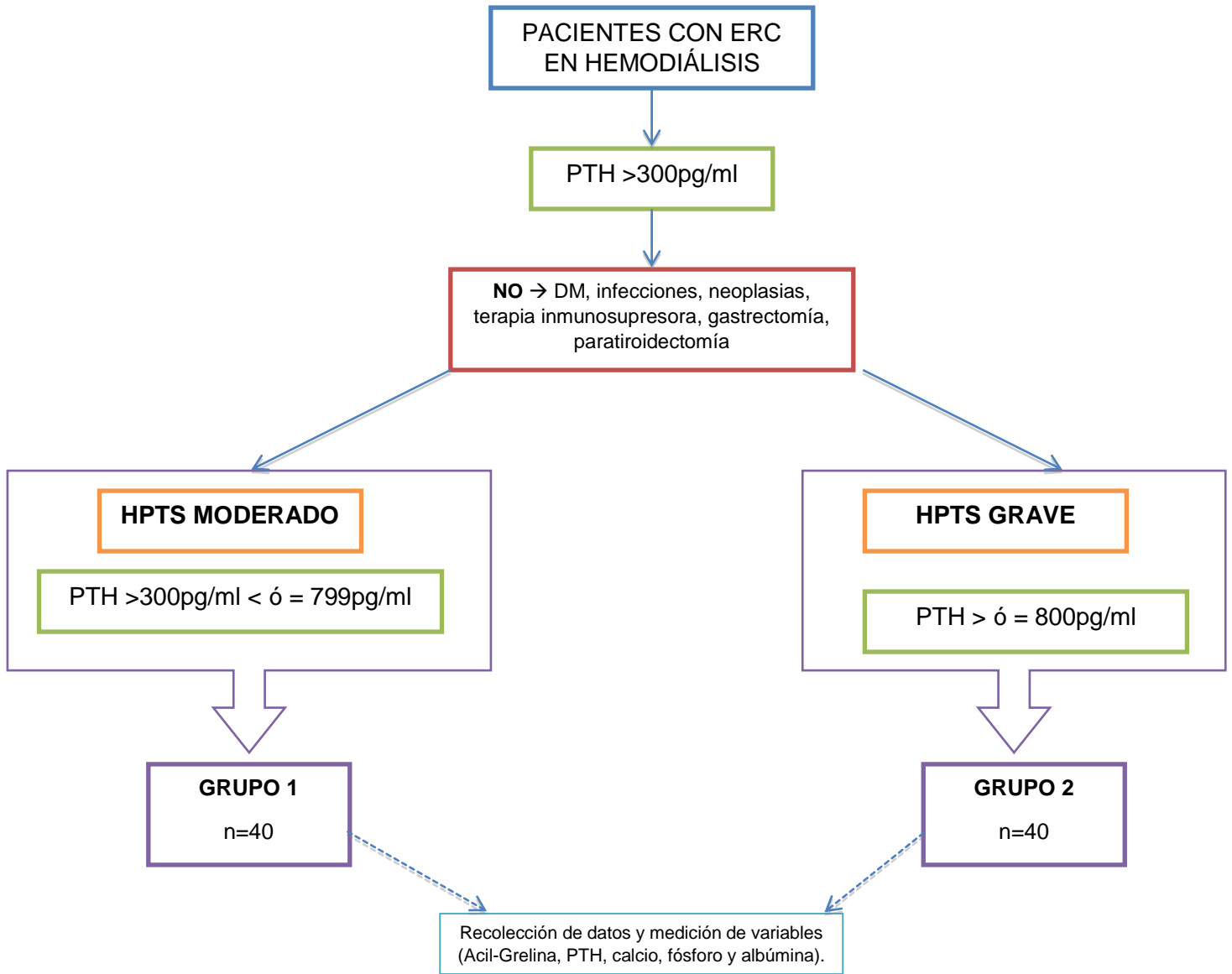
Inicialmente se realizó estadística descriptiva de acuerdo al tipo variable a estudiar, para las variables cuantitativas con distribución normal se utilizaron medidas de tendencia central media y desviación estándar y para las de libre distribución medianas y rangos intercuartiles. Para variables cualitativas medidas de frecuencia y porcentajes.

