



Universidad Nacional de Misiones (UNaM)
Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales (FCEQyN)

CARRERA DE POSGRADO ESPECIALIZACIÓN
BIOQUÍMICA CLÍNICA ÁREA ENDOCRINOLOGÍA

***“HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO
EN PACIENTES DIALIZADOS DEL HOSPITAL
REGIONAL DE ENCARNACION-PARAGUAY”***

Autora: Bqca. Mónica María González

Directora: Bqca. Esp. Cristina Beatriz Aguirre

Co-directora: Dra. Graciela Bonneau

2019



AGRADECIMIENTOS

Un especial agradecimiento al médico nefrólogo Carlos Ramos por su importante aporte al trabajo y al Bioq. Alcides Ayala por facilitar las herramientas necesarias para los análisis laboratoriales.

Se agradece también a la directora de la investigación la Bioq. Esp. Cristina Aguirre y co-directora Dra. Graciela Bonneau por tan buena predisposición, por compartir sus conocimientos, guiar a la elaboración del trabajo y sobre todo por la motivación.



INDICE

	Página
Agradecimientos.....	2
Resumen.....	4
Introducción.....	6
Objetivos.....	13
Materiales y Métodos.....	14
Resultados.....	17
Discusión.....	20
Conclusiones.....	25
Bibliografía.....	26
Anexos.....	29
Glosario.....	31



I. TITULO

Hiperparatiroidismo secundario en pacientes dializados del Hospital Regional de Encarnación-Paraguay

II. RESUMEN

La enfermedad renal crónica da lugar a un desorden sistémico del metabolismo mineral y óseo manifestándose alteraciones en las concentraciones de fósforo, calcio, hormona paratiroidea, vitamina D y fosfatasa alcalina desencadenando una patología denominada hiperparatiroidismo secundario que contribuye al alto riesgo de fracturas y mortalidad cardiovascular de los pacientes que la padecen y cuyo diagnóstico es apoyado por diversos marcadores bioquímicos, entre los cuales la más sensible y la de mayor uso es la hormona paratiroidea o parathormona; al ser ésta de alto costo muchos pacientes tienen el inconveniente de no poder acceder al dosaje de dicha hormona, por lo que se podría utilizar la fosfatasa alcalina como un marcador alternativo secundario ya que está relacionada directamente con el recambio óseo. (1)

En el presente estudio prospectivo se realizó el dosaje de calcio, fósforo, hormona paratiroidea y fosfatasa alcalina a todos los pacientes con enfermedad renal crónica, estadio V que recibieron diálisis en el servicio de Nefrología del Hospital Regional de Encarnación durante el período agosto 2017 hasta mayo de 2019, con el fin de valorar la mencionada patología en dicho grupo.

En cuanto a los resultados, de las 33 muestras de pacientes dializados se encontró una prevalencia de 52% de hiperparatiroidismo secundario en los mismos, el 66% manifestaban valores de fósforo elevados, el 76% valores de calcio dentro de los rangos de valores considerados adecuados y el 33% valores elevados de fosfatasa alcalina.

Por otra parte se encontró que existe una correlación entre las concentraciones de hormona paratiroidea y fosfatasa alcalina y no hay correlación entre hormona paratiroidea, calcio y fósforo.



La presencia de hiperparatiroidismo secundario es elevado en pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a diálisis llevando a un importante deterioro de la calidad de vida de los pacientes e incremento de la morbimortalidad de los mismos, por lo que es importante el diagnóstico de ésta patología a través del dosaje de hormona paratiroidea, sin embargo el costo elevado del mismo hace que su uso sea limitado, por lo que podría considerarse como un recurso alternativo la determinación de la fosfatasa alcalina.

Palabras claves: Hiperparatiroidismo secundario, enfermedad renal crónica, diálisis, parathormona, fosfatasa alcalina.

III. INTRODUCCION

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es de fundamental interés para la Salud Pública, corresponde a la situación clínica derivada de la pérdida de función renal permanente y progresiva, es causada por múltiples etiologías, las cuales son importantes identificar para trabajar sobre los factores modificables de la enfermedad, debido a que es causa importante de enfermedad cardiovascular y muerte prematura. (2)

Una definición y clasificación simple de la enfermedad es necesaria para el desarrollo internacional y la implementación de guías de prácticas clínicas para dicha patología, de acuerdo a esto, las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) proponen un sistema simple de definición y clasificación aclarando que la ERC se define como un daño renal o tasa de filtración glomerular (TFG) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ para 3 meses o más, independientemente de la causa (tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de los estadios ERC según las guías K/DOQI. (3)

ESTADIO	DESCRIPCION	VFG ml/min/1,73 m ²
1	Daño renal con función renal normal o FG elevada	Mayor o igual a 90
2	Daño renal con leve disminución del FG	60-89
3	Moderada disminución del FG	30-59
4	Severa disminución de la función renal	15-29
5	Insuficiencia renal	Menor a 15 o diálisis

VFG: volumen de filtrado glomerular. FG: filtrado glomerular

Las alteraciones del metabolismo fosfocálcico inician tempranamente en el desarrollo de ERC, las modificaciones en los niveles séricos de calcio y fósforo pueden apreciarse a partir de la etapa III y avanzan a medida que progresa el daño renal hasta llegar al estadio V, etapa donde los pacientes



reciben tratamiento con diálisis, y van desarrollando una patología secundaria a dichas alteraciones conocida como hiperparatiroidismo secundario (HPT2), considerándose causa importante de morbilidad, calidad de vida reducida y mortalidad cardiovascular.(4)

En los últimos años, se ha puesto de manifiesto que las alteraciones del metabolismo mineral asociadas a la ERC tienen un efecto adverso sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular (CV). Por ello, el enfoque actual del problema tiene dos dianas principales: el esqueleto y el sistema CV. Informaciones recientes sugieren que existe una conexión estrecha entre ambas alteraciones. (1)

