UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

FACULTAD DE LA SALUD HUMANA

CARRERA DE MEDICINA

TÍTULO

"Prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes sometidos a hemodiálisis, Centro de Diálisis del Hospital Isidro Ayora de Loja, marzo-agosto del 2016"

Tesis previa a la obtención del título de Médico General

AUTOR: Michael Stalin Cueva Gaona

DIRECTOR: Dr. Manolo Ernesto Ortega Gutiérrez, Mg. Sc.

LOJA-ECUADOR

2017

CERTIFICACIÓN

Loja, 17 de octubre de 2017

Dr. Manolo Ernesto Ortega Gutiérrez, Mg. Sc.

DIRECTOR DE TESIS

Certifico que:

He dirigido y revisado el trabajo de titulación de grado **"PREVALENCIA DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN PACIENTES SOMETIDOS A HEMODIÁLISIS, CENTRO DE DIÁLISIS DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA, MARZO-AGOSTO DEL 2016".** De autoría del estudiante de la Carrera de Medicina Humana MICHAEL STALIN CUEVA GAONA, previa a la obtención del título de Médico General, una vez que el trabajo cumple con todos los requisitos exigidos por la Universidad Nacional de Loja; AUTORIZO su presentación para la defensa ante el tribunal de tesis y disertación publica de la misma.

Dr. Manolo Ernesto Ortega Gutiérrez, Mg. Sc.

DIRECTOR DE TESIS

AUTORÍA

Yo, MICHAEL STALIN CUEVA GAONA, portador de la cedula de ciudadanía número 1104892151; declaro ser el autor de la Tesis Titulada: **"PREVALENCIA DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN PACIENTES SOMETIDOS A HEMODIÁLISIS, CENTRO DE DIÁLISIS DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA, MARZO-AGOSTO DEL 2016"**, y eximo expresamente a la Universidad nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos o acciones legales, por el contenido de la misma.

Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja, la publicación de mi tesis en el Repositorio Institucional-Biblioteca Virtual.

Firma: ……..

Autor: Michael Stalin Cueva Gaona

Cédula de Identidad: 1104892151

Fecha: 17 de octubre de 2017

CARTA DE AUTORIZACIÓN

Por medio de la presente; yo, MICHAEL STALIN CUEVA GAONA, declaro ser autor del trabajo de investigación **"PREVALENCIA DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN PACIENTES SOMETIDOS A HEMODIÁLISIS, CENTRO DE DIÁLISIS DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA, MARZO-AGOSTO DEL 2016"**; cumpliendo el requisito que me permite optar el Grado de MÉDICO GENERAL, autorizo, al Sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que con fines académicos muestre al mundo la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad del contenido en el Repositorio Digital Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo de investigación en el RDI, en las redes de información del país y el exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad Nacional de Loja.

La Universidad Nacional de Loja no se responsabiliza por el plagio o copia injustificada de la misma por terceras personas.

Para constancia de esta autorización, la ciudad de Loja, a los 17 días del mes de octubre del dos mil diecisiete, firma el autor.

Firma: ……..

Autor: Michael Stalin Cueva Gaona
Cédula de Identidad: 1104892151
Dirección: Ciudadela Isaac Ordoñez
Correo Electrónico: michael.cueva@unl.edu.ec

DATOS COMPLEMENTARIOS

Director de Tesis: Dr. Manolo Ernesto Ortega Gutiérrez, Mg. Sc.

Tribunal de Grado:

- **Presidente:** Dr. Tito Goberth Carrión Dávila, Mg. Sc.
- **Miembro del tribunal:** Dra. Gabriela de los Ángeles Chacón Valdiviezo, Mg. Sc.
- **Miembro del tribunal:** Dr. Antonio Israel Salazar Ortega, Mg. Sc.

DEDICATORIA

A mi esposa e hija, por confiar en mí y ser el pilar fundamental de mi superación.

A mi madre que desde niño inculcó en mi sentimiento de responsabilidad constante, enseñándome a nunca rendirme ante cualquier obstáculo.

A mis docentes y tutor por compartir desinteresadamente sus conocimientos y experiencias.

Michael Stalin Cueva Gaona

AGRADECIMIENTO

El resultado de este trabajo, está dedicado a todas aquellas personas que, de alguna forma, son parte de su culminación.

A mi Director y Tribunal de Tesis a quienes les debo gran parte de mis conocimientos, gracias a su paciencia y enseñanza y finalmente un eterno agradecimiento a esta prestigiosa universidad la cual me abrió sus puertas, preparándome para un futuro competitivo.

A todas aquellas personas que, a lo largo de mi vida, o en algún momento de ella, sabiéndolo o no demostrándolo o tampoco, han creído en mi….

Michael Stalin Cueva Gaona

ÍNDICE

Carátula……..……...…...……i

Certificación……..……ii

Autoría…….....…iii

Carta de autorización……iv

Dedicatoria……...…..……v

Agradecimiento ……..……..…vi

Índice ……..……..……..vii

1. Titulo…….....……..1

2. Resumen……..……...…2

   Summary……..…3

3. Introducción…….……..…4

4. Revisión de literatura ……...….7

   4.1. Enfermedad renal crónica…….……7

      4.1.1. Regulación de la producción y secreción de pth……..10

   4.2. Hemodiálisis……...……...…10

      4.2.1. Procedimiento……..…11

      4.2.2. Preparación…….....…12

         4.2.2.1. Cateterización……...……12

         4.2.2.2. Fístula arterio-venosa…….....…13

         4.2.2.3. Injerto…….....…13

      4.2.3. Complicaciones……...…….……13

   4.3. Hiperparatiroidismo secundario…….....…14

      4.3.1. Hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal……..15

      4.3.2. Medición de la paratohormona…….….…..16

      4.3.3. Alteración de la relación PTH-calcio en Insuficiencia renal……...…24

      4.3.4. Hipocalcemia en Insuficiencia renal……25

      4.3.5. Retención de fósforo en la Insuficiencia renal…….…26

      4.3.6. Deficiencia de calcitriol en Insuficiencia renal……29

5. Materiales y métodos…….……...…32

6. Resultados……...……..…….35

7. Discusión…….…..40

8. Conclusiones……..42

9. Recomendaciones……..……43

10. Bibliografía……....…44

11. Anexos……...…….….…..49

1. TÍTULO

"Prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes sometidos a hemodiálisis, Centro de Diálisis del Hospital Isidro Ayora de Loja, marzo-agosto del 2016"

2. RESUMEN

El Hiperparatiroidismo secundario es una complicación frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) terminal que se ha relacionado con un riesgo incrementado de patología cardiovascular. Considerando que estimar la frecuencia de esta complicación podría ayudar a implementar intervenciones de salud efectiva para su prevención, se realizó un trabajo de tipo descriptivo-transversal para conocer la frecuencia de esta complicación entre 84 pacientes que se encontraron recibiendo hemodiálisis en la unidad de hemodiálisis del Hospital Isidro Ayora de Loja en el año 2016. Los resultados mostraron que el 6 de los pacientes sometidos a hemodiálisis presentan hiperparatiroidismo secundario, estos resultados muestran una prevalencia más baja que lo expresado por otros estudios. La edad promedio de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario fue de 60 a 69 años. Los 6 pacientes con hiperparatiroidismo secundario también presentaron hiperfosfatemia, hipocalcemia y fosfatasa alcalina elevada acorde a los valores esperados por las guías K/DOQI y K/DIGO. La mayor parte de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario tenían al momento del estudio entre 30 a 39 meses de IR (50%). En conclusión, el manejo adecuado de los pacientes con ERC, la medicación empleada de acuerdo a los análisis bioquímicos mensuales y oportunos, empleo de líquidos de diálisis adecuados, quelante de fosforo, análogos de la vitamina D (calcitriol), reflejan la baja prevalencia de esta patología.

Palabras claves: enfermedad renal crónica. Hemodiálisis. Hiperparatiroidismo. Prevalencia.

SUMMARY

Secondary hyperparathyroidism is a common complication in patients with terminal chronic kidney disease (CKD) that has been associated with an increased risk of cardiovascular disease. Considering and estimating the frequency of this complication could help to carry out effective health interventions for its prevention, a descriptive-transversal study was performed to know the frequency of this complication among 84 patients who were receiving hemodialysis, in the hemodialysis unit of the Hospital Isidro Ayora of Loja in the year 2016. The results showed that 6 of the patients undergoing hemodialysis have secondary hyperparathyroidism; these results show a lower prevalence than that expressed by other studies. The mean age of patients with secondary hyperparathyroidism was 60 to 69 years. Six patients with secondary hyperparathyroidism also presented hyperphosphatemia, hypocalcemia and raised alkaline phosphatase according to the values expected by the K / DOQI and K / DIGO guidelines. Most of the patients with secondary hyperparathyroidism had at the time of the study between 30 and 39 months of IR (50%). In conclusion, the adequate management of patients with CKD, medication used according to timely and biochemical analyzes, the use of adequate dialysis fluids, phosphorus chelator, vitamin D analogues (calcitriol), show the low prevalence of this pathology.

Keywords: Chronic kidney disease, hemodialysis, hyperparathyroidism, prevalence

3. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial la enfermedad renal crónica (ERC) constituye un grave problema de salud pública. Donde se calcula que, por cada millón de habitantes, más o menos 330 pacientes llegan a recibir diálisis cada año. En Ecuador se contabilizan 6.611 enfermos, según el último reporte del 2010 del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). Solo en Guayas, el Ministerio de Salud Pública (MSP) asiste a 1.700 ciudadanos con esta afección. De ellos, el 90 % debe someterse a sesiones de hemodiálisis y el 10 % restante a diálisis peritoneales (mecanismos que sustituyen la función del riñón afectado y permiten depurar líquidos o toxinas del cuerpo). En la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Isidro Ayora de Loja, solo en el 2016 se contabilizaron 250 pacientes que se benefician de este servicio. (Molina S. 2010)

En función de la evolución de la enfermedad y la posibilidad de recuperación de la lesión renal se habla de enfermedad renal aguda, subaguda y crónica. La enfermedad renal crónica se caracteriza por un curso progresivo hacia la pérdida total de la función de los riñones. Cuando esto sucede es necesario empezar un tratamiento sustitutivo de la función renal. En este caso existen tres modalidades de tratamiento y estas son: la Hemodiálisis, la Diálisis peritoneal y el Trasplante renal. (KDIGO, 2013)

Al igual que otras patologías de carácter crónico, la ERC incide manera importante sobre la vida de los pacientes y su entorno familiar y social, por lo tanto, las alteraciones físicas asociadas a la enfermedad como por el elevado nivel de implicación que exigen los tratamientos de la misma y los trastornos asociados a estos. Concretamente, la diálisis implica el desplazamiento varios días a la semana y la permanencia del paciente en un centro especializado durante varias horas (normalmente tres sesiones semanales de unas cuatro horas de duración), con la consiguiente interrupción de las actividades cotidianas del paciente (estudio, trabajo, etc.). Por otro lado, el control de la enfermedad en sus distintas fases y el tratamiento sustitutivo aplicado implica para el paciente el cumplimiento de unas estrictas pautas de cuidado, nutrición e higiene que puede interferir con su vida familiar y social. Así, actividades normales como comer fuera de casa o salir de vacaciones pueden presentar dificultades añadidas para los enfermos.

La enfermedad renal crónica (ERC) es ahora una epidemia mundial que afecta a más del 10 por ciento de la población mundial, según los autores del primer artículo de la serie que dedica la revista 'The Lancet' a esta patología, escrito por el profesor Kai-Uwe Eckardt, de la Universidad de Erlangen-Nürnberg, Alemania, y sus colegas.

Al igual que con muchas otras enfermedades crónicas, la prevalencia de ERC aumenta con la edad, por lo que es superior al 20 por ciento en personas mayores de 60 años y el 35 por ciento, en los de más de 70 años. Sin embargo, 1 de cada 25 adultos jóvenes de entre 20 a 39 años también tiene esta condición; las personas de raza negra poseen el doble de probabilidades de ERC que los blancos, además de que los pacientes con diabetes o antecedentes de enfermedad cardiovascular registran la prevalencia más alta de ERC, llegando al 50 por ciento o más. (KDIGO, 2013)

Un estudio efectuado por el Centro los Llanos de la Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo Madrid España reporto una prevalencia 30%. Casi 5 millones de personas, un 10% de la población, padece ERC y son más de 50.000 los pacientes que están en tratamiento renal sustitutivo.

Se cree que un importante número de pacientes en hemodiálisis desarrollarán Hiperparatiroidismo secundario, pero la información sobre su frecuencia es muy discordante sobre todo porque estas cifras pueden presentar modificaciones debido a factores como la calidad de la hemodiálisis, la experiencia, etc.

Por ejemplo, un estudio efectuado por la Fundación de Investigación Médica de Minneapolis entre 1992 y 2007, encontró una frecuencia de entre 5,4 a 12,8 de hiperparatiroidismos secundario por cada 1000 pacientes. (Li S, 2010)

Drechsler y colaboradores en Leiden, Holanda en el marco del estudio NECOSAD, informaron una incidencia del 26% de hiperparatiroidismos secundario. (Drechsler C, 2010)

En España un estudio efectuado en el Centro Los Llanos de la Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo en Madrid se reportó una prevalencia del 29% de hiperparatiroidismos secundario. (González A, 2005)

Al contrario, un estudio efectuado en Buenos Aires por el Consejo de Hemodiálisis se reportó una prevalencia de hiperparatiroidismo secundario del 86%. (Cusumano A, 2000)

Entonces el Hiperparatiroidismo secundario podría señalarse como una de las complicaciones de la Enfermedad Renal Crónica que necesita de la hemodiálisis, ya en estos últimos años se ha puesto de manifiesto que las alteraciones del metabolismo de los minerales asociado a la enfermedad renal crónica que tiene un efecto sobre la Mortalidad y la morbilidad cardiovascular además de tener un manejo muy complejo.