La correlación de variables entre niveles de PTH y Acil-Grelina de la población total se lleva a cabo mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman, de igual forma para la correlación entre PTH y albúmina. Para la comparación entre grupos se utilizará t de Student para datos paramétricos; se consideró con significancia estadística una $p < 0.05$.

Consideraciones éticas

Se obtuvo la información de manera inicial de los expedientes clínicos, previa autorización del paciente, respetando el compromiso de confidencialidad. Se invitó al sujeto a participar en el protocolo de investigación. La propuesta y ejecución del presente estudio no viola la Ley General de salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud ni las normas del Instituto Mexicano del Seguro Social, se considera una investigación de riesgo mínimo. No viola ninguno de los principios básicos para la investigación en seres humanos establecidos por la declaración de la asamblea mundial del tratado de Helsinki, Finlandia ni sus revisiones de Tokio, Hong-Kong, Venecia y Edimburgo. El principio de autonomía se respetará en esta investigación ya que las personas, decidirán libremente si participan o no y pueden auto excluirse en el momento que ellos decidan.

Fig. 1. Diagrama de flujo



VIII. RESULTADOS

Se analizaron un total de 82 muestras, 41 correspondieron al grupo 1 para hiperparatiroidismo moderado y 41 al grupo 2 para hiperparatiroidismo severo. La Tabla 1 muestra las medias y las desviaciones estándar para los valores antropométricos y bioquímicos obtenidos de manera total y por grupos.

Tabla 1. Medias \pm DE para los valores antropométricos y bioquímicos

Parámetro	Total (n=82)	Grupo 1 (n=41)	Grupo 2 (n=41)	p
Edad (años)	38.34 \pm 12.15	41.34 \pm 13.87	35.34 \pm 9.38	0.711
Tiempo en Hemodiálisis (años)	3.64 \pm 3.46	3.06 \pm 3.33	4.22 \pm 3.53	0.130
Peso (kg)	63.13 \pm 15.07	64.06 \pm 17.28	62.20 \pm 12.63	0.580
Talla (m)	1.60 \pm 0.82	1.61 \pm 0.09	1.60 \pm 0.069	0.764
IMC (kg/m ²)	24.26 \pm 4.5	24.42 \pm 4.73	41 \pm 4.32	0.741
Albúmina (g/dl)	4.14 \pm 0.62	3.92 \pm 0.72	4.36 \pm 0.40	0.001**
Calcio (mg/dl)	8.45 \pm 0.99	8.21 \pm 0.93	8.7 \pm 1.00	0.024**
Fósforo (mg/dl)	5.66 \pm 1.9	5.08 \pm 1.75	6.2 \pm 2.4	0.006**
Producto Ca*P (mg/dl)	48.12 \pm 17.35	41.67 \pm 15.25	54.58 \pm 17.07	0.001**
PTH (pg/ml)	911.82 \pm 612.63	450.26 \pm 133.69	1373 \pm 552.64	0.000**

