



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

**CONCENTRACION DE 25(OH)-VITAMINA D
ASOCIADA A MENOR RIESGO DE SINDROME DE
HUESO HAMBRIENTO POSTERIOR A
PARATIROIDECTOMIA POR
HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO**

T E S I S

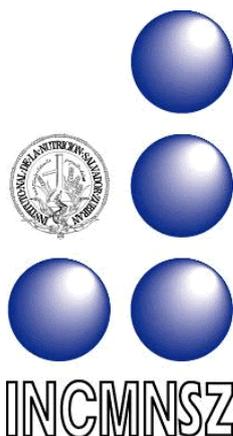
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN
LA ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGIA

PRESENTA.

DR. LUIS ERICK BEAS IXTLAHUAC

TUTOR DE TESIS.

DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMENEZ





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Sergio Hernández Jiménez
Tutor de Tesis
Adscrito al Departamento de Endocrinología del INNCMSZ

Dr. Francisco Javier Gómez Pérez
Profesor Titular del Curso de Endocrinología del INNCMSZ

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

A mis Padres

Por enseñarme el valor del esfuerzo, por inculcarme el deseo vehemente de superación personal, por su confianza y ante todo por su amor incondicional.

A mis Amigos

Por todos los momentos de felicidad y tristeza compartidos, por las acciones y palabras que me regalaron en los momentos de debilidad espiritual.

A mis Maestros

Por la paciencia, dedicación y empeño que me ofrecieron para que llegara a ser un buen médico y una mejor persona.

A la Vida

Esa criatura insaciable que nos seduce, nos enajena en una ilusión de bonanza; pero siempre nos da con probidad.

II. ÍNDICE.

| | | |
|-------|--------------------------|----|
| I. | Portada | |
| II. | Índice | 4 |
| III. | Resumen | 5 |
| IV. | Antecedentes | 6 |
| V. | Objetivos | 10 |
| VI. | Justificación | 11 |
| VII. | Material y Métodos | 12 |
| VIII. | Resultados | 19 |
| IX. | Discusión | 28 |
| X. | Conclusiones | 30 |
| XI. | Anexos | 31 |
| XII. | Bibliografía | 32 |

III. RESUMEN.

Objetivo: Identificar los niveles séricos de 25(OH)-vitamina D asociados al riesgo de desarrollar síndrome de hueso hambriento (SHH) en pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía.

Material y Método: Se realizó un estudio de casos y controles en una cohorte de pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía identificando por medio de áreas bajo la curva ROC los niveles de 25(OH)-vitamina D que tuvieran asociación con el desarrollo de síndrome de hueso hambriento.

Resultados: No se identificó ninguna concentración de 25(OH)-vitamina D con adecuado rendimiento para descartar el desarrollo de SHH pos-paratiroidectomía (AUC 0.34). El análisis logístico univariado reveló que la edad; duración de hipercalcemia; fracturas; calcio, fosfatasa alcalina y PTHi; puntaje T en cadera, cuello femoral y columna) y peso del adenoma son factores de riesgo no ajustados. El suplemento prequirúrgico de vitamina D no disminuyó el riesgo de síndrome de hueso hambriento pos-paratiroidectomía.

Conclusiones: La concentración de 25(OH)-vitamina D no es factor de riesgo para SHH y la práctica habitual de repletar sus concentraciones podría no tener efectos sobre el desarrollo de dicha complicación. El número reducido de casos es una limitante para establecer predictores de riesgo ajustados y será necesario un ensayo clínico para evaluar el efecto real del suplemento de vitamina D en la reducción del riesgo de síndrome de hueso hambriento después de paratiroidectomía.

