

UTILIDAD DE LA ELEVACIÓN DE PTH INTACTA COMO PREDICTOR DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES NEFRÓPATAS EN HEMODIÁLISIS, BARRANQUILLA, 2013

UTILITY OF THE ELEVATION OF PTH INTACT AS PREDICTOR OF CARDIOVASCULAR EVENTS INPATIENTS WITH RENAL DISEASE IN HEMODIALYSIS, BARRANQUILLA, 2013

Edgar Serje Peña¹, Foris Guerra Lopez², Adolfo Pertuz Pinzon³

RESUMEN

Objetivo: Determinar la utilidad de la elevación de la hormona paratiroidea como predictor de eventos cardiovasculares en pacientes con nefropatía en hemodiálisis en una unidad renal de Barranquilla 2013.

Materiales y Métodos: Estudio analítico de cohorte, retrospectivo, en la población de pacientes nefróticas mayores de 18 años asistidos en una unidad renal de la ciudad de Barranquilla, Colombia; incluyó 170 pacientes en hemodiálisis a los cuales se les determinó niveles de PTH intacta, y se relacionó con la aparición de eventos coronarios agudos. Para la tabulación de la información se utilizó el programa Epi-Info 3.5.1, se valoraron los parámetros estadísticos: media, Riesgo Relativo, el valor de P, Chi cuadrado e intervalo de confianza y se trabajó con un índice de confianza del 95%.

Resultados: Mientras los pacientes con nefropatía en hemodiálisis y PTH elevada presentaron 5,53 eventos coronarios, en el grupo con en hemodiálisis con PTH normal, un solo paciente presentó un evento coronario, $p < 0,05$, $RR = 5,53$, $IC = 3,93 < RR < 27,36$, $P = 0,00000001$, $Chi^2 = 32,01$.

Conclusiones: La elevación de la hormona paratiroidea se relaciona con el desarrollo de eventos coronarios agudos en los pacientes con nefropatía en hemodiálisis y, concentración de 500 pg/dl o más, es más frecuente la aparición de complicaciones cardiovasculares.

Palabras Claves: Hormona paratiroidea, síndrome coronario agudo, Hemodiálisis, enfermedad renal crónica.

ABSTRACT

Objective: To determine the usefulness of elevated parathyroid hormone as a predictor of cardiovascular events in patients with renal disease on hemodialysis in a renal unit, at Barranquilla 2013.

Materials and Methods: Analytical study cohort, retrospective, in the patient population over 18 years old with kidney disease assisted in a renal unit in Barranquilla, Colombia; included 170 hemodialysis patients to determine which are intact PTH levels and was associated with the occurrence of acute coronary events. To tabulate information use the Epi-Info 3.5.1 program; were assessed statistical parameters: average, relative risk, the value of P, Chi square and confidence intervals, the confidence index was 95%.

Results: While patients with renal disease on hemodialysis and elevated PTH showed 5,53 coronary events; in the group on hemodialysis with normal PTH, one patient had a coronary event; $p < 0.05$, relative risk = 5.53, confidence interval = $3.93 < RR < 27.36$, $P = 0.00000001$, $Chi^2 = 32.01$.

Conclusions: The elevation of parathyroid hormone is associated with the development of acute coronary events in patients with renal disease on hemodialysis and a concentration of 500 pg / dl or more, is more frequent occurrence of cardiovascular complications

Keywords: Parathyroid hormone, acute coronary syndrome, Hemodialysis, chronic kidney disease

Recibido: Febrero 4 de 2014

Aceptado: Mayo 8 de 2014

1. Residentes de tercer año de Medicina Interna Universidad Libre, Seccional Barranquilla

2. Residentes de tercer año de Medicina Interna Universidad Libre, Seccional Barranquilla

3. MD. Internista Nefrólogo. Docente Universidad Libre, Seccional Barranquilla, apertuz02@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La disminución de la función renal produce alteraciones metabólicas que dan lugar a la aparición de niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH); el aumento de PTH circulante se empieza a detectar en estadios tempranos de la enfermedad renal. En animales se puede predecir el aumento de PTH en función de descenso de la función renal (1,2). La Enfermedad Ósea Metabólica asociada con la Enfermedad Renal Crónica (EOM-ERC) es un problema de salud pública a nivel mundial, su prevalencia y eventos adversos están en incremento, se acompaña de pérdida progresiva de la función renal, enfermedad cardiovascular (ECV), y muerte prematura (3).