A pesar de las cifras anteriormente mencionadas, no hay estimaciones precisas acerca de la magnitud real del padecimiento y cualquier fuente de información debe evaluarse cuidadosamente, porque se acepta un considerable subregistro de casos de Hiperparatiroidismo secundario.

Debido a la inexistencia de estudios en el país, y conocidos algunos reportes a nivel mundial en varias series investigativas, se hace necesario que se efectúe un trabajo que muestre la frecuencia del hiperparatiroidismo en el medio. La Unidad de Hemodiálisis del Hospital Regional Isidro Ayora de Loja es una institución de alto nivel técnico como unidad prestadora de servicio que realiza hemodiálisis en sus instalaciones y requiere contar con este tipo de información. Por lo cual es importante determinar ¿cuál es la prevalencia del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a diálisis?

Por este motivo la identificación de los casos de Hiperparatiroidismo se torna una actividad importante ya que la información obtenida supone la posibilidad de efectuar intervenciones de promoción, prevención y detección temprana tendientes a disminuir el impacto sobre la morbimortalidad que puede tener esta enfermedad.

4. REVISIÓN DE LITERATURA

4.1.Enfermedad renal crónica

"Las enfermedades crónicas no transmisibles, entre ellas la enfermedad renal crónica (ERC), constituyen la primera causa de muerte en los países desarrollados y representan una enorme carga para los países de América latina." Hasta el momento, los países latinoamericanos no han podido controlar enfermedades crónicas como la diabetes, la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular y la ERC y es poco probable que puedan hacerlo en el futuro inmediato. (Kronenberg HM, 2012)

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la pérdida progresiva, permanente e irreversible de la tasa de filtración glomerular expresada por una reducción del aclaramiento de creatinina estimado < 60 ml/min/1,73 m2; o por la presencia de daño renal persistente durante al menos 3 meses, con la pérdida para llevar a cabo funciones depurativas, excretoras, reguladoras y endocrino-metabólicas. (V. Sacoto, 2014)

En la ERC se presenta un reclutamiento de las nefronas, hallándoselas en grados variables de daño estructural y funcional, abordando el concepto de masa funcional crítica, el cual confiere a esta entidad fases evolutivas que van desde una etapa totalmente subclínica hasta el deterioro definitivo o irreverente conocido como uremia o fase descompensada con características terminales.

El diagnóstico puede ser realizado según uno de los criterios siguientes:

1. Daño del riñón evidente por la presencia de marcadores de daño, entre los principales:
    a. En la orina: proteinuria, microalbuminuria, hematuria.
    b. En la sangre: creatinina sérica elevada.
    c. En estudios de imágenes: alteraciones patológicas o histológicas.
2. Disminución de la función renal expresado por un filtrado glomerular <60mL/min en ausencia de marcadores de daño del riñón.

“El principal marcador de daño renal es una excreción urinaria elevada de albúmina o proteínas.” (Kronenberg HM, 2012)

Cual sea la noxa inicial, alcanza un determinado grado de compromiso parenquimatoso, la ERC puede continuar su progresión hasta estadios definitivos necesidad que opere el agente etiológico inicial. Ligado al concepto de masa renal funcionante, la que al deteriorarse conduce a una situación de hiperfiltración compensadora a nivel de las nefronas sanas. Existe mucha evidencia de que uno de los mecanismos de mayor relevancia para el daño renal (nefronas) es esta hiperfiltración. (Wysolmerski JJ, 2008)

La ERC se clasifica según las guías K/DOQI 2 de la National Kidney Foundation en los siguientes estadios de acuerdo al FG renal. (KDIGO, 2012) (Elsevier, 2012)

Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m²)			**Albuminuria** Categorías, descripción y rangos		
			A1	**A2**	**A3**
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g[a]	30-300 mg/g[a]	> 300 mg/g[a]
G1	Normal o elevado	≥ 90		Monitorizar	Derivar
G2	Ligeramente disminuido	60-89		Monitorizar	Derivar
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59	Monitorizar	Monitorizar	Derivar
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44	Monitorizar	Monitorizar	Derivar
G4	Gravemente disminuido	15-29	Derivar	Derivar	Derivar
G5	Fallo renal	< 15	Derivar	Derivar	Derivar

Fuente: KDIGO,2012

La causa de la ERC se establecerá según la presencia o ausencia de una enfermedad sistémica con potencial afectación renal o mediante las alteraciones anatomopatológicas observadas.

“Para poder establecer que estamos frente a ERC que es cuando la función del riñón está disminuida con un FG <60mL/min, es decir, se corresponde desde el estadio 3 de la ERC, y la ERC estadio Terminal cuando el FG es <15mL/min.” (Elsevier, 2012)

A esta clasificación, la Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) añadió dos categorías suplementarias: la T en cualquier estadio si el paciente había

recibido un trasplante renal, y la D en el estadio 5 si el paciente estaba sometido a diálisis. (KDIGO, 2012)

La prevalencia de la ERC en estado terminal ha crecido en 6,8% anualmente desde el 2003. Esta situación obliga a desarrollar programas para la detección oportuna y la prevención de los factores de riesgo cardiovascular y renal, y facilitar el diagnóstico temprano de la ERC con vista a evitar su avance.

En la población adulta general aproximadamente entre un 8% a 10% tiene algún daño en el riñón evidenciado por proteinuria o microalbuminuria, si se incluye la hematuria se incrementa hasta un 18%. “La morbilidad es mucho más frecuente de lo que generalmente se cree en la práctica médica. La incidencia no es bien conocida.

Entre el 60 – 75% de los pacientes con ERC las causas principales son:

1. Enfermedad renal diabética (40-45%).
2. Nefropatía hipertensiva (20-30%).

Otras causas principales son:

- Enfermedades glomerulares primarias y secundarias.
- Riñón poliquístico.
- Causas urológicas obstructivas.

En los Estados Unidos, la nefropatía diabética es el origen más común de las ERCT y representa 35 % de los pacientes atendidos en el programa dialítico anual, con una tendencia a incrementar cada año, lo que hace presumir que pronto representará 50 %. (KDIGO, 2012)

La ERC conlleva alteraciones en los mecanismos de control de calcio, fósforo y de la vitamina D. Estas alteraciones desarrollan un hiperparatiroidismo secundario que repercute a nivel óseo constituyendo un síndrome clínico denominado por la KDIGO (“KidneyDiseaseImproving Global Outcomes”) como Enfermedad Renal Crónica-Desórdenes Óseo Mineral. (V. Sacoto, 2014)

Probablemente hay factores desencadenantes: en primer lugar, un aumento de la carga de fósforo debido a una disminución en la tasa de filtración glomerular; segundo, la masa renal restante no puede producir suficientes cantidades de calcitriol; lo que provoca disminución del calcio sérico que al no ser detectado por los receptores de Ca (CaR) en la paratiroides es el estímulo para la secreción de PTH. (V. Sacoto, 2014)

4.1.1. Regulación de la producción y secreción de pth

"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." La relación entre la secreción PTH y la concentración de calcio extracelular sigue una función sigmoidal. "Un descenso del calcio extracelular dentro del rango fisiológico se traduce en una gran estimulación de la secreción de PTH. Entonces si la hipocalcemia es prolongada, además de estimular la secreción de PTH, produce un aumento del RNA 15 mensajero de la PTH." (Barovero M, 2012)

Otro factor importante en la regulación de la función de la célula paratiroide es el 1,25(OH)2D3 (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. La producción de calcitriol por el riñón depende de los niveles de PTH, fósforo y calcio.

El aumento de PTH estimula la producción de calcitriol; el aumento del fósforo, así como el de calcio, actúa directamente sobre el riñón inhibiendo la producción de calcitriol.

4.2. Hemodiálisis

La hemodiálisis es un procedimiento que sirve para purificar y filtrar la sangre por medio de una máquina. Pretende librar al organismo temporalmente de desechos nocivos (urea, creatinina etc.), de sal y de agua en exceso. La hemodiálisis ayuda a controlar la tensión arterial y ayuda al organismo a mantener un balance adecuado de electrolitos (potasio, sodio, calcio) y bicarbonato. La hemodiálisis puede efectuarse en el hospital, en un club de diálisis o en el propio domicilio del paciente. (Barcenilla F, Rello J, 2000)

4.2.1. Procedimiento

En la actualidad se utilizan diversos métodos de hemodiálisis. Para realizar esta técnica se necesita una máquina de hemodiálisis, un hemodializador y un acceso vascular Independientemente de la máquina de hemodiálisis que se utilice, el proceso es el mismo.

Para poder realizar esta técnica es necesario extraer sangre del organismo del paciente y hacerla circular por medio de un catéter estéril hacia el filtro de diálisis que es un componente de la máquina o riñón artificial. Este filtro está dividido en dos espacios por medio de una membrana semipermeable: por un lado, pasa la sangre y por el otro el líquido de diálisis (dializado). Esta membrana es muy delgada y contiene poros que permiten el paso de las sustancias de desecho o tóxicas y del agua desde la sangre hacia el líquido de diálisis no permitiendo el paso de glóbulos rojos, blancos, proteínas de tamaño grande, hormonas, etc. Todo ello se realiza mediante difusión. (Barcenilla F, Rello J, 2000)

En la diálisis la sangre está cargada de sustancias tóxicas y el líquido de diálisis no las contiene, por lo tanto, esta diferencia de concentración de un lado al otro es lo que determina el pasaje de sustancias desde la sangre al dializado. Todo ello se realiza mediante osmosis.

Todo este proceso es dinámico ya que la sangre circula constantemente por el filtro: sale sangre limpia que retorna al paciente por el acceso venoso y entra sangre con toxinas por el acceso arterial, al igual que, sale dializado con toxinas y entra dializado sin ellas, existiendo siempre la diferencia de concentración necesaria para poder limpiar las toxinas en forma continua.

Por otra parte, también se necesita extraer el agua que se ha acumulado en el cuerpo ya que esta sobrecarga de líquido provoca presión alta y un aumento en el trabajo del corazón con el riesgo que esto implica. (Barcenilla F, Rello J. 2000)

La manera de realizarlo es generar mecánicamente un aumento en la presión del compartimento de la sangre dentro del filtro que empuja al líquido contra la membrana forzándolo a atravesarla hacia el compartimiento del dializado por donde es eliminado. Este proceso se denomina ultrafiltración. (Barcenilla F, Rello J, 2000)

Se puede añadir heparina a la sangre en el extremo arterial para evitar la coagulación en el interior del aparato. Si el paciente corre el riesgo de hemorragia, se puede añadir sulfato de protamina (un antagonista de la heparina) en el extremo venoso al devolver la sangre al organismo o bien administrarlo en una sola dosis al completar la diálisis. (Barcenilla F, Rello J, 2000)

El líquido de dializado tiene una fórmula específica adecuada a las necesidades específicas de cada paciente, por ejemplo:

Se puede según las necesidades: Añadir glucosa para generar mayor gradiente osmótico y favorecer la eliminación de agua. Utilizar dializado con una concentración mayor de potasio en los pacientes digitalizados para prevenir la hipopotasemia o una posible intoxicación digitálica. Añadir al baño bicarbonato o acetato sódico si el paciente está acidótico.

Por consiguiente, manipulando la concentración del dializado y las presiones hidrostáticas a ambos lados de la membrana semipermeable, la hemodiálisis puede conseguir la eliminación de líquidos y de productos residuales del organismo y la adición de sustancias específicas que cada paciente pueda necesitar. (Barcenilla F, Rello J, 2000)

4.2.2. Preparación

Antes de comenzar el primer tratamiento, es necesario tener un acceso al torrente sanguíneo del paciente. Este acceso permitirá que la sangre vaya desde el organismo a la máquina de diálisis y que luego regrese de nuevo al organismo. Los tipos de accesos vasculares más utilizados son:

4.2.2.1. Cateterización. El acceso a la circulación se logra mediante un catéter introducido en la vena subclavia o femoral. Aunque este método de acceso vascular tiene riesgos (lesión vascular con hematoma, neumotórax, infección, trombosis de la vena subclavia y flujo inadecuado) con frecuencia se utiliza cuando hay que realizar la hemodiálisis con urgencia y durante varias semanas y no hay tiempo suficiente para crear una fístula o un acceso. Los cuidados de enfermería deben ser estrictos para evitar en la medida de lo posible dichos riesgos. (Barcenilla F, Rello J, 2000)

4.2.2.2. Fístula arterio-venosa. La fístula arterio-venosa se crea quirúrgicamente mediante anastomosis de una arteria y una vena. Se requiere que transcurran cuatro o seis semanas en el postoperatorio para que pueda emplearse la fístula. El segmento arterial de la fístula se emplea para el flujo arterial, y el venoso, para la retransfusión de la sangre dializada. (Barcenilla F, Rello J, 2000)

4.2.2.3. Injerto. Es otro tipo de acceso que consiste en suturar un injerto (arteria carotídea de ganado bovino, material de Gore-Tex o injerto de cordón umbilical) en un vaso del paciente. Esto sirve para tener un segmento disponible en que se colocan las agujas de diálisis. En general, el injerto se crea cuando los vasos del paciente no son adecuados para el tratamiento con la fístula. Los pacientes con alteraciones vasculares como los diabéticos, suelen precisar el injerto para hemodiálisis. (Barcenilla F, Rello J, 2000)