IV. ANTECEDENTES

Albright en 1948 describió el primer caso de síndrome de hueso hambriento (SHH) caracterizado por hipocalcemia e hipofosfatemia persistente debido a extensa remineralización osea¹

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de SHH después de paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario oscila entre 9 a 12.6%; sin embargo en regiones con alta tasa de hiperparatiroidismo primario sintomático (ej. India) la incidencia puede ser tan elevada como hasta 30%.¹⁻⁶

FACTORES DE RIESGO

Brasier y Nussbaum en 1988 reportaron en un estudio de casos y controles de una cohorte de pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía (n=198) en el *Massachusetts General Hospital*, que el volumen del adenoma (4.91 ± 1.9 vs. 1.69 ± 0.31 cm³; coeficiente β de correlación 0.297; p=0.0002), la cifra de BUN (20.5 ± 2.4 vs. 15.2 ± 0.6 mg/dl; coeficiente β de correlación 0.361; p=0.0003), la concentración de fosfatasa alcalina en suero (68.2 ± 15.0 vs. 43.1 ± 3.6 UI/L; coeficiente β de correlación 0.0541; p=0.0014) y la edad (61.0 ± 2.9 vs. 53.1 ± 1.1 años; coeficiente β de correlación 0.239; p=0.023) se asociaron de forma independiente al incremento del riesgo de SHH. Este estudio no demostró asociación con los niveles de 25(OH)-vitamina D.¹

Sin embargo, algunos autores e inclusive en el 3^{er} seminario internacional sobre hiperparatiroidismo primario asintomático (*Third*

International Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism) se ha sugerido (sin evidencia sólida que lo sustente) que el déficit de vitamina D se asocia a incremento del riesgo.⁷⁻⁹

FISIOPATOLOGIA

El SHH esta causado por el cese abrupto de la actividad osteoclástica inducida por PTH y la persistente actividad osteoblástica, lo que causa el incremento de calcio, fósforo y magnesio en la captación ósea.⁹⁻¹¹

La deficiencia de vitamina D podría tener implicaciones fisiopatológicas en el desarrollo de SHH por sus acciones en hueso, intestino, riñón y paratiroides. En hueso, la deficiencia de 25(OH)-vitamina D incrementa la resorción ósea de hueso trabecular mediada por osteoclastos (osteoclastogénesis), inhibe la maduración osteoblástica y disminuye la mineralización ósea (mediado por disminución de MEPE, DMP1, osteocalcina, LRP5 y FGF23 e incrementa PHEX y Runx2 en osteoblastos y osteocitos).¹²⁻¹⁵ En el intestino, la deficiencia de 25(OH)-vitamina D reduce la absorción de calcio por disminución en expresión de TVPR6.¹²⁻¹⁵ En riñón, la deficiencia de 25(OH)-vitamina D reduce la resorción tubular proximal de fosfato por disminución de Npt2c de forma directa y a través del incremento de FGF23; además, FGF23 también suprime la expresión de Npt2a e inhibe la actividad de 1 α hidroxilasa renal.^{14,16} y en paratiroides, la deficiencia de 25(OH)-vitamina D y la disminución de calcio absorbido de la dieta incrementan la expresión y síntesis de PTH, incrementado la activación de osteoclastos y fosfaturia causando disminución de mineralización ósea.¹⁷

CARACTERISTICAS CLINICAS

En los pacientes con SHH se presentan signos y síntomas característicos de hipocalcemia: parestesias, calambres, fasciculaciones, tetania, signos de Chvostek y Trousseau, convulsiones, prolongación del intervalo QT y disrritmias cardiacas⁹

La elevación de fosfatasa alcalina representa incremento de la actividad osteoblástica estimulada por PTH¹, a nivel tisular se incrementan las unidades de remodelación ósea para mineralizar posterior a la corrección del hiperparatiroidismo llevado a hipocalcemia e hipofosfatemia hasta completar la formación de nuevo osteoide.¹

DIAGNOSTICO

Se establece mediante la presencia de hipocalcemia ≤ 8.5 mg/dl e hipofosfatemia ≤ 3.0 mg/dl.¹

De forma adicional se puede acompañarse de elevación de fosfatasa alcalina y marcadores de formación ósea (osteocalcina, propéptidos de colágena tipo 1), hipomagnesemia e hipocalciuria. Usualmente los niveles de PTH son igual a mayores a 50 pg/ml.^{9,18-20}