El Hiperparatiroidismo Secundario - ERC es un problema cada vez más importante debido a su papel protagónico en la etiología de la enfermedad cardiovascular. Es propio de esta entidad que se presenten niveles séricos reducidos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (calci-triol), debido a una disminución de la actividad renal de la 1α -hidroxilasa, la cual convierte la vitamina $25(\text{OH})\text{D}_3$ a su forma más activa: calcitriol. La combinación de niveles persistentemente altos de la hormona paratiroidea (PTH), del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), y bajos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, se asocia con pérdida ósea, enfermedad cardiovascular, supresión inmunológica y aumento de la mortalidad en pacientes con ERC en todos sus estadios (4). Según datos publicados en las Recomendaciones para el manejo de las alteraciones de EOM-ERC, por la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión en Diciembre del 2009, se estima que en Colombia, hay 11.713 pacientes en terapia de hemodiálisis y 5.451 en terapia de diálisis peritoneal, para un total de 17.164 pacientes; lo cual nos da una prevalencia de 386.57 pacientes por millón de habitantes y se estima que hay 2.461 pacientes con injerto renal funcional. Aproximadamente entre el 30 y 40% de estos tiene algún grado de compromiso por EOM-ERC (5).

La causa principal del incremento en la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con ERC es la ECV (56%), principalmente en los estadios 4 y 5. A partir de estos conocimientos, en las dos últimas décadas se han planteado varias estrategias en el campo de la nefrología, a saber: mejor calidad en el tipo de diálisis, uso de eritropoyetina, análogos de vitamina D, trasplante renal, terapia nutricional, etc, para tratar de disminuir esta alta incidencia (3).

Las patologías cardiovasculares y la enfermedad cerebrovascular producen un alto costo, que en Estados Unidos ha sido estimado en \$297,5 billones de dólares, e incluye \$179 billones en costos directos y \$118,5 billones de dólares en costos indirectos por la pérdida en la productividad laboral y social a raíz de la morbilidad, y la mortalidad temprana. Los costos de atención durante el primer año del evento índice ascienden a \$12,058 dólares por paciente, en comparación con \$2,569 dólares por angina estable, \$15,540 dólares por infarto de miocardio no fatal y \$17,532 dólares por infarto de miocardio fatal.

Los países latinoamericanos se enfrentan a una epidemia de grandes proporciones sin haber logrado cambiar aún las tasas actuales de mortalidad. El estudio de Rodríguez et al (6-9) demostró disminución de la tasa de mortalidad por enfermedad coronaria en Argentina, Brasil, Cuba, Chile y Puerto Rico y una tendencia al ascenso en Colombia, Costa Rica, México y Ecuador. El aumento tiene que ver con el estado socioeconómico de la población, lo que se demuestra por la relación entre el producto interno bruto y la mortalidad 30 días después del infarto agudo de miocardio. Sin embargo, este hallazgo se puede explicar también por las características basales de la población estudiada y por otros factores diferentes. En un reciente análisis se demuestra que la enfermedad cardiovascular es la causa de muerte en el 33,7% en las Américas. La tendencia en los últimos años se mantiene, aunque,

específicamente en Colombia, hubo disminución de la mortalidad, con reducción promedio del 19%, y en comparación con países de altos ingresos, los de ingresos medios bajos tienen promedio de mortalidad 56,7% mayor, mientras que los de ingresos medios altos como Colombia tienen un 20,6% mayor.

En contradicción con lo anterior y como el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en fase dialítica aumenta, la incidencia de eventos coronarios, se podría pensar que disminución de los niveles de parathormona conduciría a la reducción de los eventos cardiovasculares fatales y no fatales. Sin embargo, en un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, que evaluó el cinacalcet en 3.883 adultos sometidos a diálisis (10), que este tratamiento no disminuyó significativamente el riesgo de muerte o de eventos cardiovasculares mayores, pero si hubo reducción en el primer infarto de miocardio, en la hospitalización por angina inestable, insuficiencia cardíaca, o evento vascular periférico.

Al realizar una revisión en las bases de datos Medline, Lilacs, Pubmed, Cochrane, Elsevier, además de una búsqueda de trabajos realizados en Colombia no se encontraron registros de investigaciones que estudiaran la hormona paratiroidea en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis en relación con riesgo cardiovascular. En ausencia de estudios cuidadosamente diseñados en el contexto nacional y local es necesario realizar investigaciones que aporten pertinente.