**Diferencia entre grupos

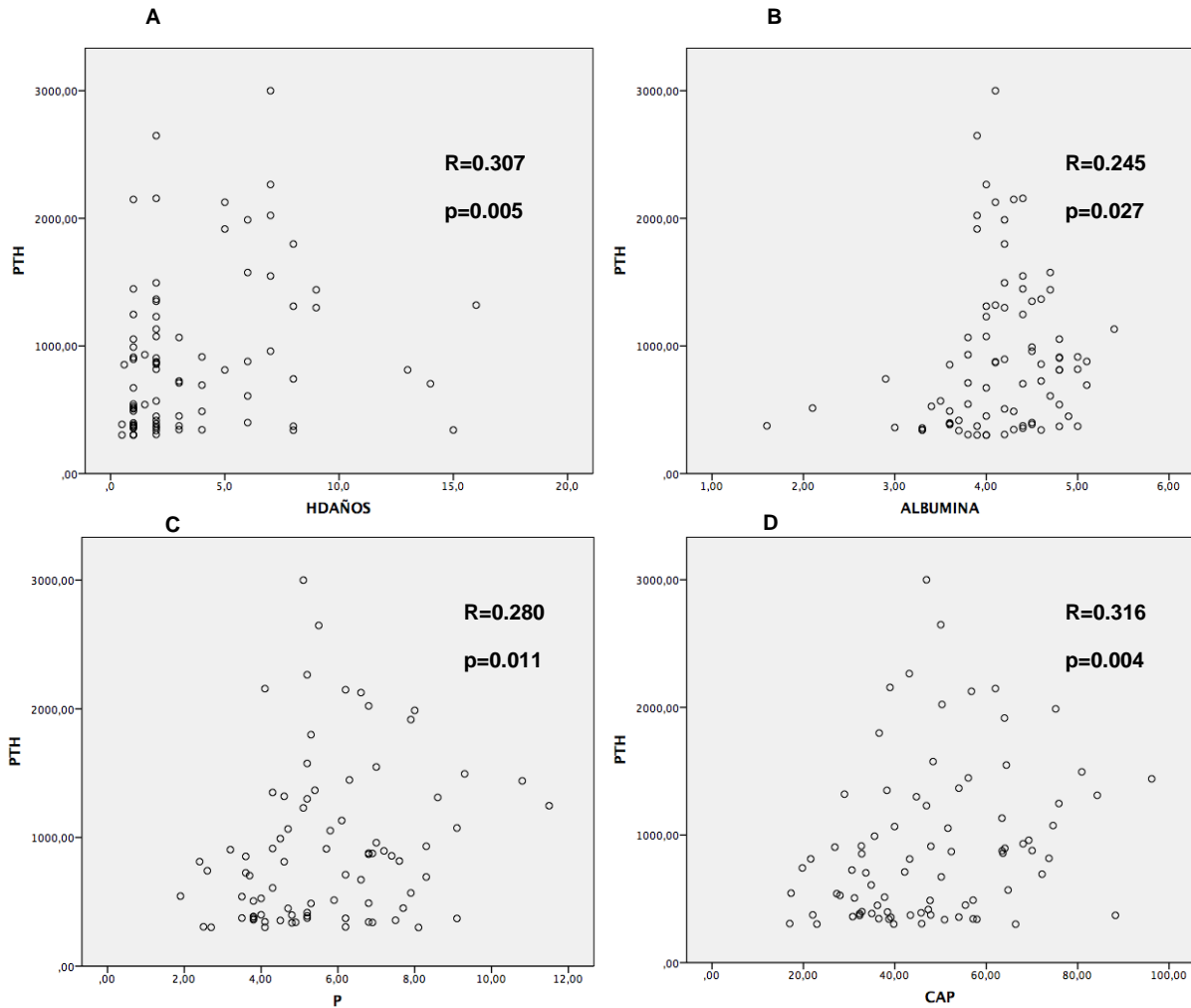
Dentro del total de la población (N=82), 32.9% correspondieron al sexo femenino y 67.1% al sexo masculino, todas las variables a excepción de PTH y el tiempo en hemodiálisis, mostraron una distribución paramétrica de acuerdo a la prueba de Kolmogorov-Smirnov. De acuerdo al coeficiente de correlación de Spearman, se encontró una correlación positiva entre los niveles de PTH y el tiempo en hemodiálisis, con una $R=0.307$ y $p=0.005$, dentro los parámetros bioquímicos también se observó correlación positiva entre el nivel de PTH y los niveles de albúmina, fósforo y el producto Ca^*P ; no se encontró correlación entre los niveles de PTH y calcio. En espera del resultado de IL-6 y Acil-grelina.

Tabla 2. Correlación entre los niveles de PTH y variables estudiadas

Parámetro	R*	p
PTH-tiempo en HD	0.307	0.005**
PTH- albúmina	0.245	0.027**
PTH-calcio	0.200	0.072
PTH-fósforo	0.280	0.011**
PTH- Ca^*P	0.316	0.004**

*Coeficiente de correlación de Spearman

** $p < 0.05$ (bilateral)



Gráficas de dispersión que muestran la correlación entre PTH y tiempo en hemodiálisis (A), albúmina (B), fósforo (C) y producto CaXP (D). R=Coefficiente de correlación de Spearman. $p < 0.05$ (bilateral)

En el análisis por grupos, se encontró distribución paramétrica en todas las variables de acuerdo a la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se realizó *t* de Student para la comparación de grupos, no se encontraron diferencias significativas entre la edad, el peso, la talla, el IMC y el tiempo en hemodiálisis de ambos grupos, en cuanto a los parámetros bioquímicos encontramos diferencias significativas entre los niveles de calcio,

fósforo, albúmina y producto Ca*P. Aún pendiente el resultado de IL-6 y Acil-grelina para la comparación entre grupos.