SEGUIMIENTO

El desarrollo de hipocalcemia se presenta en las primeras 24 horas con nadir en la primera semana y resolución en la primera a tercer semana; aunque en algunos casos se ha reportado duración de la hipocalcemia hasta de 20 meses.^{1,19}

Los pacientes que desarrollan SHH tienen una mayor estancia hospitalaria en comparación con aquellos sin hipocalcemia posquirúrgica (9.6 ± 1.4 vs. 7.1 ± 0.35 días; $p < 0.05$).^{1,2}

PREVENCIÓN

Lee reportó en una serie de casos de pacientes con hiperparatiroidismo primario (n=23) que la administración prequirúrgica de bifosfonatos disminuye la incidencia de SHH de 42.8% a 0% ($p=0.048$); sin embargo, las dosis y frecuencias de administración de clodronato y pamidronato fueron diferentes entre cada paciente. Davenport confirmó estos hallazgos en hiperparatiroidismo secundario.²¹⁻²²

Kaye reportó que la administración de carbonato de calcio y calcitriol 2 a 5 días previos a paratiroidectomía reducía la frecuencia de SHH posquirúrgico.²³

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

1. Identificar la concentración de 25(OH)-vitamina D asociados con menor frecuencia de síndrome de hueso hambriento en pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Describir las características demográficas, clínicas, de laboratorio, hallazgos quirúrgicos y evolución de los pacientes con hiperparatiroidismo primario que desarrollan SHH.
2. Identificar los factores asociados al desarrollo de síndrome de hueso hambriento posterior a paratiroidectomía.
3. Identificar el efecto del suplemento de vitamina D prequirúrgico en el desarrollo de SHH.

4. VI. JUSTIFICACIÓN

La deficiencia de vitamina D en pacientes con hiperparatiroidismo primario es muy frecuente (hasta 50% de los casos tienen concentraciones inferiores a 20 ng/ml) debido a la asociación inversa entre los niveles de PTH y 25(OH)-vitamina D; estos pacientes tienen niveles más altos de marcadores de recambio óseo, adenomas de mayor volumen y enfermedad ósea más frecuente.²⁴⁻²⁵

Algunas de estas últimas características son factores de riesgo de SHH posquirúrgico e incluso como se comentó anteriormente, a pesar de la ausencia de evidencia que lo sustente, el 3^{er} seminario internacional de hiperparatiroidismo primario asintomático consideran a la deficiencia de vitamina D como otro factor de riesgo.⁷

Por este motivo decidimos evaluar la asociación que existe entre la concentración de vitamina D y el riesgo de desarrollo de SHH posterior a paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario.

Además es muy común en la práctica clínica habitual repletar los niveles de 25(OH)-vitamina D con el fin de reducir el riesgo de síndrome de hueso hambriento posquirúrgico debido a los hallazgos de Grey, quien reportó que la repleción de vitamina D en pacientes con hiperparatiroidismo primario leve es segura, reduciendo de forma significativa los niveles de PTH (-36 ± 44 pg/ml) y fosfatasa alcalina (-18.9 ± 26 U/L) sin incrementar la calcemia ni calciuria.²⁵ Sin embargo, no es de nuestro conocimiento la existencia de ningún estudio que haya evaluado esta interrogante previamente.

VII. MATERIAL Y MÉTODO

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo, longitudinal, retrolectivo, de casos y controles; en él cual se intentara identificar la concentración de 25(OH)-vitamina D que se asocia con mayor frecuencia al desarrollo de síndrome de hueso hambriento en pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía. Previo a realizar el análisis del desenlace primario será necesario determinar la asociación independiente de los niveles de 25(OH)-vitamina D, así como otras variables clínicas de relevancia con el síndrome de hueso hambriento. Otros desenlaces secundarios serán evaluar impacto del suplemento prequirúrgico de vitamina D y describir la evolución de los pacientes con síndrome de hueso hambriento.

SEDE Y PERIODO

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, centro de 3^{er} nivel de atención durante el periodo comprendido del 1º de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2010.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Se incluirán en el estudio todos los pacientes sometidos a paratiroidectomía que cumplan con los siguientes criterios.