El objetivo de la presente investigación fue evaluar la relación de PTH intacta elevada en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio avanzado que se realizan hemodiálisis, la aparición de eventos coronarios agudos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de investigación

Se realizó un estudio analítico de cohorte, retrospectivo, en el cual se evaluó la relación de la fracción intacta elevada de hormona paratiroidea con la presentación de eventos coronarios agudos, en pacientes nefropatas en hemodiálisis asistencia en una unidad renal de la ciudad de Barranquilla, Colombia en el periodo comprendido entre marzo y diciembre de 2013.

Pacientes

Se incluyeron y se evaluaron 170 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión del estudio, los cuales eran: Ser nefrópata en terapia con hemodiálisis en la institución seleccionada para el estudio, con edades comprendidas entre 18 y 80 años, datos disponibles de PTH intacta cada tres meses a partir de la fecha de estudio y haber firmado consentimiento informado. Entre tanto se consideraron criterios de exclusión las patologías psiquiátricas o el estado mental sin capacidad de determinación. La investigación contó con la aprobación del comité de ética médica de la entidad donde se realizó el estudio (Fresenius Medical Care de Riomar, Barranquilla). La muestra corresponde a un total de 170 pacientes; la fuente de información fue primaria (pacientes) y secundaria (historias clínicas y datos de laboratorio); se diseñó un formato de recolección de información y entrevista con los pacientes.

Determinación de niveles de PTH intacta

A todos los pacientes del estudio se les realizó determinación de los niveles de PTH intacta, sangre periférica mediante el test Intact-PTH ELISA, cada 3 meses y el Intact PTH Immunoensayo, es un ELISA de doble sitio [Ensayo Immunoabsorbente ligado a una enzima] para la medición de la cadena de 84 aminoácidos de PTH biológicamente intactos. Dos anticuerpos policlona-

les de cabra, han sido purificados por cromatografía de afinidad, para ser específicos de regiones bien definidas en la molécula de PTH. Uno de los anticuerpos es preparado para unirse sólo a la región media y al C-terminal de la PTH (biotinilado). El otro anticuerpo es preparado para unirse sólo al PTH de N-terminal, este es marcado con peroxidasa de rábano picante (HRP). Aunque las regiones media y los fragmentos de C-terminal están unidos por la anti-PTH biotinilada, sólo la PTH intacta 1-84 forma el complejo de sándwich necesario para la detección. La capacidad del anticuerpo biotinilado y el pocillo cubierto estreptavidina han sido ajustados para exhibir una interferencia insignificante por fragmentos inactivos, aún a niveles muy elevados. En este análisis los calibradores, controles, o muestras de pacientes son incubados simultáneamente con el anticuerpo etiquetado de enzima, y un anticuerpo de biotina unida en un pozo de microplaca recubierta con estreptavidina. Al final de la incubación del análisis, se lava el pocillo para remover los componentes no unidos y la enzima unida a la fase sólida es incubada con el sustrato tetrametilbenzidina (TMB). Se agrega una solución ácida de parada para detener la reacción y convertir el color a amarillo. La intensidad del color amarillo es directamente proporcional a la concentración de PTH intacta en la muestra. Se obtiene una curva de calibración de absorbancia vs concentración. A partir de esta curva se determinan las concentraciones de PTH intacta en los controles y en pacientes resultado se expresa en pg/dl. Para esta prueba se consideró como parámetro normal un valor menor a 65 pg/dl.

Determinación de evento coronario agudo

A la población objeto de estudio se le interrogó sobre la presencia de evento coronario agudo. A quienes manifestaron positividad se les solicitó los resultados del cateterismo cardiaco o la epicrisis, durante el evento en mención.

Análisis estadístico

El procesamiento de la información se realizó mediante la codificación de cada una de las variables en una hoja Excel (2007) y la tabulación posterior de los resultados se realizó gracias al programa Epi-Info 3.5.1 Se valoraron los parámetros estadísticos media, Riesgo Relativo, el valor de P, Chi cuadrado e Intervalo de confianza. Se trabajó con un índice de confianza del 95%.

Conflicto de interés:

Ninguno que declarar

Financiación

Esta investigación fue financiada con recursos de la Universidad Libre, Seccional Barranquilla, Fresenius Medical Care Unidad de Riomar, Barranquilla y de los propios autores.

RESULTADOS

El sexo masculino en este estudio mostró mayor frecuencia (55,9 %; n=95) que el sexo femenino (44,1 % ; n=75) Todos fueron pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a hemodiálisis (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de frecuencia según género, de pacientes con nefropatía en hemodiálisis

SEXO	FRECUENCIA	%
Femenino	75	44,1%
Masculino	95	55,9%
Total	170	100,0%

Fuente: Historias Clínicas Fresenius Medical Care de Riomar, Barranquilla.