IX. DISCUSIÓN

Dentro de nuestro estudio, de forma general, se observó una correlación positiva entre el tiempo de hemodiálisis y el nivel de PTH, como se ha confirmado en otras series, es más esperada la presencia de HPTS en pacientes que llevan más tiempo en hemodiálisis crónica, cabe destacar que la población en el grupo 2 con HPTS grave eran pacientes que en su mayoría se encontraban ya en protocolo prequirúrgico para paratiroidectomía ya que contaban con otros criterios quirúrgicos como calcificaciones vasculares y resorción ósea. Como se esperaba, en dichos pacientes se encontró además con un aumento significativo en los niveles séricos de fósforo y producto Ca*P en comparación con los pacientes con HPTS moderado quienes llevaban menor tiempo en hemodiálisis.

Por otro lado, los niveles de albúmina, de forma contrario a lo esperado, se mantuvieron normales en casi la totalidad de la población, incluso con una clara tendencia a ser mayor en los pacientes con HPTS. El desgaste energético proteico (DEP) se define como un estado patológico donde hay un descenso o desgaste continuado tanto de los depósitos proteicos como de las reservas energéticas, incluyendo pérdida de grasa y músculo. Las alteraciones implicadas en el desarrollo de DEP en el paciente con enfermedad renal crónica, son principalmente debidas a anorexia y el aumento del catabolismo proteico dando lugar a un desequilibrio energético, con un resultado final de un aumento del gasto energético y del consumo de las fuentes de almacenamiento energético. Otros mecanismos fisiopatológicos implicados en el DPE de la ERC son la

acidosis metabólica, las alteraciones endocrinas, la inflamación y la activación del sistema ubiquitina-proteasoma. Simultáneamente, otros aspectos como la dieta restrictiva, la pérdida de aminoácidos y micro-macronutrientes por las técnicas de diálisis, la pérdida de sangre, la sobrecarga de volumen y otros factores psicosociales alteran el balance energético. Consideramos que el HPTS es un estado metabólico que pudiera asociarse a un desgaste energético-proteico, es por ello que se esperaba encontrar a pacientes mayormente desnutridos y con datos de DEP, hipoalbuminemia, bajo IMC, sin embargo el grupo de HPTS grave mostró cifras normales de albúmina; cabe destacar que la población tomada se encontraba estable, sin ningún otro proceso inflamatorio concomitante y sin aparentes alteraciones en el apetito, asimismo cabe destacar que el único parámetro bioquímico para analizar el estado de nutrición en este estudio fue la albúmina, si bien existen otros parámetros bien descritos, como la prealbúmina, mayormente útiles para la evaluación del estado nutricional, por lo cual esto se considera una de las principales limitantes.

En relación a la concentración de Acil-Grelina hipotetizamos una correlación positiva entre niveles séricos de PTH, sin embargo, de acuerdo a los hallazgos de aparente estado nutricional aceptable a partir de los niveles de albúmina normales, es probable que al no haber un aparente estado catabólica los niveles de Acil-grelina estarán disminuidos. Con respecto a los niveles séricos de IL-6, como ya se ha informado en otros estudios esperamos una correlación positiva, es decir, a mayor PTH mayor nivel de IL-6 derivado de la activación de esta hormona a nivel osteoblástico y a su vez la producción de citocina proinflamatorias como IL-6 en esta misma línea celular.