4.2.3. Complicaciones

- Hemorragia interna, por heparinización excesiva.
- Hemorragia externa, por desconexión de la vía.
- Anemia grave, por pérdida hemática por la vía y el equipo del hemodializador.
- Síndrome de desequilibrio de la diálisis (cefaleas, fatiga, Convulsiones y confusión), por fluctuación rápida de los niveles líquidos y electrolitos.
- Hipotensión; por shock séptico, disminución del volumen sanguíneo debido a la circulación extracorpórea y gasto cardiaco bajo.
- Arritmias cardiacas; por fluctuación rápida de los niveles de líquidos y electrólitos, disminución del volumen sanguíneo debido a la circulación extracorpórea y hematocrito bajo.
- Calambres musculares, por fluctuación rápida de los niveles de líquidos y electrolitos.
- Dolor lumbar, por ritmo de flujo sanguíneo demasiado rápido al comienzo de la hemodiálisis. (Harrison T.R, 2013)

4.3. Hiperparatiroidismo secundario

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) produce varias complicaciones, una de ellas es el hiperparatiroidismo secundario (HPTS) que se manifiesta principalmente en el grado 2-3 de la enfermedad. Esta patología tiene consecuencia negativa a nivel orgánico, social y económico; por lo que la medición de paratohormona (PTH), fósforo y calcio sérico permite hacer un diagnóstico oportuno evitando un deterioro mayor de salud. (V. Sacoto, 2014)

Se presenta, con leves diferencias, en enfermos con enfermedad renal crónica (ERC), en la deficiencia de vitamina D (osteomalacia) y el pseudo hipoparatiroidismo (respuesta deficiente de los receptores periféricos de PTH), siendo por mucho la primera la causa más frecuente. Sólo el 5% de los pacientes hemodializados requieren cirugía por HPT2. Esta proporción está en disminución por un mejor tratamiento médico, pero es contrarrestada por la mayor supervivencia que hoy se logra en estos enfermos la requieren el 1.8% de los enfermos a los 5 años de hemodiálisis, el 3,8% a los 10 años y el 40% a los 15 años. (D'Amour P, 2006)

Se diferencia del primario en que en éste el crecimiento de las paratiroides es autónomo y quizás irreversible, mientras en el secundario es una hiperplasia adaptativa y quizás reversible de todas las glándulas. En la enfermedad renal crónica la hipocalcemia que lleva al hiperparatiroidismo es provocada por:

1. Disminución de la excreción renal de fosfato (la hiperfosfatemia resultante lleva a hipocalcemia en un esfuerzo para conservar constante el producto calcio-fósforo en el líquido extracelular).

2. Disminución de la 1,25 dihidroxivitamina D, por disminución de la 1-alfa-hidroxilasa renal por lesión renal, lo que lleva a menor absorción intestinal de calcio y por ello hipocalcemia.

3. El "punto de ajuste" o umbral al que el calcio suprime la producción de PTH se altera, elevándose, lo que favorece el aumento de producción de PTH, (esto quizás se deba a un cambio en los receptores de la vitamina D o expresión reducida de los receptores de calcitriol en la célula paratiroidea).

4. Disminución de la degradación renal de la PTH.

Los cambios morfológicos en las células paratiroideas aparecen precozmente en la enfermedad renal. Comienza con una etapa de hiperplasia difusa, que sería reversible y controlable por el tratamiento médico, seguida por una etapa de hiperplasia nodular en la que se produce una proliferación monoclonal agresiva, donde la secreción de PTH no es suprimible por los niveles de calcio. Esta es la etapa en que se debe recurrir al tratamiento quirúrgico.

Las glándulas que, en conjunto, pesan más de 500mg. presentan hiperplasia nodular. El aumento de PTH provoca resorción ósea excesiva y mala mineralización del hueso, que lleva a osteodistrofia renal. (D'Amour P, 2006)

El hiperparatiroidismo secundario se caracteriza por calcemia normal (hay hipercalcemia en los casos graves) hiperfosfatemia, fosfatasa alcalina elevada y aumento de PTH intacta (PTHi).

- Manifestaciones óseas: osteítis fibrosa quística (dolor y fragilidad ósea), osteodistrofia renal, osteopatía adinámica y osteomalacia que afectan hasta el 95% de los enfermos con enfermedad renal crónica. O sea que estas alteraciones son más importante y frecuente que en el HPT1.

- Calcificación ectópica: se desconoce su causa, se observa en vasos, tejido intersticial, riñón, pulmón, corazón y piel.

- Calcifilaxis: son lesiones cutáneas violáceas dolorosas por oclusión vascular acompañado de calcificación vascular extensa, que se localizan especialmente en piernas, muslos abdomen, mamas, extremos de pies y manos y pueden llegar a la necrosis isquémica. Constituye una indicación de cirugía de urgencia.

- Prurito: se observa en el 35 a 40% de los enfermos, se atribuye a concentraciones elevadas de calcio en la piel y puede ser invalidante. Se observa úlcera péptica hasta en el 20% de los enfermos y neuropatía en el 10%. (Harrison T.R, 2013)

4.3.1. Hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal

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. Estudios en animales urémicos han demostrado que no se necesita un descenso de la calcemia para que se desarrolle hiperparatiroidismo secundario. (López-Hilker S, 1995)

Esto quiere decir que en estadios iniciales de la insuficiencia renal hay otros factores, además de la hipocalcemia, que son responsables del desarrollo del hiperparatiroidismo secundario.

Una disminución de la masa renal funcionante da lugar a una deficiencia de Calcitriol, lo cual inhibe la producción de PTH mRNA. Además de la hipocalcemia y de la disminución del Calcitriol, la retención de fósforo, consecuencia de la disminución del filtrado glomerular, es otro factor que, a través de distintos mecanismos, favorece el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario.

TABLE 2 OPTIMAL RANGE RECOMMENDATIONS FOR SERUM CONCENTRATIONS OF TOTAL CALCIUM, PHOSPHATE AND PARATHYROID HORMONE (PTH), ACCORDING TO CKD STAGES[5]

	CKD stages 3 to 5	CKD stage 5D	Normal range*
Phosphate (mg/dl)	Normal range	Lowering elevated P levels toward the normal range	2.7-4.5
Total calcium (mg/dl)	Normal range	Normal range	8.6-10.2
[Cad] (mEq/l)	NA	2.5 to 3.0	NA
PTH (pg/ml)	< Upper normal range (for range, see +)	2-9 x Upper normal range** (for range, see +)	10-65

Cad: Dialysate Ca concentration; NA: Not applicable; [5] Slightly modified from text of reference 85 by the authors; * Normal range can show variations according to measurement assay; + Stages 3-5 CKD patients should first be evaluated for hyperphosphatemia, hypocalcemia, and vitamin D deficiency. When serum PTH is progressively raising and/or is persistently outside the upper limit of normal for the assay used despite correction of modifiable factors, treatment with calcitriol or vitamin D analogs should be considered; ** In dialysis patients, calcimimetic treatment is an additional option.

4.3.2. Medición de la paratohormona

Desde el descubrimiento anatómico de la glándula paratiroides en 1825 hasta que Collip demostró que la administración de la hormona paratiroidea (PTH) prevenía la tetania y normalizaba el calcio plasmático, pasó un siglo. De manera mucho más rápida, en las dos últimas décadas se han ido conociendo mecanismos moleculares y añadiendo muchos factores que actúan coordinadamente en la glándula paratiroides para conseguir regular el calcio sérico. (Díez Pérez A, 2008)

La identificación y clonación de los receptores de la PTH, del calcio y de la vitamina D y el conocimiento de los desórdenes hereditarios relacionados, han permitido avanzar en el conocimiento de este complicado entramado. Se ha evidenciado

también que el fósforo tiene un papel protagonista en la regulación de la PTH pero aún se desconoce la existencia de receptores específicos en la glándula tiroides. (Jara A, 2010)

Sin embargo, aún se desconoce la existencia de receptores específicos para el mismo en la glándula paratiroides. Recientemente, los estudios en ratones knock-out nos ha permitido conocer las conexiones del factor de crecimiento fibroblástico (FGF 23) con el fósforo, la vitamina D y la PTH. Por último, existen evidencias recientes que apuntan a que fragmentos de la PTH pueden ejercer un papel antagónico de la molécula intacta, ejerciendo una función hipocalcemiante.

Existen, diversos péptidos paratiroideos circulantes, con diferente función e incluso que actúan a través de diferente receptor:

- La PTH intacta (PTH 1-84) está constituida por un péptido de 84 aminoácidos (AA), que se obtiene por proteólisis consecutiva de 2 péptidos más largos de 115 AA y 90 AA respectivamente.

- Los fragmentos carboxi-terminales son todos aquellos que conservan la porción C-terminal y les falta una serie de AA en la porción N-terminal. Se diferencian dos grupos:

    - Los más largos, N-truncados, han perdido una serie de AA en cualquier lugar del segmento comprendido entre los AA 1 a 34. Su existencia ha sido descubierta en los últimos años y se han denominado PTH no 1-84.

    - Existe otro grupo de fragmentos C-terminales: aquellos a los que les falta un segmento que va más allá del AA 34 y empiezan su N estructura en la posición 34, 37, 41 y 43. Estos fragmentos son los denominados clásicamente C-terminales. (Díez Pérez A, 2008)

- Otro fragmento recientemente descubierto se denomina amino PTH y tiene una secuencia de AA similar a la molécula intacta, pero presenta una fosforilización en el AA 176. Se desconoce su función. Recientemente se ha observado que existe en mayor proporción en pacientes con carcinoma paratiroideo y en

pacientes con hiperparatiroidismo primario y secundario severo. (D'Amour, 2006) (Aquiles Jara, 2010)

Debido a que los fragmentos C-terminales son biológicamente activos y actúan a través de un receptor diferente, algunos autores han propuesto el término de polihormona paratiroidea. (D'Amour P, 2006)

Estos péptidos paratiroideos tienen diferentes acciones y mecanismos de regulación y metabolismo:

- La PTH intacta o fragmento 1-84 es la responsable de las funciones clásicas sobre hueso y riñón y sobre la enzima vitamina D-1 alfa hidroxilasa, induciendo la síntesis de calcitriol. Todas estas acciones tienen un único objetivo: elevar el calcio plasmático.

- En la glándula paratiroidea, el receptor sensor del calcio (RSCa) está directamente implicado en el mecanismo responsable de modular la liberación de la hormona paratiroidea en función del nivel de calcio extracelular. Así, en situaciones de hipocalcemia, se estimula la síntesis y liberación de PTH. La hiperfosfatemia también es un potente estimulador de su síntesis y secreción. Por el contrario, el calcitriol a través de su receptor (VDR) tiene un efecto inhibidor. (Voigts A, 1983)

- Las acciones clásicas de la PTH 1-84 están mediadas por un receptor (PTHR1) común para la PTH y la proteína relacionada con la PTH (PTH rP), presente en muchos tejidos. Es necesaria para su activación la secuencia amino-terminal, constituida por los 34 primeros AA (estructura N-terminal). La interacción de la porción amino-terminal con el receptor PTHR1 activa la vía de la Proteinkinasa A y C en los tejidos diana. (Brown EM, Wisson RE, 2012)

En estudios experimentales se ha observado que los fragmentos denominados no-1-84, entre los que el fragmento 7-84 es el más abundante, tienen efectos biológicos antagónicos a los de la molécula intacta. En efecto, poseen efectos hipocalcemiantes, hiperfosfatémicos e hipofosfatúricos. Por otra parte, antagonizan el efecto hipercalcemiante de la PTH 1-34 y de la PTH 1-84. (Voigts A, 1983) (Divieti P, 2002)

Además, son inhibidores de la osteoclastogénesis inducida por la vitamina D. Todos los fragmentos de tipo carboxiterminal de la molécula de PTH se unen a un nuevo tipo de receptor de la hormona en las células óseas (CPTHR), distinto del receptor PTHR1 que necesita la zona aminoterminal 1-34 de la PTH intacta para su activación. (Nguyen-yamamoto, 2001) (Divieti P, 2002)

Los estudios in vivo, se han realizado en ratas paratiroidectomizadas. La administración de PTH 7-84, disminuye el calcio y fosfato sérico e inhibe la fosfaturia inducida por la PTH 1-84, sugiriendo que favorece la entrada de calcio y fosfato dentro del hueso. (Divieti P, 2002)

Se demostró que las ratas tiroparatiroidectomizadas se hacen hipercalcemicas cuando se les administra PTH 1-84 y el fragmento 1-34 y que la administración simultánea de PTH 7-84 bloquea este efecto e induce hipocalcemia. (Slatopolsky E, 2011)

Además, demostraron que la administración de PTH 7-84 se acompaña de una disminución del número de osteoclastos y osteoblastos y que la formación ósea inducida por PTH 1-84 es anulada cuando se administra simultáneamente PTH 7-84, por lo que parece que las diferencias provocadas en los niveles séricos de calcio se deben a un efecto directo sobre el hueso.

Los autores sugieren la interesante hipótesis de que el acumulo de estos fragmentos en la uremia sea responsable en parte de la resistencia esquelética a la PTH. Aún no se han identificado las acciones de los fragmentos carboxi-terminales (incluidos los no 1-84) en contextos fisiológicos y patológicos. Probablemente su efecto biológico tenga mayor relieve en la insuficiencia renal debido a que se alcanzan mayores niveles circulantes. (Slatopolsky E, 2011)

Experimentalmente se ha comprobado que en situaciones de hipocalcemia aguda se favorece la excreción de PTH 1-84 sobre la de fragmentos carboxi-terminales y la inducción de hipercalcemia aguda invierte la proporción. En situaciones de hipocalcemia crónica, cuanto más PTH se necesita para mantener el Ca (por ejemplo, en la enfermedad renal crónica con déficit de vitamina D), más PTH 1-84 es secretada a todos los valores de calcio y menos fragmentos carboxi-terminales.