Criterios de inclusión

1. Cualquier género.

2. Edad \geq 18 años.
3. Diagnóstico establecido de hiperparatiroidismo primario.

Criterios de exclusión

1. Carcinoma paratiroideo
2. Hiperparatiroidismo secundario (ej. malabsorción intestinal; pseudohipoparatiroidismo o nefropatía crónica)
3. Hiperparatiroidismo terciario.
4. Síndromes familiares con hiperparatiroidismo primario (ej. NEM1, NEM2A, síndrome de tumor de mandíbula e hiperparatiroidismo).
5. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar.
6. Injerto cutáneo por quemadura extensa.¹⁷
7. Síndrome nefrótico.^{17,26}
8. Hipertiroidismo.^{17,27}

Criterios de eliminación

1. Pérdida parcial o total del expediente clínico.

METODOLOGÍA

Se obtendrá del archivo clínico el universo de pacientes con egreso hospitalario por paratiroidectomía, resección de glándulas paratiroides y exploración de glándulas paratiroides durante el periodo del 1º enero de 2005 al 31 de diciembre de 2010.

Se revisaron los expedientes clínicos obteniendo la información de la historia clínica, notas de evolución y de los exámenes de laboratorio y de

gabinete. Las variables a considerar fueron las siguientes (ver anexo 1. Hoja de recolección de datos).

Variables demográficas.

Genero, fecha de nacimiento, fecha de documentación de hipercalcemia, fecha de diagnóstico, fecha de cirugía. A partir de dichas fechas se obtuvo para el análisis la edad al momento de la cirugía, la duración de la hipercalcemia.

Variables clínicas

1. Hiperparatiroidismo primario. Hipercalcemia persistente en presencia de niveles de PTHi elevados.²⁸
 - a. Asintomático. Ausencia de manifestaciones clínicas clásicas graves (litiasis renal recurrente, nefrocalcinosis, fracturas, osteítis fibrosa, enfermedad neuromuscular) e hipercalcemia sintomática o amenazante; aunque la verdadera distinción entre hiperparatiroidismo sintomático y “asintomático” no es del todo clara.²⁸⁻³⁰
2. Hiperparatiroidismo secundario. Respuesta fisiológica para corregir la hipocalcemia caracterizada por elevación PTHi, calcio normal o bajo e hiperfosfatemia.
 - a. En nefropatía crónica (TFG < 60 ml/min/1.73 m² por ≥ 3 meses calculada por fórmula MDRD) se considera hiperparatiroidismo si la PTH es > 70 pg/ml (estadio KDOQI 3), > 110 pg/ml (KDOQI 4) y > 300 pg/ml (KDOQI 5).^{26,31}

- b. Pseudohipoparatiroidismo. Grupo de entidades caracterizadas por hallazgos clínicos y de laboratorio de hipoparatiroidismo (hipocalcemia con hiperfosfatemia), pero con concentraciones elevadas de PTHi debido a resistencia de sus órganos blancos, habiendo descartado nefropatía crónica y déficit de magnesio.³²
3. Hiperparatiroidismo terciario. Hipercalcemia en pacientes con hiperparatiroidismo secundario prolongado por desarrollo de autonomía en secreción de PTHi.³³
4. NEM-1. ≥ 1 familiar de 1^{er} grado con ≥ 1 tumor relacionado (hiperparatiroidismo, adenoma hipofisario y tumores neuroendocrinos enteropancreáticos).³⁴
5. NEM-2A. Hiperparatiroidismo familiar con patrón de herencia autosómica dominante; caracterizado por carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario.³⁵
6. Síndrome de hiperparatiroidismo y tumor de mandíbula. Hiperparatiroidismo familiar con patrón de herencia autosómica dominante; caracterizado por adenoma – carcinoma paratiroideo, lesiones fibro-óseas de mandíbula y maxilar, quistes o tumores renales y tumores uterinos, ocasionalmente tumores en tiroides, páncreas y testículo.³⁶
7. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Hipercalcemia, hipocalciuria (relación aclaramiento calcio / creatinina $[(CaU \times CrS) \div (CaS \times CrU)] < 0.01$) y PTH inapropiadamente normal o discretamente elevada con patrón herencia autosómico dominante y manifestaciones bioquímicas desde periodo neonatal.⁷