Estos desórdenes sistémicos del metabolismo mineral y óseo se manifiestan mediante una o varias de las siguientes afecciones: anormalidades en el metabolismo del calcio, el fósforo, la hormona paratiroidea (PTH) o la vitamina D, anormalidades en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento lineal, o fortalezas óseas y calcificaciones vasculares u otros tejidos blandos, en conjunto dichas alteraciones están estrechamente relacionadas con fracturas y al parecer contribuye de manera importante al incremento de riesgo cardiovascular y mortalidad global de los pacientes que padecen la mencionada enfermedad, por lo que la determinación sérica de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, vitamina D y PTH en pacientes dializados es de suma importancia para el control de desarrollo de HPT2 y su tratamiento oportuno. (5)

La guía KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2006, coordinada por un grupo internacional de expertos ha propuesto nuevas definiciones y un sistema de clasificación:(6)

Osteodistrofia Renal (ODR): Este término queda restringido a las alteraciones de la morfología y arquitectura ósea propias de la ERC. El diagnóstico de confirmación es la biopsia ósea.

Alteraciones del Metabolismo Óseo y Mineral asociado a la ERC: Hace referencia a todas las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extraesqueléticas que ocurren como consecuencia de las



alteraciones del metabolismo mineral en la ERC. Esta entidad clínica se denomina chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Se manifiesta por la combinación de las siguientes manifestaciones: 1) Anormalidades del calcio, fósforo, PTH) vitamina D; 2) Alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del esqueleto; y 3) Calcificaciones cardiovasculares o de otros tejidos blandos. (1).

Etiopatogenia del HPT2

La disminución de la función renal produce alteraciones metabólicas que dan lugar a la aparición de niveles elevados de PTH. Este aumento de PTH circulante se empieza a detectar en estadios tempranos de la enfermedad renal y el deterioro de la función renal es acompañado de un incremento progresivo de los niveles de dicha hormona. La función de la PTH es mantener la concentración de calcio extracelular dentro de los niveles normales y es precisamente el calcio extracelular el principal regulador de la secreción de PTH. Otro factor importante en la regulación de la función de la célula paratiroide es el calcitriol, el cual actúa directamente sobre la célula paratiroide inhibiendo la síntesis del RNA mensajero de la PTH; por lo tanto, un descenso del calcitriol da lugar a un aumento de la producción de RNA mensajero de la PTH. Los efectos del calcio, calcitriol e incluso del fósforo sobre la función de la paratiroides tienen lugar a través de mecanismos específicos; sin embargo también existen otra serie de acciones indirectas que dependen de la estrecha conexión e interrelación entre calcio, calcitriol y fósforo sobre los receptores de calcio y vitamina D en la regulación de la paratiroides. (7)

La hipocalcemia observada comúnmente en enfermos con insuficiencia renal es un factor importante en el mantenimiento de niveles elevados de PTH. Sin embargo, en estadios tempranos de la insuficiencia renal, los niveles de calcio no suelen estar descendidos, y a pesar de ello la PTH está moderadamente incrementada. (8)

Los aspectos fisiopatológicos del HPT2 y la osteopatía con recambio alto, provienen de anormalidades del metabolismo de minerales:(9)

- Disminución del filtrado glomerular, con lo que hay una menor



excreción de fósforo y como consecuencia retención de dicho producto.

- El fósforo retenido estimula la mayor síntesis de PTH y proliferación de la masa de las glándulas paratiroides.
- Menores concentraciones de calcio ionizado como consecuencia de la disminución de la producción de calcitriol renal en fase de disfunción y deficiencia, así como retención de fósforo que también estimula la retención de PTH. Las concentraciones reducidas de calcitriol, contribuyen al hiperparatiroidismo al ocasionar hipocalcemia y también por un defecto en la transcripción del gen de la hormona paratiroides.
- El tamaño de la paratiroides aumenta progresivamente.

Todos los enfermos con ERC deben tener medición de niveles plasmáticos de calcio, fósforo, PTH y vitamina D al momento del diagnóstico. (10)

La retención de fósforo es uno de los factores etiopatogénicos claves del HPT2.

La acumulación de fósforo participa en la génesis del HPT2 a través de varios mecanismos:

- disminuye la producción de calcitriol;
- favorece la hipocalcemia, y
- datos recientes sugieren que un aumento de fósforo tiene un efecto estimulador directo sobre la PTH.

El aumento de fósforo inhibe la hidroxilación del 25(OH) D3 a 1,25(OH)₂ D3 en el riñón. En la insuficiencia renal terminal existen muy pocas células renales funcionantes y, por lo tanto, variaciones del fósforo sérico no tienen la capacidad de regular la producción de calcitriol; sin embargo, en la insuficiencia renal moderada una restricción del fósforo en la dieta produce un aumento significativo del calcitriol, y, por el contrario, un exceso de fósforo disminuye la producción de calcitriol. Hay que tener presente que el exceso de fósforo favorece HPT2 y el aumento de los niveles de PTH; por lo tanto, el efecto inhibitorio de fósforo sobre la síntesis de calcitriol está en



parte contrarrestado por el efecto estimulador que la PTH tiene sobre la producción de calcitriol. (11)

El descenso del calcitriol y la retención de fósforo participan, de forma independiente o en combinación, en la génesis y desarrollo del HPT2. Quedan aún por estudiar algunos mecanismos y quizá descubrir nuevos factores que expliquen con mayor claridad la etiopatogenia del HPT2, sobre todo en sus estadios más iniciales. (12)

La manifestación bioquímica más temprana es el incremento de la PTH, producida por:

- El déficit de vitamina D (calcitriol)
- La retención de fosfato (con o sin hiperfosfatemia)
- La hipocalcemia.