Lo mismo ocurre en la situación inversa. Cuanto menos PTH se necesita (por ejemplo, en la hipercalcemia provocada por la vitamina D), se secreta menos proporción de PTH 1-84 y más fragmentos carboxiterminales. Por tanto, ya que los cambios en calcio sérico regulan el cociente de PTH 1-84/C- PTH, secretada en glándulas paratiroides, es lógico deducir que algún papel fisiológico debe tener los fragmentos carboxi-terminales. Los fragmentos carboxi-terminales ejercen su acción a través de un receptor diferente (CPTHR) del PTHR1 que aún no está bien definido ni clonado. Se ha demostrado que está presente en la membrana citoplasmática de las células renales de pollo, células de osteosarcoma de rata y osteocite-likecells de hueso de ratón. (Ureña P, 2006) (KDIGO, 2012)

Estas células, con ablación del PTH R1, se han usado para demostrar la afinidad de los fragmentos carboxi-terminales por este receptor. No existen hasta la fecha datos in vivo que demuestren la existencia del receptor. (Nguyen-Yamamoto L. 2001) (C. de La Piedra, 2008)

La regulación y metabolismo de los diferentes fragmentos condiciona sus niveles plasmáticos. En individuos sanos la cantidad de C-PTH circulante es muy superior (80%) a la de la molécula intacta (20%). Esta desproporción probablemente está justificada por la vida media más corta de esta última (5-8 minutos).

Los fragmentos carboxi-terminales se eliminan por vía renal y se acumulan cuando existe disminución del filtrado glomerular. Por ello, en la insuficiencia renal, se acumulan este tipo de fragmentos que se encuentran en una proporción del 95%. (Ureña P, 2006) (Kronenberg HM, 2012)

La glándula paratiroidea libera PTH 1-84 y fragmentos C-PTH en cantidades proporcionales al calcio sérico. En situación de hipocalcemia la proporción de PTH 1-84 secretada es mayor y por el contrario la hipocalcemia incrementa la cantidad de fragmentos C-PTH secretados.

Todos ellos, ejercen su efecto en el hueso interaccionando con sus receptores específicos (PTHR1 o CPTHR) o son eliminados por el riñón e hígado. En las células de Kupffer hepáticas, la PTH 1-84 es rápidamente degradada en una serie de fragmentos carboxi-terminales idénticos a los secretados por la paratiroides, que vuelven de nuevo a la circulación. (Marcus R, 2015)

Dado que la existencia de muchos de estos fragmentos de PTH era desconocida hasta fechas relativamente recientes, los ensayos existentes para la cuantificación de la PTH 1-84 presentaban y presentan valores cruzados con otros péptidos paratiroideos. Este hecho puede representar un problema clínico importante a la hora de evaluar la situación de niveles de esta hormona, de cara a establecer un tratamiento, especialmente en el caso de los pacientes con enfermedad renal crónica.

Las primeras determinaciones de los niveles de PTH en suero se realizaron por la técnica de radioinmunoanálisis (RIA) alrededor del año 1980. Se trataba de ensayos montados en los propios laboratorios donde se generaban los anticuerpos y se marcaba la hormona con I-125. (Marcus R, 2015)

En el ensayo se utilizaba un único anticuerpo anti-PTH que detectaba diferentes fragmentos de la hormona, dependiendo de la zona de la misma que reconociera.

Así, existían radioinmunoanálisis (RIAs) amino-terminales, medios o carboxi-terminales de PTH. Los carboxi-terminales eran los más utilizados, se valoraban todos los demás fragmentos de PTH circulantes, con lo cual se sobreestimaba ampliamente el verdadero valor de la PTH fisiológicamente activa (intacta), especialmente en los pacientes con insuficiencia renal, en que la proporción de fragmentos circulantes C-terminales era mucho mayor que en los sujetos con una función renal normal.

La situación para los laboratorios fue mejorando, porque comenzaron a existir kits comerciales para la determinación de PTH, con lo que no era necesario marcar la hormona ni fabricar los anticuerpos para realizar la determinación, aunque el problema de la sobrevaloración de niveles continuaba siendo el mismo. Estos ensayos se han denominado de primera generación.

Un salto cualitativo muy importante se dio en 1987, cuando el Nichols Institute Diagnostic Inc desarrolló un ensayo inmunorradiométrico (IRMA) para la detección de la PTH, el primero de los denominados análisis de PTH-intacta. (Nussbaum S, 1987)

El ensayo utilizaba dos anticuerpos: uno dirigido contra la zona amino-terminal, epítopo 1-34, y otro contra la carboxiterminal 39-84. Para ser cuantificado, un determinado fragmento tenía que unirse simultáneamente a ambos anticuerpos. Dado que en esas fechas se desconocía la existencia de los fragmentos de PTH denominados

no 1-84, descubiertos más recientemente, y del fragmento amino-PTH6, la creencia generalizada era que sólo se estaban valorando los niveles de la PTH 1-84 intacta y, por la tanto, de la fisiológicamente activa. (Kronenberg HM, 2012) (Jara A, 2010)

Teóricamente, el ensayo era tan perfecto, que a partir de diversos estudios realizados comparando histomorfometría con niveles de PTH por el IRMA de Nichols se elaboraron las guías de la NationalKidneyFoundation/Kidney-DialysisOutcomesQualityInitiative (NKF/K-DOQI) recomendando mantener los niveles de PTH de los pacientes con Osteodistrofia renal entre 150 y 300 ng/l. (KDIGO, 2012) (Cano F, 2006)

Diversas casas comerciales desarrollaron a lo largo del tiempo sus propios kits del tipo IRMA o electroquimioluminiscencia de la denominada PTH-intacta.

En general, todos utilizan anticuerpos dirigidos contra los mismos epítopos de la casa Nichols, salvo el ensayo de Roche denominado Elecsys, que utiliza anticuerpos contra las zonas 26-32 y 55-64 de la PTH, y que es el único que no detecta el fragmento de amino-PTH, aunque sí todos los no 1-84, al igual que los ensayos de este tipo de las demás casas comerciales. Estos ensayos se han denominado de 2ª generación.

A raíz del descubrimiento de los fragmentos de PTH no 1-84, la propia casa Nichols (desaparecida en la actualidad del mercado), y otras casas comerciales como Scantibodies, desarrollaron nuevos métodos con dos anticuerpos, en que se conservaba el dirigido contra la zona carboxiterminal clásico, pero el de la zona aminoterminal iba dirigido contra los 4 o 5 primeros aminoácidos de la molécula de PTH, con lo cual ya no se detectaban todos los fragmentos no 1-84.

Como es fácil deducir, el análisis de una muestra por un ensayo de tercera generación ofrece cifras mucho menores que si se realiza por un ensayo de 2ª generación, ya que no se están midiendo todos los fragmentos de tipo no 1-84.

Su determinación no se ha generalizado en la práctica clínica debido a que es un método técnicamente laborioso. Otra limitación para trasladarlo a la práctica clínica es que no existen estudios que correlacionen sus valores con la histopatología ósea en la enfermedad renal crónica, como ocurre con la PTH intacta. (Souberbielle J.C, 2006)

Por otro lado, el hecho de que los niveles de bio-PTH y PTH intacta se correlacionen muy estrechamente ha favorecido el que no se imponga este método. Algunos autores propusieron que la ratio PTH 1-84/PTH entera podría ser de utilidad en el diagnóstico diferencial del bajo y alto recambio óseo, pero los estudios realizados en series cortas de pacientes, no han cumplido las expectativas. (Cantor T. 2006) (Cano F, 2006) (Barovero M, 2012)

De este modo, si la cuantificación de bio-PTH o PTH entera es actualmente inviable en la rutina clínica, debemos ser conscientes de que la concentración de PTH que nos proporciona el laboratorio se ha cuantificado mediante un ensayo de segunda generación y por tanto corresponde a la suma de PTH 1-84 y PTH no 1-84 (en algunos casos también de amino-PTH, aunque es minoritaria), péptidos paratiroideos que presentan efectos antagónicos.

Con el problema de la sobrevaloración de la verdadera PTH 1-84, existe otro problema añadido que complica aún más la utilización de los resultados de estos ensayos por los clínicos: la falta de homogeneidad de los distintos fabricantes a la hora de calibrar sus determinaciones. Al no utilizar los mismos estándares de PTH, los resultados numéricos de una misma muestra realizada por diferentes técnicas pueden variar de modo muy significativo.

Con lo que el intervalo 150-300 pg/ml de las guías K/DOQI, deja de ser válido. Y así lo han constatado JC Souberbielle, en un estupendo trabajo publicado en 2006. Esta variabilidad inter-método provoca que, dependiendo del método utilizado, exista un porcentaje diferente de pacientes que requieran tratamiento farmacológico o incluso paratiroidectomía, si se asume que los valores de nuestro laboratorio se corresponden con los utilizados en las guías K/DOQI. (Souberbielle J.C, 2006)

Este error metodológico comporta toma de decisiones clínicas inadecuadas, lo que conlleva repercusiones en salud y debido a los desmesurados precios de los fármacos utilizados en el tratamiento del hiperparatiroidismo, también un considerable impacto económico. (Foley R.N, 2005) (Slatopolsky E, 2011)

4.3.3. Alteración de la relación PTH-calcio en Insuficiencia renal

Estudios realizados in vitro y en pacientes urémicos han mostrado que en el hiperparatiroidismo secundario severo se necesitan niveles de calcio más altos de lo normal para inhibir la secreción de PTH. Esto ocurre porque en el hiperparatiroidismo secundario la curva sigmoidal que relaciona la secreción de PTH y la concentración de calcio extracelular está desviada hacia la derecha. (Rodríguez M, 1995) (Jara A, 2010)

El set point de la curva PTH-calcio es el nivel de calcio sérico necesario para disminuir a un 50% la máxima secreción de PTH. Este valor es representativo de la relación PTH-calcio y clásicamente se ha considerado que está aumentado en el hiperparatiroidismo secundario. (Rodríguez M, 1995)

Delmez demostró que en enfermos urémicos el tratamiento con calcitriol, además de disminuirlos niveles de PTH, producía una disminución del set point. Estos datos sugirieron que el calcitriol aumentaba la sensibilidad de la célula paratiroidea al calcio y, por tanto, en la insuficiencia renal la disminución de los niveles de calcitriol podría ser un actor responsable del aumento del set point. (Slatopolsky E. and Delmez J.A, 1996)

Sin embargo, en estudios en animales con función renal normal y con deficiencia de calcitriol se observa que se produce un aumento de los niveles de PTH, pero no se observa un aumento del set point; parece ser que una deficiencia de calcitriol aislada no causa un aumento del set point. (Rodríguez M, 1995)

Finalmente, en un estudio de J. Ramírez se comparó la curva PTH-calcio de pacientes en diálisis con la de voluntarios normales; los resultados demostraron que el «set point» de la curva PTH-calcio en enfermos urémicos con hiperparatiroidismo encontrándose que no estaba significativamente aumentado en comparación con la de los voluntarios normales. (Cano F, 2006)

Es evidente que en la actualidad no existe uniformidad entre los autores con respecto al aumento del set point en hiperparatiroidismo secundario. (Cotera A, 2005)

Block mostro que los pacientes con mayor riesgo relativo de muerte eran los pacientes con PTH menor de 150 pg/ml y se apreciaba también una disminución de la mortalidad con niveles > 300 pg/ml. Los niveles bajos de PTH se han relacionado en

otros estudios no sólo con hipercalcemia por disminución de la capacidad tampón del hueso, sino también con un aumento de morbi-mortalidad en pacientes en diálisis. (Block G.A. 2004) (KDIGO, 2012) (López A, 2014)

Del mismo modo se ha descrito la presencia de una relación mortalidad-PTH en forma de J o U, con mortalidad creciente en ambos extremos. (Avram M.M. 2001)

Sin embargo, en el análisis multivariante, sólo se observa un incremento de mortalidad con niveles de PTH superiores a 600 pg/ml y especialmente > 900 pg/ml tras ajuste por múltiples parámetros (y sin aumento de mortalidad para niveles de PTH < 150).

Esta gran diferencia en la interpretación de resultados estadísticos se explica por encontrarse los niveles de PTH mayores entre los pacientes jóvenes, mujeres y no diabéticos. (Block G.A. 2004) (López A, 2014)

4.3.4. Hipocalcemia en Insuficiencia renal

La hipocalcemia se define como la disminución de las concentraciones de calcio total por debajo de la cifra de referencia, que habitualmente es de 8.5 mg/ dl o menor de 0.82mmol/L. Antes de diagnosticar hipocalcemia debemos asegurarnos de la existencia de cifras normales de albúmina, ya que el descenso de 1 gr/ dl de albúmina se acompaña de un descenso de 0,8 mg/ dl de calcio y tener en cuenta los valores de referencia del laboratorio.

Para evitar dudas podemos recurrir a las cifras de calcio iónico, que se consideran de hipocalcemia cuando son inferiores a 4,6 mg/dl.