8. Síndrome nefrótico. Asociación de proteinuria > 3.5 g/día, hipoalbuminemia, edema y dislipidemia.³⁷
9. Hipertiroidismo. Excesiva acción de hormonas tiroideas confirmado por supresión de TSH con hormonas tiroideas (T₃ y T₄) normal a elevadas.³⁸
10. Fracturas. Demostración de pérdida de continuidad de cortical ósea mediante 1 método de imagen (radiografía, tomografía computada) o auto-reporte.
11. Litiasis renoureteral. Demostración de lito en riñón y/o vía urinaria mediante 1 método de imagen (tomografía computada, ecosonografía, urografía excretora o radiografía simple de abdomen) o auto-reporte.
12. Úlcera péptica. Ruptura de la mucosa de ≥ 5 mm detectada por endoscopia o auto-reporte.³⁹
13. Pancreatitis aguda. Presencia de al menos 2 características. 1) Dolor abdominal característico; 2) elevación de amilasa o lipasa sérica ≥ 3 veces el límite superior normal y 3) hallazgos de imagen característicos en tomografía computada (alargamiento del páncreas con edema difuso, heterogeneidad del parénquima y cambios o colecciones peripancreáticas).⁴⁰

Fármacos asociados con disminución de vitamina D.- Bifosfonatos, furosemida, anticomiciales, esteroides, HAART o inmunosupresores.

Suplemento prequirúrgico de vitamina D y dosis total acumulada prequirúrgica.

Reemplazo posquirúrgico. Calcio elemental (g/día), calcitriol ($\mu\text{g}/\text{día}$) y vitamina D (UI/día)

Variables de laboratorio y gabinete.

Prequirúrgico. Calcio, fósforo, magnesio, calciuria de 24 horas, albúmina, creatinina, BUN, fosfatasa alcalina, PTH intacta y 25(OH)-vitamina D.

Puntaje T y Z de densitometría ósea en antebrazo, cadera total, cuello femoral y columna total.

Peso del adenoma. Cuantificado en el espécimen quirúrgico examinado en el servicio de anatomía patológica.

Posquirúrgicos. Calcio, fósforo, magnesio y albúmina (diarios hasta el egreso o 10º día de estancia posquirúrgico, lo que sucediera primero).

Seguimiento. Calcio, fósforo, albúmina a 1, 3, 6 y 12 meses.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS (v. 15.0, 2006; SPSS Inc., Chicago, IL, EUA); considerándose un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Los resultados de las variables cuantitativas continuas se expresan en media \pm desviación estándar para aquellas con distribución Gaussiana o en mediana y rango intercuartil para aquellas con distribución no-Gaussiana. Las variables cualitativas dicotómicas se expresaran en porcentajes. Las

diferencias entre grupos serán analizadas con la prueba de *t student* para muestras independientes o U de Mann-Whitney como sea correspondientes para variables cuantitativas y con las pruebas de χ^2 cuadrada o exacta de Fisher en variables cualitativas como corresponda.

La determinación de la concentración de 25(OH)-vitamina D asociada a menor frecuencia de síndrome de hueso hambriento se determinó a través del área bajo de la curva de la curva ROC.

Se realizó un análisis de regresión logística binaria por el método hacia delante (razón de verosimilitud) para determinar las variables con asociación independiente al desarrollo de síndrome de hueso hambriento; así como para identificar el efecto del suplemento de vitamina D prequirúrgico. Aquellas variables con distribución no gaussiana fueron sometidas a transformación logarítmica (con base x10) para normalizar la distribución y poder incluir en el análisis.