La enfermedad ósea de los pacientes en diálisis se debe principalmente al efecto del hiperparatiroidismo secundario. Los métodos diagnósticos de las alteraciones del metabolismo óseo son: determinación de PTH vitamina D, fosfatasa alcalina, calcio y fósforo. La limitación de los estudios de laboratorio en los diversos hospitales para el diagnóstico nos lleva a considerar opciones de valoración más económicas y efectivas. (13)

El diagnóstico definitivo se basa en el análisis histológico (histomorfométrico) de material de biopsia ósea con el apoyo de los cambios radiológicos y en las concentraciones de los marcadores de laboratorio subrogados. De estos diversos marcadores, la hormona PTH es la más sensible y actualmente se utiliza con mayor frecuencia. Como análisis de laboratorio complementario se podría utilizar la fosfatasa alcalina, que está directamente relacionada con el recambio óseo y refleja la histomorfometría ósea. La fosfatasa alcalina ósea junto con la PTH se utilizan, habitualmente en la práctica clínica como marcadores bioquímicos del grado de actividad del hueso para separar las formas de osteodistrofia de alto y bajo remodelado en los pacientes tratados con diálisis y síntomas de enfermedad ósea. (14)

Objetivos del control del metabolismo fosfocálcico

- Evitar la hiperfosfatemia
- Mantener concentraciones normales de calcio y fosfato
- Evitar la instauración y progresión del Hiperparatiroidismo Secundario en ERC.

Según las Guías K-DOQI 2003, SEN (Sociedad Española de Nefrología) 2007, SEN 2011 y las nuevas K-DIGO 2009, el objetivo terapéutico es variable en los diversos estadios de la ERC, pero deben mantenerse dentro de límites normales calcio, fósforo y PTH, excepto en el estadio 4 ó 5 en que se aconseja mantener la PTH en valores ligeramente superiores a los valores de referencia habitualmente utilizados en la práctica bioquímica (tabla 2).

Tabla 2. Valores considerados adecuados por las guías K/DOQI y K/DIGO para marcadores del metabolismo óseo-mineral en pacientes dializados. (3)

Determinación	Valores adecuados
➤ Calcio	8,4 - 9,5 mg/dl
➤ Fósforo	3,5 - 5,5 mg/dl
➤ Parathormona	150-300 pg/ml

Un pequeño grado de hiperparatiroidismo estable no es preocupante, pero el hiperparatiroidismo progresivo, con valores de PTH tres veces superiores al valor de referencia requiere una consulta al especialista de Nefrología.

Niveles elevados de fósforo, por ejemplo superiores a 5 mg/dl, son igualmente atribuidos de consulta. (15)

Un estudio realizado en Argentina en el año 2013 indica que existen pocos datos acerca de la prevalencia de los trastornos del metabolismo óseo y mineral y la forma de manejo en pacientes con ERC, concluyendo con los resultados obtenidos de 1210 pacientes de 25 centros de diálisis que existe una prevalencia de 54,5% de HPT2, cual difiere de lo publicado por otros grandes estudios poblacionales. (16)

En el último período, los datos del estudio DOPPS I y II (Dialysis Outcomes



and Practice Patterns Study) muestran la evolución de los trastornos del metabolismo mineral de pacientes en diálisis en distintas regiones del mundo. Éste estudio observacional realizado en Europa denota en sus resultados que existe una prevalencia de 26,7% de HPT2 en los pacientes dializados. (17)

En los últimos 5 años, la cifra de pacientes en hemodiálisis en Paraguay aumentó en 50%. Cerca de 1.700 pacientes en diálisis se registraron a diciembre de 2017 según el Instituto Nacional de Nefrología, pero no existen datos publicados acerca de los pacientes dializados con HPT2. (18)



IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Valorar el hiperparatiroidismo secundario en pacientes dializados que concurrieron al Hospital Regional de Encarnación entre agosto de 2017 y mayo de 2019.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la frecuencia de hiperparatiroidismo secundario en los pacientes estudiados.
- Conocer los valores de las concentraciones de fósforo, calcio, fosfatasa alcalina, y hormona paratiroidea en los pacientes que presentaron hiperparatiroidismo secundario.
- Determinar la distribución según sexo y edad de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario.
- Analizar la relación entre parathormona, fósforo, calcio y fosfatasa alcalina en el grupo de estudio.

V. MATERIALES Y METODOS

1. TIPO DE ESTUDIO: descriptivo y transversal.

2. POBLACION

2.1 Universo o población objetivo: pacientes con enfermedad renal crónica que acudieron al Hospital Regional de Encarnación durante los meses de agosto de 2017 a mayo de 2019.

2.2 Unidad de análisis. Criterios de inclusión-exclusión: fueron incluidos al presente trabajo 33 pacientes de ambos sexos con enfermedad renal crónica estadio V, dializados del servicio de Nefrología del Hospital Regional de Encarnación durante los meses de agosto de 2017 a mayo de 2019. Fueron excluidos aquellos que abandonaron el tratamiento con diálisis en el mencionado servicio o que no hayan firmado el consentimiento informado.

3. VARIABLES ANALIZADAS:

Edad: se obtuvo el dato a partir de registros de fichas clínicas de los pacientes, consignándola en años. Para el análisis estadístico se trató a la variable como cuantitativa continua.

Sexo: la variable fue tratada como cualitativa dicotómica (masculino/femenino).