En este estudio predominó el grupo de edad entre 60 y 80 años (47,07 %), conforme con lo reportado por las investigaciones reportadas en la literatura, y es coherente con el aumento de la probabilidad de contraer enfermedad crónica no transmisible, como la

enfermedad renal, con el incremento de edad (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución según edad de pacientes con nefropatía en hemodiálisis

EDAD (Años)	FRECUENCIA	%
18 - 40	18	10,58%
40 - 60	72	42,35%
60 - 80	80	47,07%
Total	170	100,0%

Fuente: Historias Clínicas Fresenius Medical Care de Riomar, Barranquilla

En esta investigación se encontró que el 87,1% de los pacientes cursaron con niveles elevados de hormona paratiroidea (superiores a 75 pg/dl), resultados que están de acuerdo con la literatura. Una de las razones es la presencia de hipocalcemia en los pacientes con insuficiencia renal en quienes se aumenta la PTH, hasta niveles compatibles con hiperparatiroidismo secundario (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de frecuencia según niveles de hormona paratiroidea en pacientes con nefropatía en hemodiálisis

HORMONA	FRECUENCIA	%
<75pg/dl	22	12,9%
75 a 500 pg/dl	87	51,2%
>500pg/dl	61	35,9%
Total	170	100,0%

Fuente: Historias Clínicas Fresenius Medical Care de Riomar, Barranquilla

Las comorbilidades predominantes como factores que más influyen en la aparición de enfermedad renal crónica, y con ello, en el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario fueron la hipertensión arterial (HTA) y la *diabetes mellitus* (Tabla 4).

El diagnóstico de síndrome coronario agudo fue confirmado por cateterismo o por epicrisis en la historia de la hospitalización, y se observó que el 22,9% de los pacientes lo presentaron, cifra que está de acuerdo con lo reportado con la literatura (22,5%) (Tabla 5).

Tabla 4. Distribución de Comorbilidades en pacientes con nefropatía en hemodiálisis

COMORBILIDAD	CASOS	%
HTA	72	42,4%
HTA y <i>Diabetes mellitus</i>	56	32,9%
HTA y dislipidemia	1	0,6%
Trasplante	2	1,2%
HTA y Cirrosis hepática	1	0,6%
Pielonefritis	1	0,6%
LES	5	2,9%
<i>Diabetes mellitus</i>	3	1,8%
HTA y urolitiasis	1	0,6%
HTA y LES	1	0,6%
Riñón poliquístico	2	1,2%
Nefropatía por VIH	1	0,6%
Ninguna	10	5,9%
Paciente fallecido	14	8,1%
Total	170	100,00%

Fuente: Historias Clínicas Fresenius Medical Care de Riomar, Barranquilla. HTA= Hipertensión Arterial; LES= Lupus Eritematoso sistémico; VIH=Virus de Inmunodeficiencia Humana

En el presente estudio el 50,8 % de los pacientes con edades entre 60 y 80 años tuvieron PTH superior a 500 pg/dl, y en el grupo de edad entre 40 y 60 años, el 41 % tuvo elevada esta hormona, lo que está de acuerdo con una relación positiva entre la edad, nefropatía y PTH superior a 500 pg/dl, con el consecuente aumento del riesgo de Síndrome Coronario Agudo (Tabla 6).

Tabla 5. Distribución de frecuencia según evento coronario en pacientes con nefropatía en hemodiálisis

EVENTO CORONARIO	CASOS	%
SCA	39	22,9%
No SCA	131	77,1%
Total	170	100,0%

Fuente: Historias Clínicas Fresenius Medical Care de Riomar, Barranquilla.

SCA= Síndrome Coronario Agudo

Se encontró que el porcentaje de los pacientes con PTH por encima del valor normal (75 pg/dl) fue de 86,9 % (n= 148) de los cuales al subgrupo con PTH entre 75 y 500pg/dl correspondió el 51,1% (n=87), y de estos solo 9,19% (8) tuvieron SCA mientras que en el subgrupo de PTH mayor de 500 pg/dl (35,8%; n= 61), de los cuales 50,81 %(31) desarrolló SCA, Esto indica que niveles más altos de PTH son directamente proporcionales a los eventos coronarios presentados en los pacientes con nefropatía en hemodiálisis Este

ultimoporcentaje es superior reportado por la literatura mundial (5%), Tabla 7: Riesgo Relativo= 5,53, = 3,93< RR <27,36, P= 0,00000001, Chi2= 32,01. Mientras presentan evento coronario 5,53 veces los pacientes con nefropatía en hemodiálisis y PTH elevada, un paciente presenta evento coronario con nefropatía en hemodiálisis y PTH en rangos terapéuticos, con significancia estadística ($p < 0,05$), estos resultados están en concordancia con lo reportado en la literatura.