VIII. RESULTADOS

Se realizaron 186 paratiroidectomías durante el periodo de evaluación. 56 pacientes (30.1%) fueron excluidos debido a hiperparatiroidismo terciario (n=33), hiperparatiroidismo secundario (n=8), carcinoma paratiroideo (n=4), hipercalcemia hipocalciúrica familiar (n=3), NEM-1 (n=3), síndrome de tumor de mandíbula hiperparatiroidismo (n=2), NEM-2A (n=2) y síndrome nefrótico (n=1); 29 pacientes (15.6%) fueron eliminados por expediente clínico incompleto. Al final 101 pacientes (54.3%) fueron incluidos.

La incidencia de síndrome de hueso hambriento pos-paratiroidectomía fue de 6.9%.

CARACTERÍSTICAS BASALES.

Características demográficas y clínicas.

85 (84.2%) de los pacientes fueron de género femenino. La edad media al momento de la cirugía fue de 56.12 ± 13.7 años y la duración documentada mediana de la hipercalcemia fue de 10 meses con un intervalo intercuartil de 5 a 22.7 meses. La edad al momento de la cirugía y la duración documentada de la hipercalcemia fue menor en los pacientes que desarrollaron SHH (**tabla 1**).

Tabla 1. Comparación de las características clínicas y demográficas.

| Variable | Con SHH | Sin SHH | P |
|--|--------------------|------------------------|-------------------|
| Genero (M) (%) | 14.3 | 16 | 1.00 |
| Edad (años) | 45.8 ± 13.3 | 56.8 ± 13.5 | 0.04 |
| Duración de hipercalcemia (meses) | 1 (0 - 1) | 12 (5.5 – 32.5) | < 0.001 |

Tabla 1. Comparación de las características clínicas y demográficas (continuación).

| Variable | Con SHH | Sin SHH | P |
|--|----------------|----------------|--------------|
| Asintomático (%) | 14.3 | 42.6 | 0.236 |
| Litiasis renoureteral (%) | 71.4 | 44.7 | 0.246 |
| Fracturas (%) | 57.1 | 10.6 | 0.007 |
| Pancreatitis (%) | 28.6 | 7.4 | 0.118 |
| Úlcera péptica (%) | 0 | 0 | ----- |
| Fármacos que afecten [25(OH)-D] (%) | 14.3 | 25.5 | 0.678 |
| Suplemento prequirúrgico de vitamina D (%) | 28.6 | 43.6 | 0.696 |
| Dosis acumulada vitamina D (UI mil) | 0 (0 – 200) | 0 (0 – 108) | 0.883 |

SHH. Síndrome de hueso hambriento; 25(OH)-D. 25(OH) - vitamina D
La duración de hipercalcemia y dosis acumulada de vitamina D se expresan en mediana e intervalo intercuartil por su distribución no gaussiana de los datos.

Características clínicas.

40.6% de los pacientes tenían hiperparatiroidismo asintomático; de ellos 63.4% tenían osteoporosis como indicación de la cirugía.

La presencia actual o previa de litiasis renoureteral se reportó en 46.5%, fractura en 13.9%, pancreatitis en 8.9% y úlcera péptica en ningún pacientes. Solamente la frecuencia de fracturas fue mayor entre los pacientes con SHH.

24.8% de los pacientes tomaban algún fármaco que modificaba las concentraciones 25(OH)-vitamina D al momento de la medición de la misma (bifosfonatos 10.9%, furosemida 10.9%, esteroides 6%).

El 42.6% de los pacientes recibieron suplemento de vitamina D previo a la cirugía; considerando solo este subgrupo de pacientes la dosis total acumulada mediana fue de 171,690 UI con rango intercuartil de 59,655 a 300,000 UI.

Exámenes de laboratorio y gabinete.

Los pacientes que desarrollaron SHH postquirúrgico tuvieron mayor concentración prequirúrgica de calcio corregido, fosfatasa alcalina y PTHi (tabla 2).