Parámetros bioquímicos: los valores de las concentraciones serán consideradas cuantitativas continuas y se expresan a continuación:

Determinación	Unidades	Muestra	*Rango de valores esperados
Calcio	mg/dl	Suero	8,4 - 9,5
Fósforo	mg/dl	Suero	3,5 - 5,5
Fosfatasa alcalina	U/l	Suero	40-150
Parathormona	pg/ml	Plasma con EDTA	150-300

*Valores considerados adecuados por las guías K/DOQI y K/DIGO para marcadores del metabolismo óseo-mineral en pacientes dializados. (3)



Definiciones de criterios clínicos

Serán considerados pacientes con hiperparatiroidismo secundario aquellos que presenten valores de PTH $i>$ a 300 pg/ml.

4. METODOLOGÍA

Las muestras fueron tomadas una vez firmado el consentimiento informado por parte de los pacientes (anexo 2), las mismas fueron procesadas en el laboratorio del Hospital Regional de Encarnación. Las muestras fueron tomadas antes de que los pacientes fueran sometidos al tratamiento con hemodiálisis, posteriormente fueron separadas inmediatamente a 2500 rpm en centrífuga refrigerada tras su llegada al laboratorio y procesadas dentro de las 2 horas, requisito importante especialmente de la PTH. La muestra de elección fue plasma con EDTA para dicha hormona y suero para calcio, fósforo y fosfatasa alcalina por presentar mayor estabilidad.

Los equipos utilizados para el dosaje de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina fueron el ARCHITECT c4000 (química clínica-métodos enzimáticos) y para la determinación cuantitativa de PTH intacta (PTHi) el ARCHITECT c1000 (inmunoensayos), inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) de la empresa INDEX S.A.C.I.

Los controles de calidad interno utilizados para calcio, fósforo y fosfatasa alcalina fueron sueros comerciales de la marca Biorad y para la PTHi de la línea Abbott. También se realizó control de calidad externo Riqas para calcio, fósforo y fosfatasa alcalina por suscripción a la Asociación de Bioquímicos del Paraguay e Internacionalmente y el Comité Nacional Asesor del Control de Calidad del Reino Unido (NQAAP), por sus siglas en inglés.

Los resultados fueron impresos y entregados a los médicos del servicio y por otra parte fueron volcados en una planilla de Excel con los correspondientes datos como ser edad, sexo y resultados de dosaje de calcio, fósforo, PTH y fosfatasa alcalina para su posterior análisis (anexo 1).

En el presente trabajo se utilizaron dichos valores de concentraciones para determinar la cantidad de pacientes dializados que presentaban HPT2 y posteriormente evaluar el metabolismo mineral-óseo de los mismos como



así también analizar si existe alguna relación significativa entre las concentraciones de PTH calcio, fósforo y fosfatasa alcalina.

5. ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó la descripción de las variables cualitativas y cuantitativas y porcentajes o frecuencias y los resultados fueron expresados en tablas y en gráficos.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa Statgraphics Centurion XVI versión 16.1.15. con un nivel de confianza del 95% y un nivel de significación $<0,05$. Los datos resultaron no paramétricos y fueron presentados como mediana y percentiles (p25 y p75); y los datos categóricos con frecuencia y porcentaje. Para las correlaciones entre PTH, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina se utilizó la prueba de correlación Rho de Spearman.

6. REPARO ETICO

El encargado del servicio de diálisis, realizó la explicación y entrega del consentimiento informado (anexo 3) a los pacientes que recibieron diálisis. Se mantuvo al máximo la confidencialidad de los datos. Las muestras fueron tomadas en el servicio de Nefrología y enviadas de inmediato al laboratorio del Hospital Regional de Encarnación para su posterior análisis, las mismas fueron identificadas por códigos de barras (nombres, apellidos, fecha de nacimiento y cédula de identidad). La investigadora tuvo acceso a todas las historias clínicas de los mismos.

Constancia de presentación al Comité de ética

El presente protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité Científico y el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Itapúa.

VI. RESULTADOS

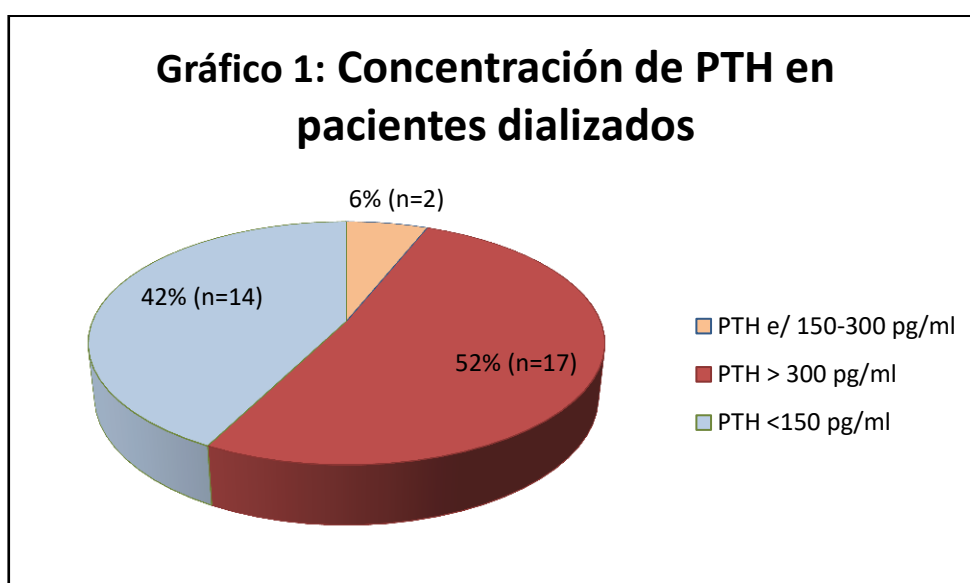
Del total de pacientes incluidos en el estudio (n=33), el 48 %(16) fueron mujeres y la mediana de edad fue de 53 (15-71) años. Las características bioquímicas de los mismos se pueden observar en la tabla 3.