Las causas de la hipocalcemia en la insuficiencia renal son:

1. Disminución de la absorción intestinal de calcio debido al déficit de calcitriol;

2. Resistencia del hueso a la acción calcémica de la pth, y

3. Precipitación del calcio por un efecto quelante del fósforo cuando los niveles de fósforo son excesivamente elevados. (Adlet a. 2005)

La hipocalcemia se observa en insuficiencia renal avanzada; sin embargo, en estadios incipientes de la insuficiencia renal se mantiene normocalcemia por que la acumulación de fósforo es moderada y, sobretodo, porque ya existe una PTH moderadamente elevada que ejerce una acción calcémica evitando que la concentración de calcio descienda por debajo de lo normal. (Rodríguez M. 1995)

Las manifestaciones clínicas de la hipocalcemia aguda, consisten en parestesias, espasmo carpopedal, signo de Chvostek que se puede detectar percutiendo el nervio facial, signo de Trousseau consistente en mantener el manguito del esfigmomanómetro por encima de la tensión arterial sistólica, durante tres minutos, apareciendo espasmo carpiano, tetania, convulsiones, edema de papila. (López-Hilker S, 1995) (Young E.W, 2004)

Las manifestaciones cardiovasculares son las manifestaciones clínicas más comunes de la hipocalcemia en pacientes críticos, incluyendo (hipotensión arterial, bradicardia, arritmias, fallo cardiaco, parada cardiorespiratoria, QT y T prolongado. Los neuromusculares incluyen: espasmo muscular, laringoespasmo, hiperreflexia, tetania y parestesias. En casos graves, espasmos de los músculos respiratorios o de la glotis con aparición de insuficiencia respiratoria. (Rodríguez M, 1995)

4.3.5. Retención de fósforo en la Insuficiencia renal

Si la ingesta de fósforo se mantiene, la disminución del filtrado glomerular da lugar a una acumulación de fósforo. La retención de fósforo es uno de los factores etiopatogénicos claves del hiperparatiroidismo secundario. (Rodríguez M, 1995)

Estudios realizados en perros urémicos demostraron que una restricción de la ingesta de fósforo proporciona la disminución del filtrado glomerular, evitaba el aumento de PTH. (Slatopolsky E, 2011)

Basándose en estos datos, se generó la hipótesis trade off: Cuando el filtrado glomerular desciende se acumula fósforo, que por un efecto quelante produce hipocalcemia, que a su vez estimula la secreción de PTH. El aumento de PTH favorece la fosfaturia, que ayuda a la restauración de los niveles normales de fósforo, de tal forma que, normalizado el fósforo, se restauraría la normocalcemia. (Rodríguez M, 1995)

Así, la normofosfatemia y la normocalcemia se mantendrían a expensas de niveles elevados de PTH. Con la progresión de la insuficiencia renal se acumularía más fósforo y, por lo tanto, se necesitarían niveles de PTH cada vez más elevados para mantener la calcemia normal. (Rodríguez M, 1995)

Toda esta hipótesis se basa en que el aumento de fósforo sérico disminuye directamente la concentración del calcio, sin embargo, como ya se ha dicho anteriormente, en los estadios iniciales de la insuficiencia renal los niveles de fósforo son normales y aun así existen niveles elevados de PTH. (Rodríguez M, 1995)

No existe duda sobre la importancia de fósforo en la génesis y mantenimiento del hiperparatiroidismo en la insuficiencia renal, sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos son algo más complejos que los propuestos en la hipótesis trade off; cuando se propuso esta hipótesis no se conocían con suficiente precisión los efectos del fósforo sobre el calcitriol ni sobre el efecto inhibitorio directo del calcitriol sobre la producción de PTH. (Rodríguez M, 1995)

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

1. Disminuye la producción de calcitriol;
2. Favorece la hipocalcemia, y
3. 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) 2D3 (calcitriol) en el riñón. (Fukumoto S, 2014)

En la insuficiencia renal terminal existen muy pocas células renales funcionales y, por lo tanto, variaciones del fósforo sérico no tienen la capacidad de regularla 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 desciende la producción de calcitriol. (Rodríguez M, 1995)

Hay que tener presente que el exceso de fósforo favorece el hiperparatiroidismo secundario 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. (Rodríguez M, 1995)

Estudios en humanos y en animales de experimentación han demostrado que la acumulación de fósforo disminuye directamente la respuesta del hueso a la acción calcémica de la PTH. No obstante, en animales con insuficiencia renal, la normalización del fósforo y del calcitriol mejora sólo parcialmente (aproximadamente en un 50 %) la respuesta calcémica; de ello se deduce que en la uremia hay otros factores adicionales que interfieren con la respuesta calcémica a la PTH. (Berdud I, 1996)

En animales con enfermedad renal crónica, la desaparición de PTH circulante después de paratiroidectomía normaliza la respuesta calcémica a la infusión de PTH, exógena. (Rodríguez M, 1995)

Parece ser que, debido a los niveles altos de PTH existe una desensibilización (Down Regulation) de las células del hueso a la PTH. Niveles de PTH persistentemente elevados podrían mantener los receptores celulares ocupados con una activación celular persistente, de forma que, aunque incrementasen los niveles de PTH, no habría posibilidad de una respuesta adicional. (Rodríguez M,1995)

Para que se produzca el fenómeno de DownRegulation es necesario que existan niveles elevados de PTH; por lo tanto, es posible que el fenómeno Down Regulation no sea un factor patógeno que inicia el hiperparatiroidismo secundario, sino que es responsable de perpetuar y agravar el hiperparatiroidismo ya establecido. (Rodríguez M, 1995)

En ratas urémicas, una restricción moderada del fósforo en la dieta hace desaparecer la hipocalcemia y la hiperfosfatemia y aumenta los niveles de calcitriol; la respuesta calcémica mejora, pero no se normaliza, y los niveles de PTH, aunque descienden marcadamente, no llegan a ser normales. La uremia perse podría ser responsable de una disminución de la respuesta calcémica a la PTH desde fases iniciales de la insuficiencia renal. (Rodríguez M, 1995) (Bover J, 2005)

De acuerdo con varios trabajos publicados, parece ser que el aumento de fósforo estimula directamente la producción/secreción de PTH; en perros con insuficiencia renal, después de manipulaciones en el contenido de calcio y fósforo en la dieta, se consiguió producir hiperparatiroidismo a pesar de mantenerse concentraciones normales de calcitriol y calcio; los niveles elevados de PTH sólo se pudieron atribuir a la presencia de hiperfosfatemia.

Estos resultados sugieren que el fósforo podría afectar directamente la secreción o producción de PTH por algún mecanismo intracelular aún no definido. (Rodríguez M, 1995)

4.3.6. Deficiencia de calcitriol en Insuficiencia renal

El calcitriol es el más activo de los metabolitos de la vitamina D; se produce casi exclusivamente en el riñón bajo la acción de la enzima 1-alfa hidroxilasa. Una disminución de la masa renal da lugar a un descenso de la producción de calcitriol; conforme la insuficiencia renal avanza, los niveles de calcitriol descienden progresivamente; cuando el enfermo llega a tener una insuficiencia renal terminal, los niveles de calcitriol son muy bajos. (Rodríguez M, 1995)

Un déficit de calcitriol contribuye al desarrollo del hiperparatiroidismo secundario a través de varios mecanismos independientes:

1. Aumenta mRNA PTH.
2. Favorece hipocalcemia:
    a. Disminución de la absorción de calcio.
    b. Produce resistencia a la acción calcémica de la PTH.
3. Incrementa el «set point».
4. Disminución de los receptores de calcitriol en la uremia (Rozas V, 2011)

Aunque algunos autores sugieren que el déficit de calcitriol es responsable del aumento del set point observado en el hiperparatiroidismo secundario, los resultados

obtenidos por otros autores en animales no urémicos con deficiencia de calcitriol no han confirmado un efecto directo del calcitriol sobre el set point de la curva PTH-calcio. (Slatopolsky E, Delmez J.A, 1996) (Jara A, 2010)

Estudios in vitro han demostrado que existen receptores de calcitriol en las células paratiroideas y que el calcitriol disminuye la producción de mRNA PTH. En insuficiencia renal, los niveles bajos de calcitriol dan lugar al aumento de la producción de PTH, por lo tanto, la deficiencia de calcitriol puede producir hiperparatiroidismo sin necesidad de que exista hipocalcemia. (López-Hilker S,1995)

Una prueba palpable de la importancia del calcitriol en la generación del hiperparatiroidismo es el hecho de que la administración de calcitriol a enfermos con hiperparatiroidismo secundario reduce los niveles de PTH. (Valencia D, 2007) (KDIGO, 2013)

El papel preponderante del déficit de calcitriol en el desarrollo del hiperparatiroidismo en los estadios iniciales de la insuficiencia renal ha estado sujeto a debate porque, en enfermos con un filtrado glomerular moderadamente descendido (40-60 ml/min), los niveles de calcitriol no siempre están bajos. (Slatopolsky E, Delmez J.A, 1996)

Considerando que la producción de calcitriol está estimulada por los niveles altos de PTH e inhibida por el acumulo de fósforo. Se podría pensar que las diferencias de niveles de calcitriol observadas en distintos pacientes con insuficiencia renal son debidas no sólo al grado de disminución de la masa renal, sino también a diferencias en los niveles de PTH y a variabilidad en la ingesta de fósforo. (Rodríguez M, 1995)

Queda aún por aclarar en qué proporción la PTH es capaz de estimular y el fósforo inhibir la producción de calcitriol en la insuficiencia renal moderada. En enfermos con insuficiencia renal moderada, una infusión de PTH produce un aumento significativo de los niveles de calcitriol; sin embargo, este aumento del calcitriol es menor que el observado en individuos con función renal normal. (Martin Malo A, Rodríguez M, 1996)

Otros autores han demostrado que, aunque en la insuficiencia renal moderada el calcitriol tiende a estar levemente descendido, para un grado determinado de

insuficiencia renal, los niveles de calcitriol se correlacionan positivamente con los de PTH. (Torregrosa V, Lorenzo V, 2010)

Por lo tanto, en la insuficiencia renal moderada existe aún un número suficiente de células funcionales que tienen la capacidad de producir calcitriol y responder al estímulo de la PTH, aunque esta respuesta sea menor que en situaciones de función renal normal. (Rodríguez M, 1995)

La restricción de la ingesta de fósforo en enfermos con insuficiencia renal moderada produce un aumento del calcitriol y una mejora de la respuesta calcémica a la PTH. (Torregrosa V, Lorenzo V, 2010)

Con la restricción de fósforo en la dieta, la PTH desciende en parte porque aumenta el calcitriol, el cual disminuye el RNAm PTH; además, al mejorar la respuesta calcémica a la PTH, ya no se necesitan niveles tan altos de PTH para mantener la normocalcemia. (Rodríguez M, 1995)

Durante los últimos años se han publicado estudios que demuestran que en la uremia existe una alteración en el número de receptores celulares de calcitriol; si ello es así, en la uremia se necesitarían niveles más elevados de calcitriol para conseguir el mismo efecto que en no urémicos. Sin embargo, estos hallazgos no han sido confirmados por otros autores y es en la actualidad un tema de controversia. (Rodríguez M, 1995)

Lo que sí se ha demostrado es que, en situaciones de hiperparatiroidismo severo con hiperplasia nodular de la glándula paratiroides, la densidad de receptores para calcitriol está disminuida en comparación con la hiperplasia difusa de la glándula paratiroides. (Min Lee S, 2014)

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

5. MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de investigación

Observacional, descriptivo, prospectivo, transversal

Lugar

Unidad de Hemodiálisis del Hospital Isidro Ayora de Loja

Periodo

1 de marzo a 31 de agosto del 2016

Fuente de financiación

El 100% por el autor

Recursos humanos

- Autor.
- Personal del servicio de hemodiálisis
- Director de tesis.

Recursos físicos

RUBRO	CANTIDAD	COSTO UNITARIO	COSTO TOTAL
1. Computador portátil	1	1500,00	1500,00
2. Operativos			
Internet	10	0,50	5,00
Anillado	5	2,00	10,00
Encuadernado	3	5,00	15,00
Gastos varios	1	50,00	50,00
3. Personal			
Estadígrafo	1	300,00	300,00
4. Imprevistos	10%	200,00	200,00
		TOTAL	2080,00

Universo y Muestra

Se realizó el estudio en 84 pacientes, los cuales se encuentran formado parte del programa de hemodiálisis, de la unidad de hemodiálisis del Hospital Isidro Ayora de Loja, por diagnóstico de enfermedad renal crónica. La población de estudio cumplió con los siguientes criterios de selección:

- Criterios de inclusión
    - Pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento con hemodiálisis
    - Periodo de hemodiálisis Marzo-Agosto del 2016.
    - Información de bioquímica sanguínea: Ca, P, PTH; que se encuentre en los resultados de laboratorio del expediente clínico del paciente.
- Criterios de exclusión
    - Pacientes que no tengan su historia clínica completa
    - Pacientes que no acepten ser parte del estudio, de acuerdo al consentimiento informado.

Definición operacional de términos

- Hiperparatiroidismo secundario: Aumento de los niveles de paratohormona con hipocalcemia en pacientes con enfermedad renal crónica y un valor del producto Ca x P superior a 55.
- Hipocalcemia: Valores de calcio sérico menores a 8.5 mg/dl, o menor de 0.82mmol/L
- Hipercalcemia: Valores de calcio sérico mayores a 10.2 mg/dl, o mayor de 1.5mmol/L
- Hipofosfatemia: valor de fósforo menor a 2.5 mg/dl, o menor de 0.87 mmol/L
- Hiperfosfatemia: valor de fósforo mayor a 4.5 mg/dl, o mayor de 1.45 mmol/L
- Aumento de la Fosfatasa alcalina: valor de fosfatasa alcalina sérica superior a 40U/L
- Aumento de la hormona paratohormona: mayor de 300pg/ml. de PTHi
- Baja Prevalencia de casos de Hiperparatiroidismo secundario: Número de casos probables de Hiperparatiroidismo secundario menor a 50%.