Tabla 6. Distribución de frecuencia según niveles de hormona paratiroidea y edad en pacientes con nefropatía en hemodiálisis

HORMONA	EDAD			
	18 - 40 años	40 - 60 años	60 - 80 años	Total
< 75 pg/dl	6	7	9	22
	27,3%	31,8%	40,9%	100,00%
75 - 500pg/dl	11	40	36	87
	12,6%	46,0%	41,4%	100,0%
>500 pg/dl	5	25	31	61
	8,2%	41,0	50,8	100,0%

Fuente: Historias Clínicas Fresenius Medical Care de Riomar, Barranquilla

Tabla 7. Análisis según niveles de hormona Paratiroidea elevada y suceso coronario en pacientes con nefropatía en hemodiálisis

Nivel de PTH	SCA	No SCA	Total
PTH >500pg/ DL	31	30	61
PTH: 75 Y 500 pg/dL	8	79	87
PTH < 75	0	22	22
TOTAL	39	131	170

Fuente: Historias Clínicas Fresenius medical Care de Riomar, PTH= Hormona Paratiroidea

DISCUSIÓN

La enfermedad coronaria es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes con nefropatía crónica, debido en parte a la alta incidencia de factores de riesgo comunes, como la hipertensión arterial o la diabetes

mellitus, y a factores dependientes de la propia enfermedad renal, como lo es el hiperparatiroidismo. La incidencia de los grandes síndromes cardíacos como la insuficiencia cardíaca o la cardiopatía isquémica de origen renal, es elevada y conlleva una alta tasa de morbimortalidad.

En este estudio predominó el grupo de edad entre 60 y 80 años, con un 44,7%, tal como lo reportan estudios consultados en la literatura, donde predominaron los mayores de 60 años. A mayor edad se incrementa la probabilidad de contraer una enfermedad crónica no transmisible, y varias de ellas como la HTA y la diabetes contribuyen adicionalmente al deterioro renal.

El 55,9% de los pacientes del estudio fueron del sexo masculino similar a lo reportado por Gurrero V, en Chile en 2012 (28), donde se realizó un estudio sobre características socio demográficas en la población en hemodiálisis en el que predominaron los hombres con un 57,9%.

En este estudio se encontró que el 87.1% de los pacientes cursaron con niveles elevados de hormona paratiroidea (superiores a 75 pg/dl), resultados que se consideran están de acuerdo con la literatura (29). Una de las razones es la hipocalcemia presente en los pacientes con enfermedad renal crónica que producen un aumento de la PTH, y son más relevantes los niveles mayores a 500 pg/dl que se asocian fuertemente al desarrollo de eventos cardiovasculares.

En el presente estudio se encontró que los rangos de años en hemodiálisis en pacientes con nefropatía, fueron entre 1 y 4 años con un 62,35%, y seguido del grupo de edad entre 5 y 8 años de tratamiento con 21,17%.

La comorbilidad predominante en estos pacientes con nefropatía en hemodiálisis, fue la HTA con un 42,4%, por la sobrecarga de líquidos y por la producción de hormonas vasoactivas que conducen a HTA, seguido de HTA y diabetes mellitus con un 32,9%.

Dentro de los factores de riesgo para enfermedad coronaria en pacientes con nefropatía en hemodiálisis, el predominante fue la HTA con un 68,8%, seguido de diabetes mellitus (67,1%), que son los únicos factores de riesgo con cifra significativas. Los resultados obtenidos

en este estudio de una tasa elevada de HTA concuerdan con lo reportado en trabajos realizados por Moreno (11) en el mundo y que muestran la alta prevalencia de esta enfermedad en los últimos años, debido probablemente al envejecimiento de la población, lo que produce un aumento de las enfermedades crónicas degenerativas como la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva.