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DEL GRUPO DE ESTUDIO (n=33)

VARIABLES	MEDIANA (p25-p75)
Calcio (mg/dl)	9,3 (7,5 – 10,4)
Fósforo (mg/dl)	6 (2,4 – 9,6)
Fosfatasa alcalina (U/l)	123 (54 – 579)
Parathormona (pg/ml)	320 (25,5 – 2500)

Referencias: p: percentil

Se realizó la distribución de pacientes dializados de acuerdo con los niveles de PTH, según presentaban niveles bajos (PTH <150 pg/ml), adecuados (PTH 150-300 pg/ml) o aumentados (PTH >300 pg/ml) (gráfico 1), observándose que el 52% de los mismos presentaban hiperparatiroidismo.



De los 17 pacientes que presentaban HPT2, se analizaron las variables calcio, fósforo y fosfatasa alcalina (gráfico 2) y la distribución por edad y sexo (tabla 2). Ninguno de los pacientes presentó fósforo <3,5 mg/dl, o fosfatasa alcalina < 40 mg/dl.

Gráfico 2: CONCENTRACIONES DE CALCIO, FÓSFORO Y FOSFATASA ALCALINA EN PACIENTES CON HPT2 (n=17)

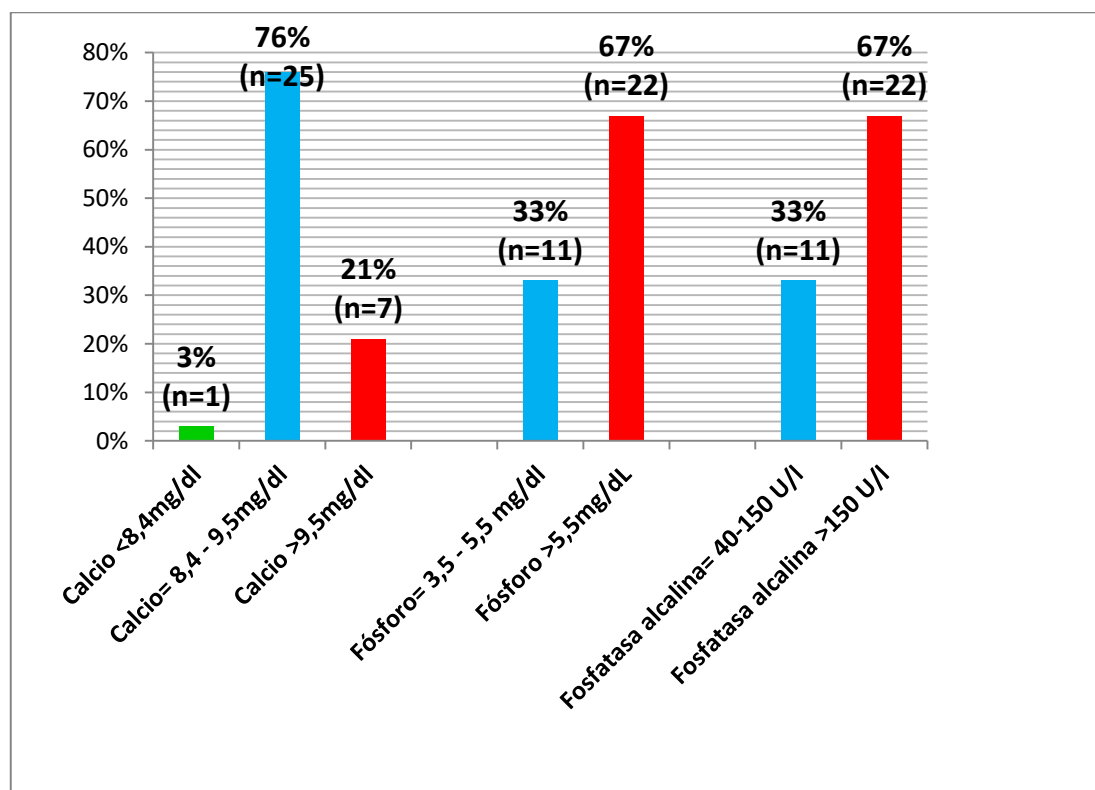


Tabla 2: DISTRIBUCIÓN POR SEXO Y EDAD DE LOS PACIENTES CON HPT2 (n=17)

Rango de edad	Femenino n=9	Masculino n=8	Total n=17
10 a 30 años	0%	18%	18%
31 a 50 años	24%	12%	29%
51 a 70 años	24%	18%	47%
71 a 90 años	6%	0%	6%
Total	54%	48%	100%

De los 33 pacientes estudiados, se analizó la correlación entre PTH con calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, cuyos resultados se observan en la tabla.

Tabla 3. CORRELACIÓN ENTRE PTH Y CALCIO, FÓSFORO, Y FOSFATASA ALCALINA (n=33)

Parámetros	Valor de r	Valor de p
Calcio	-0,22	NS
Fósforo	0,20	NS
Fosfatasa Alcalina	0,472	0,006

Referencia: NS: no significativa

Solamente se encontró una significativa correlación entre las concentraciones de PTH y fosfatasa alcalina.