- Alta Prevalencia de casos de Hiperparatiroidismo secundario: Número de casos probables de Hiperparatiroidismo secundario mayor a 50%.

Instrumentos y técnicas de recolección de datos

- Formulario de recolección de información (anexo 1).
- Consentimiento informado (anexo 2)
- Expediente clínico.
- Informes de laboratorio.

Método de recolección de información

Los estudios que se realizaron durante el periodo Marzo-Agosto del 2016 (considerando el protocolo de seguimiento que tiene implementado la unidad de hemodiálisis) incluyeron valoraciones clínicas: características de filiación (edad y genero); además, control bioquímico de los informes de laboratorio: calcio, fosforo, fosfatasa alcalina y determinaciones séricas de PTH.

Método y modelo para el Análisis de datos

Para la descripción de la información del estudio se emplearon frecuencias simples y acumuladas, porcentajes y estadígrafos y se consideraron para la media un Intervalo de confianza del 95%, mediante la hoja de cálculo de Excel y el programa estadístico IBM SPSS. Los resultados serán presentados en gráficos y tablas según las características de la información.

6. RESULTADOS

A todos los pacientes atendidos en la unidad de hemodiálisis del Hospital Regional Isidro Ayora de Loja se procedió a realizar exámenes bioquímicos para detectar los niveles séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y paratohormona. Los datos se compilaron en la hoja de recolección de información diseñada para el estudio con el propósito de realizar posteriormente su tabulación, presentación análisis e interpretación.

Tabla Nro. 1

Prevalencia de hiperparatiroidismo secundario entre pacientes que se realizan hemodiálisis en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Regional Isidro Ayora de Loja

Hiperparatiroidismo Secundario	Frecuencia	Porcentaje
Sí	6	7
No	78	93
Total	84	100

Fuente: Archivos de la unidad de hemodiálisis HIAL
Elaboración: Michael Stalin Cueva Gaona

Análisis e interpretación

La prevalencia de hiperparatiroidismo secundario a ERC en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Regional Isidro Ayora de Loja fue del 7 %. (Grafico Nro.1 en anexo 3)

Tabla Nro. 2

Distribución por edad de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario a ERC en pacientes en hemodiálisis en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Regional Isidro Ayora de Loja

Edad (Años)	Frecuencia	Porcentaje
20-29	1	16,7
30-39	0	0,0
40-49	0	0,0
50-59	2	33,3
60-69	3	50,0
Total	6	100,0

Fuente: Archivos de la unidad de hemodiálisis HIAL
Elaboración: Michael Stalin Cueva Gaona

Análisis e interpretación

El 50% de los pacientes tenían entre 60 a 69 años de edad. El 33,3% de los pacientes tenían entre 50 a 59 años de edad y el 16,7% de los pacientes tenían entre 20 a 29 años de edad. La edad promedio fue de 53 años de edad. (Grafico Nro.2 en anexo 3)

Tabla Nro. 3

Distribución por género de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario a ERC en pacientes en hemodiálisis en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Regional Isidro Ayora de Loja

Género	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	5	83,3
Femenino	1	16,7
Total	6	100

Fuente: Archivos de la unidad de hemodiálisis HIAL
Elaboración: Michael Stalin Cueva Gaona

Análisis e interpretación

El género masculino fue frecuentemente afectado por el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario a ERC en hemodiálisis con el 83,3% de los casos. La relación hombre mujer fue de 5:1. (Grafico Nro.3 en anexo 3)

Tabla Nro. 4

Distribución de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario a ERC sometidos a hemodiálisis en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Regional Isidro Ayora de Loja de acuerdo con los niveles de Ca, P y PTH

	Ca			**P**			**PTHi**		
Valores esperados de las guías K/DOQI y K/DIGO	<8.4	8.4-9.5	>9.5	<3.5	3.5-5.5	>5.5	<150	150-300	>300
Frecuencia	5	1	0	0	0	6	0	1	5
Porcentaje	83,3	16,7	0	0	0	100	0	83,3	16,7

Fuente: Archivos de la unidad de hemodiálisis HIAL
Elaboración: Michael Stalin Cueva Gaona

Análisis e interpretación

Todos los pacientes (100%) que se encontraban realizándose hemodiálisis por ERC, presentaron además del hiperparatiroidismo secundario hiperfosfatemia, hipocalcemia y elevación de los niveles de PTHi. (Grafico Nro.4 en anexo 3)

Tabla Nro. 5

Tiempo de hemodiálisis hasta la aparición de hiperparatiroidismo en pacientes con ERC en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Regional Isidro Ayora de Loja

Meses	Frecuencia	Porcentaje
30-39	3	50,0
40-49	1	16,7
50-59	1	16,7
60-69	1	16,7
Total	6	100,0

Fuente: Archivos de la unidad de hemodiálisis HIAL

Elaboración: Michael Stalin Cueva Gaona

Análisis e interpretación

El 50% de los pacientes que desarrollaron hiperparatiroidismo por enfermedad renal crónica tenía entre 30 a 39 meses de haber iniciado el programa de hemodiálisis; mientras 16,7% tenían entre 40 a 69 meses de haber iniciado el programa de hemodiálisis. (Grafico Nro.5 en anexo 3)

7. DISCUSIÓN

La actual investigación muestra una prevalencia del 7% en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Regional Isidro Ayora de Loja. Este resultado refleja una gran variación con lo expresado por el estudio efectuado por Cusumano y colaboradores en Buenos Aires Argentina, el que informa una prevalencia de hiperparatiroidismo secundario del 86%. En cambio, una investigación de González y colaboradores efectuada en Madrid señala una proporción del 29%. Estas variaciones según la NationalKidneyFoundation en Estados Unidos, puede reflejar la calidad del tratamiento. (KDIGO, 2012)

En relación a la información presentada actualmente se podría inferir que unidades con un control más estricto tendrían cifras más bajas mientras que en aquellas en los que este control de los casos es más juicioso, podrían ser menores. En otras palabras, las cifras reducidas en este estudio podrían significar un manejo y control adecuado.

Es importante considerar que, si bien este razonamiento podría explicar de manera importante las variaciones de las cifras, es también necesario considerar que esta proporción podría sufrir modificaciones importantes si se considera el cut of sérico de paratohormona y los valores del producto del fosforo por el calcio.

Al respecto Bover en una revisión sobre el manejo del hiperparatiroidismo en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis compara las recomendaciones establecidos por las guías K/DOQI en 2003 (300 pg/dl) y los niveles que se habían propuesto en el 2000 por las Guías Europeas haciendo notar grandes diferencias. (Walter G, 2013)

En la investigación actual se optó por utilizar las recomendaciones de la NationalKidneyFoundation que son por ahora las más actuales y que han apoyado nuevos niveles séricos de varias sustancias de paratohormona en función de estudios de la evolución de los pacientes en hemodiálisis.

Con respecto a los otros hallazgos como la edad promedio de pacientes con hiperparatiroidismo secundario a hemodiálisis, nuestro estudio actual muestra que la edad promedio esta entre los 60 y 69 años de edad; lo cual no concuerda con lo

informado en el estudio de Lacueva y colaboradores en España efectuado en 22 pacientes, en donde la edad promedio fue de 58 años.

Esto tendría que ver con que los pacientes que desarrollan hiperparatiroidismo en el estudio actual son muy pocos y generalmente corresponden a pacientes con pocos meses en un programa de hemodiálisis, pero que, al ser detectados de forma temprana, no llegan a mantener este trastorno en edades más avanzadas.

En la actual investigación se puede observar más hombres que mujeres (83,3% vs 16,7%) con el trastorno, esto tienen relación con que generalmente son más los pacientes de género masculino que presentan enfermedad renal crónica y por lo tanto son los que están más expuestos a desarrollar el trastorno de hiperparatiroidismo.

Sin embargo, estudios como el de Martínez S, realizado entre mayo y julio de 1998 en Guatemala, mostró que la mayor parte de los casos fueron de género femenino (54.2% vs 45.8%).

El tiempo promedio de realización de hemodiálisis en nuestro actual estudio esta entre los 30 a 39 meses. Mientras que en el estudio de Lacueva y colaboradores fue de 92 meses, en el estudio de Yajima y colaboradores en Japón fue de 84 meses lo que fue superior al del trabajo elaborado.

Sin bien se ha manifestado que el tiempo de hemodiálisis es un factor importante ya que Plata señala que con el tiempo se produce un fallo de los mecanismos homeostáticos normales en el que tienen que ver la retención de fosfato, el calcio y la reducción de la vitamina D, en el trabajo puede notarse que la mayoría de los afectados fueron pacientes con pocos meses de haber iniciado el programa y que conforme cumplen más años, va disminuyendo la incidencia, posiblemente por apego a los regímenes de control.

8. CONCLUSIONES

En relación a los resultados presentados pueden concluirse los siguientes puntos:

- El hiperparatiroidismo secundario tuvo una prevalencia del 7%.

- El grupo de edad con el mayor número de pacientes fue el de 60 a 69 años.

- El género más afectado fue el masculino.

- La mayoría de pacientes con hiperparatiroidismo secundario tienen entre 30 a 39 meses de haber iniciado el procedimiento; además, habían desarrollado enfermedad renal entre 5 a 6 años antes.

9. RECOMENDACIONES

Con las conclusiones expresadas se presentan las siguientes recomendaciones:

- A las salas de hemodiálisis, se sugiere continuar con la realización de controles estrictos de PTHi en pacientes con enfermedad renal crónica para permitir la detección oportuna de su elevación.

- A los pacientes que se encuentren en el programa de diálisis, se les debe insistir en la educación del régimen protocolizado de manejo nutricional (dieta baja en fósforo) para obtener una mejor evolución de su patología.

- A los familiares, es necesario informarles de manera continua los diversos tratamientos médicos que ese están aplicando al paciente; y así, puedan tener una mejor comprensión de su estado y posibles complicaciones.

- A la Universidad Nacional de Loja, se propone, que este estudio se lo realice en todas salas de hemodiálisis de la ciudad de Loja, para obtener resultados específicos de nuestro ámbito.

10. BIBLIOGRAFÍA

Molina S. 2010. Características epidemiológicas de los pacientes sometidos a hemodiálisis crónica en la provincia del Guayas. Período 2007-2009. Tesis. Universidad de Guayaquil.

KDIGO. 2013. Clinical practice guideline for thediagnosis. NEPHROLOGY, Kidney international SOCIETY OF. s.l.: ISSUE 1, Vol. 3. 113: S3-S130.

Li S. et al. 2010. Trends in Parathyroidectomy rates in US hemodialysis Patients from 1992 a 2007. Am J Kidney Dis. Dic 24 (Epub ahead of print).

Drechsler C. et al. 2010.Changes in parathyroid hormone, body mass index and the association with mortality in dialysis patients. Nephrol Dial transplant 14 (Epub ahead of print).

González A. et al. 2005. Manifestaciones dérmicas en hemodiálisis. Cuidado de enfermería ¿Un nuevo enfoque? Revsoc Esp Enferm Nefrol 8: 75-78.

Cusumano A et al. 2000. Sobrevida prolongada en hemodiálisis: cómo vivir más alla de la primera década. Revnefrol diálisis transpl 50:5-14.

Kronenberg HM, Schlomo M, Polansky KS, Larsen PR. 2012. Hormones and disorders of mineral metabolism. [aut. libro] Williams. Williams Textbook of Endocrinology edc 12th. s.l.: SAUNDERS.

Wysolmerski JJ, Insogna KL. 2008. Endocrinology, Williams textbook. The parathyroid gland hypercalemia, y hypocalcemia. s.l.: el silver, Vol. 11th. 1.

KDIGO. 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Bertram L Kasiske, MD KDIGO Co-Chair. s.l.: COPE, Vol. 3.

Elsevier. 2012. Estado actual de la implementación de las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular en los laboratorios españoles. Nefrología, Revista Nefrología. Órgano Oficial de la Sociedad Española de. 4, Madrid, Vol. 32. 508-16.

Víctor Sacoto, Esteban Lucero, Franklin Mora Bravo, Fray Martínez. 2014. RevMed HJCA; 6(1): 31-34. doi:10.14410/2014.6.1.005. Hospital José Carrasco Arteaga. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Cuenca-Ecuador.

Barovero M, Mereshian P, Geres A, Fernandez S. 2012. Estudio de la función renal en pacientes con HPT subclínico. Córdova ARGENTINA: s.n., Vol. 49. Revista de Endocrinologia y Metabolismo.

Barcenilla F, Rello J. 2000. Soporte renal en: Rello J, Alonso S ABC de Medicina Intensiva. Edikamed. Barcelona.

Harrison. 2013. Principios de Medicina Interna, 18º Edicion: Capitulos 280, 281 y 353.

D'. Amour P, et al. 2006. Amino-terminal form of parathyroid hormone (PTH) with immunologic similarities to PTH (1-84) is overproduced in primary and secondary hyperparathyroidism: BOARD, Vol. 28.

López-Hilker S, et al Jordi Bover, Mariano Rodriguez, Pedro Trinidad, Aquiles Jara. 1995. Hypocalcemia may not be essential for the develop ment of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Los Angeles, California: s.n., Vol. 45.

Díez Pérez A. Barcelona: S Serrano, J Aubia y ML Mariñoso. 2008. Hiperparatiroidismo primario. En: Patología ósea metabólica. 52

Dr. Aquiles Jara. s.l., 2010. Alteraciones Del Metabolismo Óseo. C.: Departamento de Nefrología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Vol. 20.