X. CONCLUSIONES

La magnitud de HPTS se relaciona directamente con los niveles séricos de PTH con fósforo y producto Ca^*P y el tiempo del paciente en hemodiálisis y es factible que esto se relaciona con menores niveles circulantes de Acil-Grelina. Como era de esperarse existe una correlación positiva de acuerdo a la magnitud de hiperparatiroidismo secundario con el tiempo del paciente en hemodiálisis y esto a su vez se correlaciona con un mayor nivel de fósforo y producto Ca^*P , no así con los niveles de albúmina los cuales se encontraron mayormente normales en dicha población.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Lim VS, Kopple JD. Protein metabolism in patients with chronic renal failure: role of uremia and dialysis. *Kidney Int* 2000;58:1-10.
2. Carrero JJ, Park SH, Axelsson J, Lindholm B, Stenvinkel P. Cytokines, atherogenesis, and hypercatabolism in chronic kidney disease: a dreadful triad. *Semin Dial* 2009;22:381-6.
3. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:391-8.
4. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr* 2013;23:77-90.
5. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, Avesani CM, Suliman ME, Kato S, et al. Comparison of nutritional and inflammatory markers in dialysis patients with reduced appetite. *Am J Clin Nutr* 2007;85:695-701.
6. Vesani CM, Carrero JJ, Axelsson J, Qureshi AR, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and wasting in chronic kidney disease: Partners in crime. *Kidney Int* 2006;70:S8-13.
7. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B. Wasting, but not malnutrition, predicts cardiovascular mortality in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2181-3.

8. Carrero JJ, Stenvinkel P. Persistent inflammation as a catalyst for other risk factors in chronic kidney disease: a hypothesis proposal. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(Suppl 1): S49–S55.
9. Grey A, Mitnick MA, Shapses S, Ellison A, Gundberg C, Insogna K. Circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha are elevated in primary hyperparathyroidism and correlate with markers of bone resorption-a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3450-4.
10. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr* 2013;23:77-90.
11. Nakazato M, Murakami N, Date Y et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194–198.
12. Cheung WW, Mak RH. Ghrelin in chronic kidney disease. *Int J Pept* [online] 2010; 2010: 567343.
13. S. M. Pöykkö, E. Kellokoski, S. Hörköe, H. Kauma, Y. A. Kesäniemi, and O. Ukkola, “Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes,” *Diabetes*, vol. 52, no. 10, pp. 2546–2553, 2003.
14. M. O. Weickert, C. V. Loeffelholz, A. M. Arafat, et al., “Euglycemic hyperinsulinemia differentially modulates circulating total and acylated-ghrelin in humans,” *Journal of Endocrinological Investigation*, vol. 31, no. 2, pp. 119–124, 2008.
15. Rodriguez Ayala E, Pecoits-Filho R, Heimbürger O et al. Associations between plasma ghrelin levels and body composition in end-stage renal disease: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 421–426.
16. Lee CC, Lee RP, Subeq YM et al. Fasting serum total ghrelin level inversely

- correlates with metabolic syndrome in hemodialysis patients. Arch Med Res 2008; 39: 785–790.
17. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A et al. Associations between plasma ghrelin levels and body composition in end-stage renal disease: a longitudinal study. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2748–2752.
 18. Cheung WW, Mak RH. Ghrelin and its analogues as therapeutic agents for anorexia and cachexia in end-stage renal disease. Kidney Int 2009; 76: 135–137.
 19. Deboer MD, Zhu X, Levasseur PR et al. Ghrelin treatment of chronic kidney disease: improvements in lean body mass and cytokine profile. Endocrinology 2008; 149: 827–835.
 20. Cheng SP, Liu CL, Liu TP, Hsu YC, Lee JJ. Association between parathyroid hormone levels and inflammatory markers among US adults. Mediators Inflamm 2014;2014:709024.
 21. Noyan T, Avci G, Sekeroğlu MR, Erkoç R. The investigation of relationship between secondary hyperparathyroidism and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. Turk Neph Dial Transpl J 2009;18:69-75.
 22. Emam AA, Mousa SG, Ahmed KY, Al-Azab AA. Inflammatory biomarkers in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. Med Princ Pract 2012;21:249-53.
 23. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome-the heart of the matter. Nephrol Dial Transplant 2002;17:28-31.

ANEXO 1.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN
PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN (ADULTOS)**

**“ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE ACIL-GRELINA Y HORMONA PARATIROIDEA EN PACIENTES CON
HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”**

Lugar y Fecha: Ciudad de México a _____ de _____ del 2017

Número de registro: _____

Se le invita a participar en el protocolo de estudio llamado “**ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE ACIL-GRELINA Y HORMONA PARATIROIDEA EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**”. Es importante que usted sepa que su participación es totalmente voluntaria y su decisión no repercutirá en la calidad de atención que recibe en este hospital.