VII. DISCUSION

El HPT2 y en general las alteraciones del metabolismo fosfocálcico se presentan casi universalmente en pacientes con enfermedad renal crónica generalmente a partir de estadio III y aumentan progresivamente con el deterioro de la función renal hasta llegar al estadio V llevando a un importante deterioro de la calidad de vida de los pacientes e incremento de la morbimortalidad de los mismos. (19)

En la presente investigación se analizaron un total de 33 pacientes renales crónicos, estadio V, que reciben tratamiento con diálisis en el Servicio de Nefrología del Hospital Regional de Encarnación, que corresponde al total de pacientes dializados en dicho servicio hasta la fecha, donde se pudo confirmar una alta prevalencia de valores de $PTH > 300$ pg/ml en los mismos, constituyendo el 52% ($n=17$) de los pacientes con valores compatibles con HPT2, entidad que se ha demostrado aumenta la mortalidad de los dializados, como se documentó en un estudio de Kovesdy y colaboradores en el año 2008, donde se estudiaron 515 pacientes con enfermedad renal crónica moderada a severa, en un centro hospitalario de Virginia. (20)

En una investigación realizada por Martínez A en la ciudad de México en el año 2014, se identificó a 11 pacientes menores de edad con ERC sometidos a diálisis, de los cuales 8 (72,7%) presentaron hiperparatiroidismo con hiperfosfatemia. (21)

En un estudio realizado por Douthat W., Castellano M. y colaboradores en Argentina en el año 2010 a través de una encuesta realizada a 25 centros de diálisis de 10 provincias, con una participación de 1210 pacientes, se pudo observar que 54,5 % de los pacientes presentaban valores de $PTH > 300$ pg/ml, niveles de fósforo elevados en un 48,3%, mientras que el 51,6% presentaban niveles adecuados de calcio utilizando como referencia los valores de las guías KDOQI. (16)

Por otra parte, un estudio observacional internacional de Hemodiálisis DOPPS realizado en Europa y España en el 2003 recogieron datos de 20



unidades/centros de hemodiálisis igualmente representativos de cada uno de los países y tomados aleatoriamente, contando con 3038 pacientes en total, se puede observar que solo un 26,7 % presentaban $PTHi \geq 300$ pg/ml. (21)

En cuanto a los valores de fósforo en la presente investigación se denota también un incremento en los valores séricos del mismo en 22 pacientes (67%), representando uno de los principales problemas que se observan en éstos pacientes, ya que la hiperfosfatemia es un factor de riesgo cardiovascular independiente y uno de los principales problemas que encontramos en los pacientes con ERC en tratamiento con diálisis, por lo tanto evitarla tiene dos objetivos principales, primero conseguir un adecuado control del metabolismo fosfocálcico para evitar el desarrollo y complicaciones del HPT2, y segundo reducir el riesgo cardiovascular y la alta tasa de morbimortalidad de éstos pacientes.(5)

Con respecto a los niveles de calcio un 76% de los pacientes presentaban valores adecuados, con hipocalcemia un 3% y valores aumentados en un 21%, por lo que podríamos decir que los niveles elevados de PTH encontrados compensan de manera adecuada la hipocalcemia propia de la ERC, dando lugar a valores normales del analito en la mayor parte de los pacientes.

Es importante manejar estos valores ya que para mantener los niveles de PTH dentro de los rangos adecuados es prioritario mantener bien controlados los niveles de calcemia y fosfatemia debido a que éste último es considerado uno de los factores etiopatogénicos claves de HPT2. (22)

Los pacientes con ERC en diálisis cursan con alteraciones en el equilibrio del calcio que va aumentando a medida que la función renal decae, ocasionando un aumento en la producción de PTH en un intento por mantener estables los niveles de dicho elemento. Por lo tanto la estimulación continua causa que las glándulas paratiroides trabajen en exceso llevando a desarrollar HPT2 y sus complicaciones.

En cuanto a la proporción de edad y sexo de pacientes que desarrollan HPT2 no existen diferencias entre los trabajos mencionados (16,16) resultando la edad de mayor prevalencia pacientes entre 51 a 70 años (8



pacientes), y existe una ligera tendencia hacia el sexo femenino.

Por otro lado al correlacionar los valores de concentraciones de PTH de los 33 pacientes estudiados con concentraciones de fosfatasa alcalina, se encontró que ambas variables tienen una relación positiva, por lo que el dosaje de ésta enzima podría utilizarse como un marcador alternativo para apoyar el diagnóstico y control del HPT2, aunque ésta correlación no es lo suficientemente fuerte y es probable que la principal limitación se deba al bajo número de pacientes estudiados, pero cabe aclarar que el uso de fosfatasa alcalina no reemplaza al dosaje de PTH para diagnóstico de HPT2, debido a que la elevación de este marcador bioquímico es inespecífico encontrándose en la sangre en forma de diferentes isoenzimas que proceden principalmente de osteoblastos en huesos y hepatocitos, así como tumores y además presenta menor rendimiento frente a la PTH como tamizaje para enfermedades óseas. (13)

Así mismo al correlacionar la PTH con valores de calcio y fósforo se demostró que no existen correlaciones entre las variables.

En un estudio transversal, analítico y de correlación (n=100) realizado en la ciudad en México en el 2015 llevado a cabo por Román A., Flores A y colaboradores concluyeron que la determinación de la fosfatasa alcalina se puede utilizar como alternativa en el diagnóstico de HPT2 en pacientes con ERC encontrándose que la correlación entre PTH y fosfatasa alcalina es estadísticamente significativa (con índice de correlación de 0.27 y p menor a 0.001 utilizando regresión lineal). (4)

En el presente trabajo se encontró una alta prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en los pacientes que están en tratamiento de diálisis. La disminución de la masa renal funcionante produce alteraciones metabólicas que dan lugar a la aparición de niveles elevados de PTH.

La alta prevalencia de éstos resultados lleva a decir que el HPT2 está presente en gran medida en los pacientes renales en diálisis en el HRE, justamente como una complicación de la enfermedad y una descompensación de los mecanismos implicados en su regulación. Por lo tanto, las determinaciones de PTH, calcio y fósforo son fundamentales para



controlar el hiperparatiroidismo y evitar complicaciones mayores como ser el desarrollo de enfermedades óseas, fracturas, calcificaciones de tejidos blandos y calcificaciones de los vasos sanguíneos, que se asocian con un riesgo mayor de complicaciones del corazón, hospitalización y muerte, las alteraciones del metabolismo mineral están relacionadas con la inaceptablemente elevada mortalidad de los pacientes en diálisis.