Anne Voigts, Arnold J Felsenfeld, Dennis Andress1 and Francisco Llach. 1983. Kidney International Parathyroid hormone and bone histology: Response to hypocalcemia in osteitis fibrosa. Oklahoma City: s.n., Vol. 25.

Brown EM. Wisson RE. Et al. 2012. Abnormal regulation of parathyroid hormone in secondary hiperparathyiroidis due to renal failure. J C Endocrinol Metab; 54: 172-179.

P. Divieti, M. R. John, H. Ju Ppner, And F. R. Bringhurst. 2002. Human PTH-(7-84) Inhibits Bone Resorption in Vitro Via. BOSTON: s.n.

Nguyen-Yamamoto L, et al. 2001. Synthetic carboxyl- terminal fragments of PTH decrease ionized calcium concentration in rats by acting on a receptor different from the PTH/PTHrP receptor. Endocrinology 142: 136-139.

Eduardo Slatopolsky, Jane Finch, Patricia Clay, Daniel Martin, Gregorio Sicard. 2011. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. California: International Journal of Endocrinology. Vol. 77.

Ureña P. 2006. The need for reliable serum parathyroid hormone measurements. Kidney Int 70: 240-243.

C. de La Piedra, E. Fernández, M.ª L. González Casaus y E. González Parra. 2008. Diferencias en la función de los péptidos paratiroideos. Madrid: C. de La Piedra y cols, 123-128.

Robert Marcus, Michael A Levine, Claudio Marcocci. 2015. The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts. Oxford: Elsevier, ISBN: 978-0-12-397166-1.

Nussbaum S, et al. 1987. Highly sensitive two-site inmunorradiométrico assay of parathyroid, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. Barcelona: ClinChem, 33: 1364-1367.

Francisco Cano Sch., Aquiles Jara C. 2006, La Osteodistrofia Renal y la Paratohormona supresora de la remodelación ósea., Santiago: s.n.Vol. 77. ISSN 0370-4106.

Souberbielle JC, et al. 2006. Inter-mehod variability in PTH measurement: implication in the care of CKD patients. Kidney Int 70: 345-350.

Cantor T, et al. 2006. Lack of comparability of intact parathyroid hormone measurements among comercial assays for end-stage renal disease patients: implication for treatment decisions. ClinChem; 52: 1771-1776.

Foley RN, et al. 2005. The fall and rise of parathyroidectomy in US hemodialysis patients, 1992 to 2002. J Am SocNephrol; 210218.

M. Rodríguez, M D. Córdova. 1995. Factores que afectan a la secreción de PTH. SCIELO, Vol. XV.

E. Slatopolsky and J. A. Delmez. 1996. European. 11. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Renal. Missouri, USA: s.n. Vol. 3.

Dr. Alejandro Cotera, Dra. Angela Delucci. 2005. MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Insuficiencia Renal Cronica Terminal. 1st Ed. Santiago: CHILE: ISBN.

Block GA, et al. 2004. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am SocNephrol 15: 2208- 2218.

López, Aleyda Martínez. 2014. Prevalencia del Hiperparatiroidismo secundario.

Avram MM, et al. 2001. Importance of low serum intact parathyroid hormone as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: 14years of prospective observation. Am J Kidney Dis 38: 1351-1357.

Adlet A, et al. 2005. Effect of inorganic phosphorus on serum ionized calcium concentration in vitro: A reassessment of the «trade-off Hypothesis». Kidney Int 28:932-935.

Young EW, et al. 2004. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 44 (5 Supl. 3): 34-38.

Seiji Fukumoto. 2014. Phosphate metabolism and vitamin D. Division of Nephrology and Endocrinology, Department of Medicine, University of Tokyo Hospital. 497, Bunkyoku, s.n., Vol. 3. doi:10.1038/bonekey.2013.231. 53

I. Berdud, A. Martin-Malo, Y. Almaden, S. Tallon, M. T. Conception, A. Torres, A. Felsenfeld, 1996. Abnormal calcaemic response to PTH in the uraemic rat without. 1292- 1298, Cordoba: s.n., Vol. 11.

Bover J et al. 2005. Nuevas estrategias terapéuticas para el hiperparatiroidismo secundario en diálisis (I): nuevos conceptos, nuevos tratamientos. Nefrología. 25: 100-109.

Víctor Vladimiro Rozas Olivera, Goodman WG, Quarles LD. 2011. Rol del calcitriol. Michigan, USA. s.n., Vol. 50.

MD. Daniel Valencia-Paredes y Nancy Paola. 2014. El daño renal agudo. Factores de riesgo y puntajes de predicción. Revista Médica. Guadalajara, Jalisco, MX: s.n., Vol. 5. ISSN 2007-2953.

A. Martin Malo, M. Rodriguez, M. E. Martinez, A. Torres and A. J. Felsenfeld. 1996. The interaction of PTH and dietary phosphorus and calcium on serum. Los Angeles: s.n., 1553-1558.

Vicente Torregrosa Prats, Víctor Lorenzo Sellarés. 2010. Alteraciones del metabolismo mineral. Tenerife España: s.n., Vol. 8. doi: 10.3265.

Seang Min Lee, Katheleen A. Bishop, Joseph J. Goellner. 2014. Mouse and Human BACbTransgenes Recapitulate Tissue- Specific expression of vitamin D receptor in mice and rescue VDR-null Phenotype. Arkansas: s.n.

Walter G. Douthat, Mauro Castellano, Leandro Berenguer, M. Alejandra Guzmán, Javier de Arteaga, Carlos R. Chiurchiu, Pablo U. Massari, Gabriela Garay, Raúl Capra, Jorge L. de la Fuente. 2013. Elevada prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis en Argentina., Madrid: s.n. Vol. 33. ISSN 0211-6995.

Minerva Rodríguez-García, Iñigo Santamaría y Jorge B Cannata-Andía. 2004. Patogénesis del hiperparatiroidismo. Oviedo: s.n.

Cannata, I. Santamaría y J. B. 2002 . Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación. Hospital Central de Asturias.: s.n. Vol. 22.

Arboleya, Luis. 2011. Trastorno mineral y óseo asociado a enfermedad renal crónica. Reumatología clínica. Oviedo España: Elsevier, Vol. 7. 7(S2:S18-S21).

11. ANEXOS

Anexo 1: Formulario de recolección de información

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

ÁREA DE LA SALUD HUMANA

CARRERA DE MEDICINA

"PREVALENCIA DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN PACIENTES SOMETIDOS A HEMODIÁLISIS" CENTRO DE DIÁLISIS DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA, MARZO-AGOSTO DEL 2016

Formulario: ☐☐☐

Historia clínica: ☐☐☐☐☐☐

Edad: ☐☐ Años

Género: M ☐ F ☐

Tiempo de hemodiálisis: ☐☐ meses

	MARZO	**ABRIL**	**MAYO**	**JUNIO**	**JULIO**	**AGOSTO**
Valor de Ca						
Valor de PTH						
Valor de P						
Valor de FA						

Anexo 2: Consentimiento Informado

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
ÁREA DE LA SALUD HUMANA
CARRERA DE MEDICINA

CONSENTIMIENTO INFORMADO

"PREVALENCIA DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN PACIENTES SOMETIDOS A HEMODIÁLISIS" CENTRO DE DIÁLISIS DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA, MARZO-AGOSTO DEL 2016

El propósito de este documento es entregarle toda la información necesaria para que Ud. pueda decidir libremente si desea participar en la investigación que se le ha explicado verbalmente, y que a continuación se describe en forma resumida:

Debido a la inexistencia de estudios en el país, y conocidos algunos reportes a nivel mundial en varias series investigativas, se hace necesario que se efectúe un trabajo que muestre la frecuencia del Hiperparatiroidismo secundario en el medio. El centro de diálisis del Hospital Regional Isidro Ayora de Loja es una institución de alto nivel técnico como unidad prestadora de servicio que realiza hemodiálisis en sus instalaciones y requiere contar con este tipo de información.

Se cree que un importante número de pacientes en hemodiálisis desarrollarán Hiperparatiroidismo secundario, pero la información sobre su frecuencia es muy discordante sobre todo porque estas cifras pueden presentar modificaciones debido a factores como la calidad de la hemodiálisis, la experiencia, etc.

Por este motivo la identificación de los casos de Hiperparatiroidismo secundario se torna una actividad importante ya que la información obtenida mediante la aplicación de encuestas supone la posibilidad de efectuar intervenciones de promoción, prevención y detección temprana tendientes a disminuir el impacto sobre la morbimortalidad que puede tener esta enfermedad.

Los resultados de este estudio determinaran la prevalencia de esta complicación, datos que para el servicio reflejaran el buen manejo y la alta preparación del equipo de salud que atiende a los pacientes con insuficiencia renal que se realizan hemodiálisis en esta institución.

Al respecto, expongo que:

He sido también informado/a en forma previa a la aplicación de encuestas, que los

procedimientos que se realicen, no implican un costo que yo deba asumir. Mi participación en el procedimiento no involucra un costo económico alguno que yo deba solventar.

Junto a ello he recibido una explicación satisfactoria sobre el propósito de la actividad, así como de los beneficios sociales o comunitarios que se espera éstos produzcan.

Estoy en pleno conocimiento que la información obtenida con la actividad en la cual participaré, será absolutamente confidencial, y que no aparecerá mi nombre ni mis datos personales en libros, revistas y otros medios de publicidad derivadas de la investigación ya descrita.

Sé que la decisión de participar en esta investigación, es absolutamente voluntaria. Si no deseo participar en ella o, una vez iniciada la investigación, no deseo proseguir colaborando, puedo hacerlo sin problemas. En ambos casos, se me asegura que mi negativa no implicará ninguna consecuencia negativa para mí.

Adicionalmente, el investigador responsable **Michael Stalin Cueva Gaona** ha manifestado su voluntad en orden a aclarar cualquier duda que me surja sobre mi participación en la actividad realizada, en el período comprendido en la investigación y hasta 6 meses después de concluida ésta.

He leído el documento, entiendo las declaraciones contenidas en él y la necesidad de hacer constar mi consentimiento, para lo cual lo firmo libre y voluntariamente, recibiendo en el acto copia de este documento ya firmado.
Yo, ……....., Cédula de identidad o pasaporte N°……, de nacionalidad…….., mayor de edad o autorizado por mi representante legal, Consiento en participar en la investigación denominada: **"PREVALENCIA DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN PACIENTES SOMETIDOS A HEMODIÁLISIS" CENTRO DE DIÁLISIS DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA, MARZO-AGOSTO DEL 2016**", y autorizo al señor Michael **Stalin Cueva Gaona,** investigador responsable del proyecto.

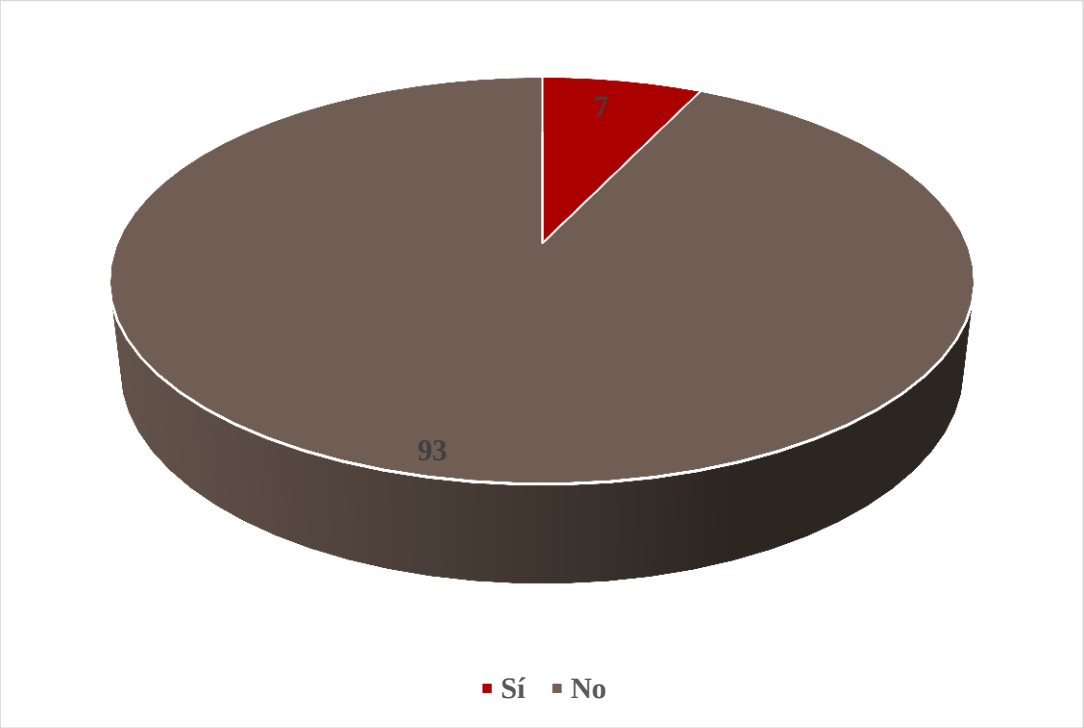
Fecha: ...../...../..... **Hora:** .....

Firma de la persona que consiente: .....