La hipótesis planteadas en la investigación, en relación con el nivel de la PTH, era determinar cuál era el valor que más se vinculaba con el desarrollo de síndrome coronario agudo. Encontramos que el porcentaje de los pacientes con PTH por encima del valor del corte normal (75 pg/dl) fue de 148 pacientes para un porcentaje de 86,9 %, de los cuales el subgrupo con PTH entre 75 y 500 era de 87 pacientes, (51,1%) y de éstos, solo 8 pacientes que representan el 9,19 % tenían síndrome coronario comparado con el subgrupo de PTH mayor de 500 pg/dl que era de 61 pacientes (35,8%) de los cuales 31 pacientes, (50,81 %) desarrolló síndrome coronario agudo lo cual nos da a entender que los niveles más altos de PTH son directamente proporcionales a los eventos coronarios presentados en los pacientes con nefropatía en hemodiálisis (12). Este último porcentaje está por encima de lo reportado por la literatura mundial según la cual el evento coronario ocurrió en el 22,5% de los pacientes.

En referencia al sexo el estudio mostró que el 83,6% de los pacientes con sexo masculino presentaron PTH superior a 75 pg/dl, y del sexo femenino el 87,6% presentaron esta hormona elevada, que predominó más en mujeres que en hombres y se aumentó el riesgo de eventos coronarios en mujeres.

Mientras presentan evento coronario 5,53 veces los pacientes con nefropatía en hemodiálisis y PTH elevada, un paciente presenta evento coronario con nefropatía en hemodiálisis (12) y PTH normal, con significancia estadística, $p < 0,05$, Estos resultados están en

concordancia con lo reportado en la literatura en la que se menciona que la PTH elevada produce trastornos de la funcionalidad vascular, y se relaciona con una elevada tasa de eventos coronarios en estos pacientes.

CONCLUSIONES

Se concluye que la elevación de la hormona paratiroidea se relaciona con el desarrollo de eventos coronarios agudos en los pacientes con nefropatía sometidos a hemodiálisis y, el valor de corte de 500 pg/dl o más, hace que sea frecuente la aparición de complicaciones cardiovasculares.

AGRADECIMIENTOS

Los investigadores agradecen a la institución Fresenius medical Care y a la nutricionista Paula Rios por permitir la categorización de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, *et al.* Principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008.
2. Fauci AS, Kasper DL, braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, *et al.* Harrison online principios de medicina interna. México DF. Mc graw – hill interamericana; 2005.
3. Torregrosa V, Bover J, Cannata J, V, Lorenzo V, De Francisco A, Martínez I, *et al.* Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. Nefrologia.2014 ;31(Suppl.1):3-32.
4. Hagström E, Hellman P, Larsson T, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, *et al.* Plasma Parathyroid Hormone and the Risk of Cardiovascular Mortality in the Community. Circulation [serial on the Internet]. 2009 [cited 2013 marz 12]; 119: [about 10 p.]. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/suppl/2009/05/18/CIRCULATIONAHA.108.808733.DC1.htm>
5. Arango J, García A, Gómez R, Leguizamón H, Rodríguez K, Delgado V, *et al.* Recomendaciones para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral en el paciente con enfermedad renal crónica (EOM-ERC). Revista Colombiana de Nefrologia. 2009.
6. Guía de práctica clínica, Síndrome Coronario Agudo, Ministerio de La protección Social, 2014.
7. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, Patel MR, Washam JB, Ohman EM, *et al.* Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. Am. Heart J. 2005 Jun;149(6):1043–9.
8. De Luca G, Navarese EP, Cassetti E, Verdoia M, Suryapranata H. Meta-analysis of randomized trials of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in high-risk acute coronary syndromes patients undergoing invasive strategy. Am. J. Cardiol. 2011 Ene 15;107(2):198–203.
9. Álvarez, Liliana Mábel. Modelos de pago y seguro de salud: ¿Hacia una racionalización del sistema de salud rionegrino?. Disponible en: <http://www.clad.org.ve/anales6/alvarlil.html>
10. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, *et al.* Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis. The EVOLVE Trial Investigators. N Engl J Med. 2012;367:2482-94.
11. Moreno D. Influencia de la hipertensión arterial asociada a la insuficiencia cardiaca congestiva en el desarrollo de insuficiencia renal crónica en pacientes entre 60 a 80 años hospitalizados en el servicio de medicina interna del HPDA en el periodo enero 2011 a diciembre 2011. [Internet]. Disponible en: <http://repo.uta.edu.ec/handle/123456789/3156>.
12. Martínez S. Prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad crónica en hemodiálisis en la unidad de atención al enfermo renal crónico. Documento de consenso sobre la enfermedad renal crónica. Guatemala: Universidad Francisco Marroquín, 2012.