En el metabolismo fosfocálcico, que es un sistema complejo, intervienen múltiples factores como glándulas paratiroides, hueso, hígado y riñón por lo tanto pensar en el diagnóstico del hiperparatiroidismo secundario como una entidad aislada, no es posible, sino verlo como un espectro de trastornos multisistémicos que incluye alteraciones del calcio, fósforo, PTH, fosfatasa alcalina entre otros que va deteriorando el estilo de vida de éstos pacientes. Por ello seguirlos, e incluir un protocolo que incluya PTH, fósforo, calcio y fosfatasa alcalina, (además de niveles de vitamina D) medidos de manera seriada (semestral) así como estudios de imágenes que permitan conocer el estado de mineralización y resorción ósea y riesgo cardiovascular y que puedan llevar a disminuir la morbilidad en estos pacientes. Por lo tanto, es relevante que el personal de nefrología reconozca la patología de HPT2 en el enfermo renal que puede ser trascendente en la mayoría de los pacientes dializados, ya que con dichas alteraciones estos riesgos están aumentados. Por ello, no solo tener en cuenta estas precauciones en pacientes dializados sino también comenzar el estudio de los metabolitos involucrados en el metabolismo fosfocálcico en pacientes de distintas etapas, comenzar el estudio en etapas tempranas de la enfermedad renal sería fundamental para disminuir la progresión de dichas alteraciones y mantener el control en la evolución renal. En el presente trabajo no pudieron ser ingresados pacientes renales en estadios tempranos ya que el HRE no cuenta con registros acerca de estos pacientes.

Conformar un sistema multidisciplinario que pueda atender las necesidades individuales de los pacientes, como ser nutricionistas que ayuden a un balanceo en las carencias dietarias ya que este es un factor importante en el metabolismo fosfocálcico. Por lo tanto sería de suma importancia brindar



estos datos y estudiarlos desde el punto de vista individual de cada enfermo renal y así contribuir a mejorar su calidad de vida.

La intención con el presente trabajo es informar las alteraciones del metabolismo óseo mineral de los pacientes renales en diálisis y brindar una base para el estudio de dichas alteraciones como así también indicar la posibilidad del uso de la fosfatasa alcalina como una alternativa secundaria en el seguimiento de HPT2, debido a que muchos pacientes no pueden acceder al análisis de PTH por ser ésta de alto costo.



VIII. CONCLUSIONES

A través de ésta investigación se encontró una alta prevalencia de HPT2 en pacientes dializados (52%).

Se encontró además que un alto porcentaje de los pacientes con HPT2 presentaba hiperfosfatemia. Con respecto al calcio, la mayoría manifestó normocalcemia.

La mayor cantidad de los pacientes con HPT2 se encontró en el rango de 51 a 70 años; no encontrándose relación con respecto a la edad y sexo en el desarrollo de dicha patología.

Se encontró una relación positiva entre PTH y fosfatasa alcalina en el grupo de estudio, por lo que podría ser considerada como un marcador alternativo secundario para diagnóstico y seguimiento de HPT2 en pacientes dializados.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Aquiles C. (2010). Alteraciones del Metabolismo óseo y mineral en enfermedad renal crónica pre-diálisis. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 21(4): páginas 530-540.
2. Cabrera S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Revista Nefrología*. 2004. Vol. 24. Núm. S6. páginas 0-235
3. Jojoa J., Bravo C., Vallejo C. Clasificación práctica de la enfermedad renal crónica 2016: una propuesta. Elsevier. 2016. Vol. 25. Núm.3: páginas 141-200
4. Flores J., Alvo M., Borja H., Morales J., Vega J., Zúñiga C. *et al*. Enfermedad Renal Crónica: Clasificación, identificación, manejo y complicaciones. *Rev. méd. Chile*. 2009. 137(1): páginas 137-177.
5. Torregrosa J., Bover J., Cannata J., Andía V., Martínez I., Rodríguez M., *et. al*. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-M.M.). *Revista Nefrología*. 2011. Vol. 31. Núm. S1: páginas 1-32
6. Astudillo J., Cocio R., Ríos D.I. Osteodistrofia renal y trastornos del metabolismo y la mineralización ósea asociados a enfermedad renal crónica: Manifestaciones en radiología. *Rev. chil. radiol.* [Internet]. 2016 [citado 2019 Jun 18] ; 22(1): páginas 27-34. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082016000100008&lng=es. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchira.2016.02.002>.
7. Carrillo N., Fernández J., Cannata J. Papel de Calcio, Calcitriol y sus Receptores en la Regulación de la Paratiroides. *Revista Nefrología*. 2009. Vol.29. Núm. 2.: páginas 95-184