Anexo 3: Gráficos

Gráfico Nro. 1

Prevalencia de hiperparatiroidismo secundario entre pacientes que se realizan hemodiálisis en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Regional Isidro Ayora de Loja

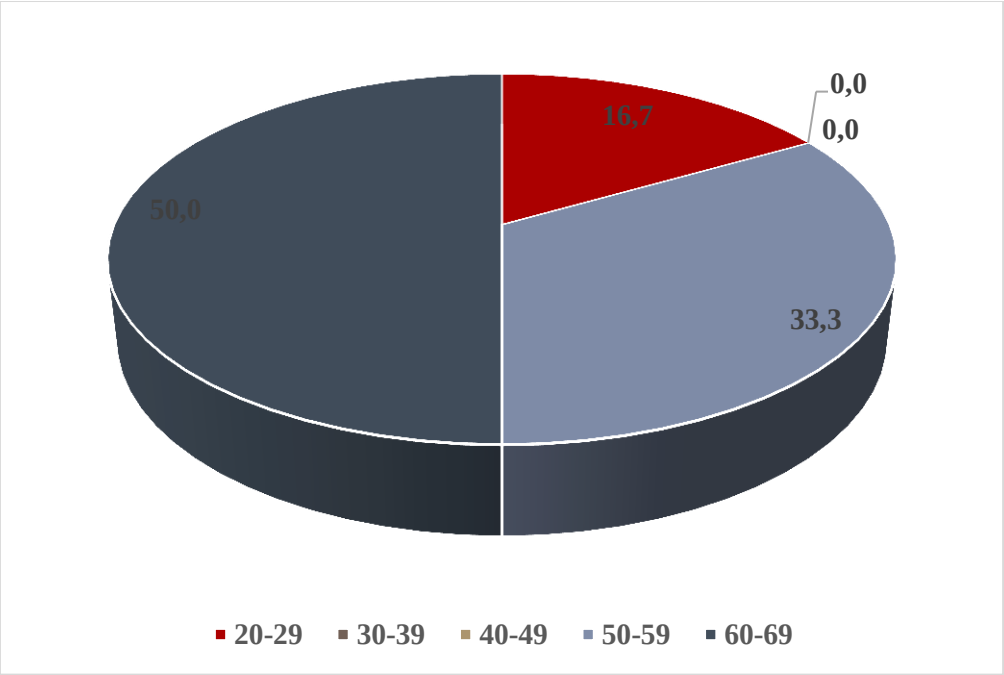


Fuente: Archivos de la unidad de hemodiálisis HIAL

Elaboración: Michael Stalin Cueva Gaona

Gráfico Nro. 2

Distribución por edad de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario a ERC en pacientes en hemodiálisis en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Regional Isidro Ayora de Loja

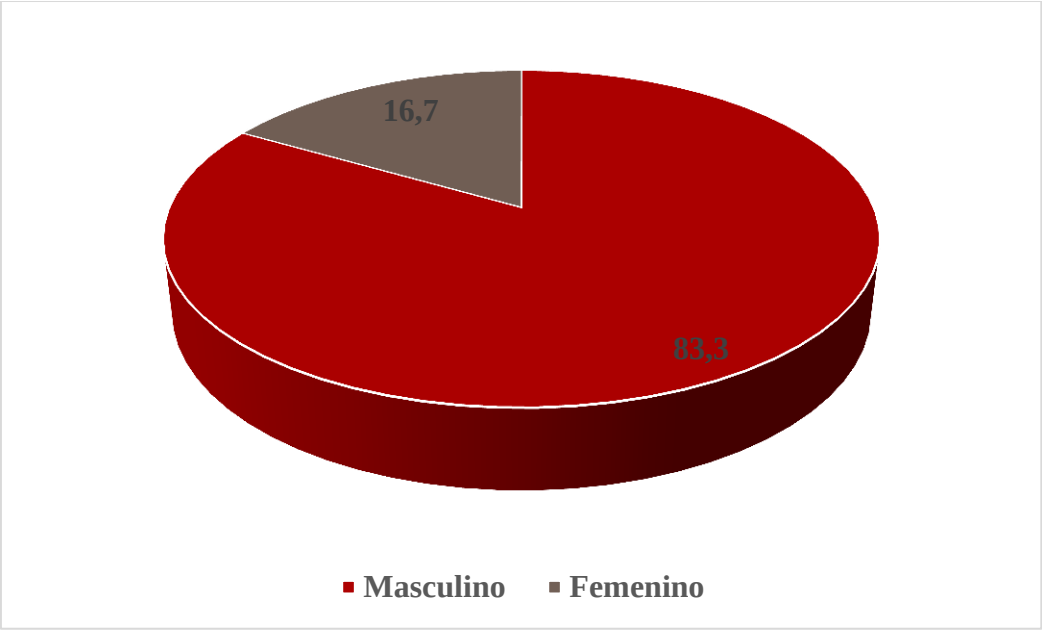


Fuente: Archivos de la unidad de hemodiálisis HIAL

Elaboración: Michael Stalin Cueva Gaona

Gráfico Nro. 3

Distribución por género de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario a ERC en pacientes en hemodiálisis en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Regional Isidro Ayora de Loja

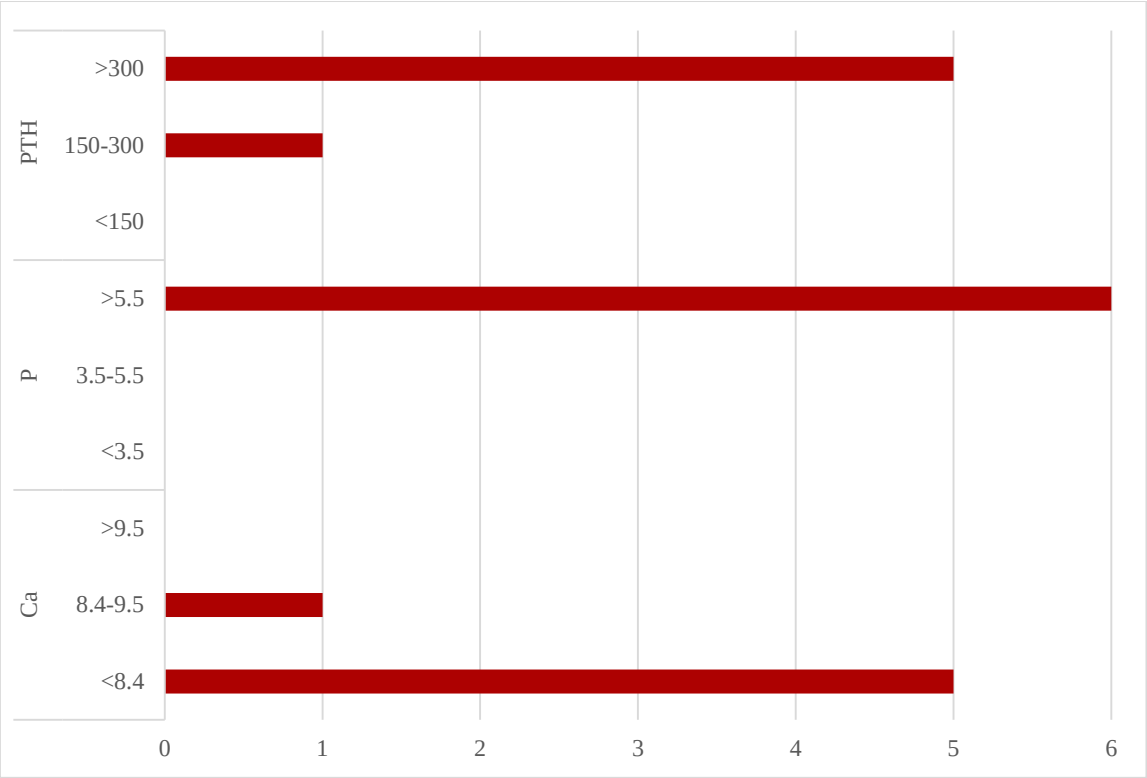


Fuente: Archivos de la unidad de hemodiálisis HIAL

Elaboración: Michael Stalin Cueva Gaona

Gráfico Nro. 4

Distribución de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario a ERC sometidos a hemodiálisis en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Regional Isidro Ayora de Loja de acuerdo con los niveles de Ca, P y PTH

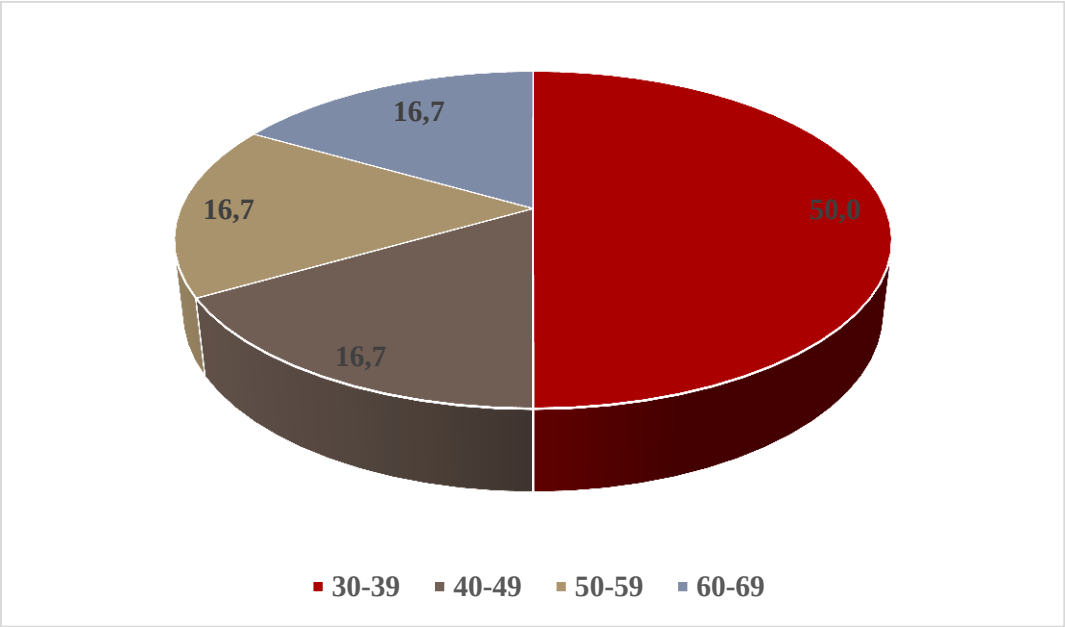


Fuente: Archivos de la unidad de hemodiálisis HIAL

Elaboración: Michael Stalin Cueva Gaona

Gráfico Nro. 5

Tiempo de hemodiálisis hasta la aparición de hiperparatiroidismo en pacientes con ERC en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Regional Isidro Ayora de Loja



Fuente: Archivos de la unidad de hemodiálisis HIAL

Elaboración: Michael Stalin Cueva Gaona

Anexo 3:

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA
ÁREA DE LA SALUD HUMANA
COORDINACIÓN CARRERA DE MEDICINA

1859

MEMORÁNDUM Nro.0706CCM-ASH-UNL

Autorizado
13/05/2016
Quipux: 01-2016-0083-IT
Dr. Luis Guerrero

PARA: Ing. Byron Guerrero Jaramillo
GERENTE DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA LOJA

DE: Dra. Ruth Maldonado Rengel
COORDINADORA DE LA CARRERA DE MEDICINA

FECHA: 04 de marzo de 2016

ASUNTO: **Solicitar autorización para desarrollo de trabajo de investigación**

HOSPITAL GENERAL "ISIDRO AYORA" COORDINACIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

Por medio del presente, me dirijo a usted con la finalidad de expresarle un cordial y respetuoso saludo, deseándole éxito en el desarrollo de sus delicadas funciones.

Aprovecho la oportunidad para solicitarle de la manera más respetuosa, se digne conceder su autorización para que el **Sr. Michael Stalin Cueva Gaona,** estudiante de la Carrera de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Loja, pueda tener acceso a la aplicación de encuestas en el Centro de Hemodiálisis; información que le servirá para la realización de la tesis: **"PREVALENCIA DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN PACIENTES SOMETIDOS A HEMODIÀLISIS, CENTRO DE DIÀLISIS DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA, MARZO-AGOSTO DEL 2016",** trabajo que lo realizará bajo la supervisión del **Dr. Manolo Ortega,** Catedrático de esta Institución.

Por la atención que se digne dar al presente, le expreso mi agradecimiento personal e institucional.

Atentamente,

Dra. Ruth Maldonado Rengel
COORDINADORA DE LA CARRERA DE MEDICINA
DEL AREA DE LA SALUD HUMANA – UNL

Universidad Nacional de Loja
Coordinación Carrera de Medicina
Ministerio de Salud Pública
HOSPITAL GENERAL ISIDRO AYORA
RECIBIDO
19-04-2016 Hora 10:20
Loja a
Firma:
SECRETARIA DE GERENCIA

C.c.- Archivo
Sip

DIRECCION: AV. MANUEL IGNACIO MONTEROS
TELEFONO: 2571379 EXT. 17 TELEFAX: 2573480

Anexo 4:

Formar
CENTRO DE CAPACITACIÓN PROFESIONAL

wei - LOJA Nº 001026

Yo, Manuel Gallo E., profesor de wei ENGLISH INSTITUTE;

Certifico:

Que tengo el conocimiento y dominio de los idiomas español e inglés y que las traducciones de los siguientes:

Resumen de Tesis: "PREVALENCIA DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN PACIENTES SOMETIDOS A HEMODIÁLISIS" CENTRO DE DIÁLISIS DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA DE LOJA, MARZO-AGOSTO DEL 2016.

para: **CUEVA GAONA MICHAEL STALIN**

es verdadero y correcto a mi mejor saber y entender.

Firmado en Loja a los dieciséis días del mes de octubre de 2017.

FORMAR CÍA. LTDA.
LOJA - ECUADOR
wei
ENGLISH INSTITUTE
DIRECCIÓN ACADEMICA

Elaborado por: FC
wei-LOJA Nro 001026

Segundo Cueva Celi 03 - 04 y Clodoveo Carrión / 07 - 2573489 - 2579934 - 0991037032