Se sabe que las personas con Enfermedad Renal Crónica tienen alteraciones en la formación y función de sus huesos (metabolismo óseo y mineral) que tienen que ver con el aumento de Hormona Paratiroidea. Por otro lado, las personas con enfermedad renal crónica tienen alteraciones en el apetito que los lleva a desnutrirse. Esto podría estar relacionado con algunas hormonas como una que se llama Acil-Grelina. Hasta el momento no se sabe si el aumento de la hormona paratiroidea es lo que lleva a que aumente la grelina y se agrave la desnutrición que, como se sabe, hace más difícil mantener los buenos resultados del tratamiento de la enfermedad renal crónica. Pensamos que es de utilidad conocer si existe relación entre los niveles de Acil-Grelina y Hormona Paratiroidea en pacientes que como Ud. o su familiar tienen Enfermedad Renal Crónica y reciben hemodiálisis como parte de su tratamiento.

Objetivo del estudio: Saber si existe una relación entre los niveles en la sangre de Acil-Grelina y Hormona paratiroidea.

Procedimientos: Se tomarán los siguientes datos de su expediente clínico: fecha de nacimiento, tiempo con enfermedad renal, causa de la enfermedad renal, tiempo en hemodiálisis y niveles de Hormona Paratiroidea, si usted cumple con los criterios para ser incluido en el estudio se le citará en la consulta externa de la Unidad de Hemodiálisis de esta Unidad para obtención de una muestra de sangre de aproximadamente 10ml, esta muestra se utilizará para procesar sus niveles de Acil-Grelina, Hormona Paratiroidea, calcio, fósforo y albúmina, además se obtendrá su peso y talla.

Posibles Riesgos y Molestias: Debido a que se le realizará una punción (piquete en su vena) para la toma de sangre, el riesgo que pudiese presentar es la formación de un moretón y el dolor asociado al mismo, el cual no repercutirá en sus actividades diarias. Es importante mencionar que usted invertirá aproximadamente 30 minutos de su tiempo la cita programada, la cual se podrá ajustar a su horario.

Posibles beneficios: Directamente no recibirá ningún tipo de pago, aunque si se le informará oportunamente a su médico de sus niveles de Hormona paratiroidea, niveles de calcio y fósforo. Con estos datos y de acuerdo a lo indicado en las guías de atención vigentes, su médico podrá ajustar algunos medicamentos de los que está tomando o bien, su dieta. Cabe mencionar que usted puede abandonar el estudio en el momento que lo desee.

Privacidad y Confidencialidad: Se obtendrá la información que se encuentra en el expediente clínico y los datos obtenidos de sus muestras de sangre quedarán guardados en su expediente, se respetará el compromiso de confidencialidad de los datos obtenidos. Usted podrá solicitar información sobre los estudios que se hayan realizado y de los resultados obtenidos al final del estudio.

El material biológico (sangre) será desechado por el laboratorio una vez realizadas las mediciones ya mencionadas.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas al estudio dirigirse a:

Investigador responsable: José Pedro Trinidad Ramos, Jefe del Servicio de Nefrología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS al Teléfono: 5627 6900 ext. 21755

y/o Dra. María Luisa Jaime Yerena. Médico Residente del Departamento clínico de nefrología CMN SXXI. E-mail: mlj.12@hotmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4to piso bloque “B” de la unidad de congresos, colonia Doctores. México, DF., CP06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comisión.ética@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

ANEXO 2.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

“ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE ACIL-GRELINA Y HORMONA PARATIROIDEA EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE:.....
NSS:..... **FECHA DE NACIMIENTO:**.....
EDAD:..... **PESO:**..... **TALLA:**..... **IMC:**.....
GENERO: MASCULINO.....FEMENINO.....

TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE ERC:años.
TIEMPO EN HEMODIÁLISIS:años.
ETIOLOGÍA DE LA ERC:
OTRAS COMORBILIDADES:.....

LABORATORIO	Fecha:
Hormona Paratiroidea	
Acil- Grelina	
Calcio sérico	
Fosforo sérico	
Producto calcio*fósforo	
Albúmina	
IL-6	