8. Ribera J. Enfermedad Renal Crónica. Revista Medicina Interna. 2013 Vol. 1. 17ª ed.: Páginas 817-824.
9. Bargman J., Skorecki K.. Harrison Principios de Medicina Interna. Nefropatía crónica. 19 Edición. España: McGRAW-HILL; 2016
10. Rodríguez M. Etiopatogenia del Hiperparatiroidismo Secundario. Revista Nefrología. 1995. Vol. 15. Núm. S1. páginas 1-66
11. Dusso A. El sistema hormonal de la vitamina D: lo que sabemos y lo que nos queda por saber. Revista Nefrología. 2011. Vol. 2. Núm. 5.: páginas 1-139
12. Sociedad Española de Nefrología. Documento consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica. España. 27 de noviembre de 2012. Disponible en: [https://www.senefro.org/modules/noticias/images/v. 5.doc consenso final 131212 copy1.pdf](https://www.senefro.org/modules/noticias/images/v.5.doc_consenso_final_131212_copy1.pdf)
13. Etapas de la Enfermedad Renal Crónica (sitio en internet). Argentina: Diaverum, [actualizado 14 Feb 2013; citado 23 febrero 2018] Disponible en: <https://www.diaverum.com/es-AR/Informacion-sobre-los-rinones/Etapas-de-la-enfermedad-renal-cronica/>.
14. Roman Flores A, Huerta Ramírez S. Uso de fosfatasa alcalina como marcador alternativo a la hormona paratiroidea en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en enfermedad renal crónica. Medicina Interna de México [Internet]. 2015 [cited 13 June 2019]; 31(6): páginas 650-659. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=62043>
15. Martínez I. Hiperparatiroidismo: ¿primario o secundario? Revista Reumatología Clínica. 2012. Vol. 8. Núm. 5.: páginas 233-302
16. Douthat W., Castellano M., Berenguer L., Guzmán M., Arteaga J., Chiurciu C. *et al* .High prevalence of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients on dialysis in Argentina. Nefrología (Madr.) 2013; 33(5): páginas 657-666.

Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952013000600005&lng=es.

17. Young E, Akiba T, Albert J, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). [PubMed] 2004; 44(5 Suppl 2): páginas 34-38.
18. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Crece número de pacientes dializados (sitio en internet). Paraguay: MSPBS; 2019. [actualizado 19 Feb 2019; citado 08 junio 2019] Disponible en: <http://www.mspbs.gov.py/crece-numero-pacientes-dializados/>
19. Galich A. Hiperparatiroidismo Secundario a Enfermedad Renal Crónica. Revista argentina de Endocrinología y Metabolismo. 2007 Volumen 44. Disponible en: <http://www.raem.org.ar/numeros/2007-vol44/suplemento/vol44-sup-019-esp.html>
20. Ramírez C. Determinación de niveles de parathormona en pacientes con Insuficiencia Renal Crónico terminal en tratamiento sustitutivo con calcitriol en el Hospital para el niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México del 01 de mayo al 31 de diciembre del 2011. [Tesis doctoral]. México: Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad De Medicina, 2014.
21. Gollino L., Biagioni M., Sabatini N., Tagliarini J., Corrente J., Paiva S. et al. Hypoparathyroidism: what is the best calcium carbonate supplementation intake form? Braz. j. otorhinolaryngol. [Internet]. 2019 Feb [cited 2019 June 18]; 85(1): páginas 63-70. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180886942019000100063&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.10.010>.
22. Empedioum [sitio en internet]. Hipoparatiroidismo secundario.



España 2016 [actualizado 19 noviembre 2016; citado 23 febrero 2018].

Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/chapter/B34.II.10.1.2.>



VII. ANEXOS

ANEXO 1: FICHA TÉCNICA

DATOS DEL PACIENTE

Paciente número:

Sexo: Masculino..... Femenino.....

Edad: años

Realiza diálisis: Si: Tiempo de tratamiento:.....

VALORES DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

Fósforo: mg/dl

Calcio: mg/dl

PTH: pg/ml

FASA: U/l

ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ficha de consentimiento informado que será entregado a los pacientes

Nombre de la investigación: Hiperparatiroidismo secundario en pacientes dializados del Hospital Regional de Encarnación-Paraguay

Objetivo General: las alteraciones del metabolismo fosfocálcico, ya sean fosfatemia, calcemia y Hormona Paratiroidea, pueden llevar a la presentación de hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal, siendo una causa de muerte en pacientes con Enfermedad Renal Crónica. Por ello, el objetivo: Valorar el hiperparatiroidismo secundario en pacientes dializados del Hospital Regional de Encarnación entre agosto de 2017 y mayo de 2019.

Procedimiento: el procedimiento no será invasivo.

Posibles riesgos y molestias: no sufrirá ningún riesgo ni molestia, salvo la punción de una vena en el brazo.

Posibles beneficios de participar de la investigación: la detección de alteraciones del metabolismo fosfocálcico.

Información sobre los resultados: los resultados del estudio le serán entregados.

Participación o retiro: estoy de acuerdo en participar del estudio y retirarme en cualquier momento si así lo deseo.

Privacidad y confidencialidad: todos sus datos personales serán conservados de manera anónima.

Yo, _____ (nombre y apellido, fecha de nacimiento) leí la hoja de información que se me ha entregado, por lo tanto, pude hacer las preguntas deseadas para aclarar mis dudas sobre el estudio.

Recibí suficiente información sobre el estudio.

Hable con las encargadas de la investigación y el Dr. Y han respondido a todas mis dudas. También entiendo que mi participación es voluntaria y no recibiré dinero por ello.

Puedo retirarme del estudio sin dar explicaciones, si así lo deseo y doy libremente mi consentimiento para participar del estudio.

Fecha: _____

Firma: _____



X. GLOSARIO

CKD-MBD	Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder
CMIA	Inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas
CV	Cardiovascular
DOPPS	Dialysis Out Comes and Practice Patterns Study
ERC	Enfermedad Renal Crónica
FG	Filtrado glomerular
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NQAAP	Comité Nacional Asesor del Control de Calidad del Reino Unido
PTH	Hormona Paratiroidea
HPT2	Hiperparatiroidismo Secundario
P25/75	Percentil 25/percentil 75
PTHi	Hormona Paratiroidea intacta
RNA	Ácido Ribonucleico
SEN	Sociedad Española de Nefrología
TFG	Tasa de filtrado glomerular
ODR	Osteodistrofia renal
VFG	Volumen de filtrado glomerular