Tabla 2. Resultado de exámenes de laboratorio prequirúrgicos

| Variable | Total | SHH | Sin SHH | Valor de <i>p</i> |
|----------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|--------------------------|
| Calcio (mg/dl) | 11.4 ± 1.3 | 13.9 ± 1.8 | 11.4 ± 1.1 | < 0.001 |
| Fósforo (mg/dl) | 2.6 ± 0.5 | 2.7 ± 0.6 | 2.5 ± 0.5 | 0.458 |
| Magnesio (mg/dl) | 2.0 ± 0.27 | 1.8 ± 0.3 | 2.0 ± 0.2 | 0.174 |
| Calciuria (mg/día)* | 260 (153.7-388.4) | 212 (127.8-386.7) | 287 (159-417) | 0.53 |
| Creatinina (mg/dl) | 0.89 ± 0.36 | 1.04 ± 0.38 | 0.88 ± 0.33 | 0.226 |
| BUN (mg/dl) | 15.8 ± 6.8 | 18.9 ± 10.7 | 15.6 ± 6.3 | 0.216 |
| Fosfatasa alcalina (UI/L)* | 109 (82-171) | 307 (179-1096) | 110 (82-162) | 0.007 |
| PTHi (pg/ml)* | 213.3 (143.8-360.4) | 872 (285.6-2298.3) | 205.1 (142.2-339.3) | 0.003 |
| 25(OH)-D (ng/dl) | 23.9 ± 9.6 | 16.4 ± 13.2 | 22.7 ± 8.7 | 0.323 |

* Expresados en mediana e intervalo intercuartil

La densitometría ósea de los pacientes que desarrollaron SHH tuvo menor puntaje T en cadera, cuello femoral, columna y antebrazo y menor puntaje Z en cadera y columna (tabla 3).

Tabla 3. Resultado de densitometría ósea prequirúrgica

| Variable | Total | SHH | Sin SHH | Valor de p |
|-----------------|--------------|------------|----------------|-------------------|
| Cadera total | | | | |
| Puntaje T | -1.5 ± 1.2 | -3.2 ± 1.6 | -1.5 ± 1.1 | 0.005 |
| Puntaje Z | -0.6 ± 1.2 | -2.7 ± 1.9 | -0.6 ± 1.0 | 0.001 |
| Cuello femoral | | | | |
| Puntaje T | -1.9 ± 1.2 | -3.6 ± 1.6 | -1.8 ± 1.1 | 0.007 |
| Puntaje Z | -0.7 ± 1.1 | -2.8 ± 1.9 | -0.7 ± 1.0 | 0.121 |
| Columna total | | | | |
| Puntaje T | -2.4 ± 1.4 | -4.0 ± 1.2 | -2.3 ± 1.5 | 0.037 |
| Puntaje Z | -1.0 ± 1.4 | -3.0 ± 1.5 | -1.0 ± 1.4 | 0.006 |
| Antebrazo total | | | | |
| Puntaje T | -3.1 ± 1.3 | -5.6 | -2.9 ± 1.3 | 0.082 |
| Puntaje Z | -1.7 ± 1.6 | -4.8 | -1.7 ± 1.6 | 0.106 |

Hallazgos quirúrgicos.

91 pacientes (90.1%) tuvieron adenoma paratiroideo, uno de ellos adenoma doble; el resto tuvieron hiperplasia paratiroidea. El peso mediano del adenoma fue 0.80 g. con intervalo intercuartil de 0.36 – 2.3 g. En los pacientes con SHH el peso del adenoma fue mayor (3.5 vs. 0.35 g; p = 0.019).

Evolución postquirúrgica.

La estancia hospitalaria posquirúrgica mediana fue de 1 día con intervalo intercuartil de 1 a 4 días; los pacientes que desarrollaron SHH tuvieron una estancia hospitalaria postquirúrgica mas prolongada (9 vs. 1 día; p < 0.001).

La concentración de calcio sérico fue inferior en los pacientes que desarrollaron SHH a partir del tercer día de evolución postquirúrgica y hasta el séptimo día (**grafico 1**). Las concentraciones de fósforo fueron inferiores

solamente los días 6 y 7 postquirúrgicos (**grafico 2**). No hubo diferencias en la concentración de magnesio.

Grafico 1. Calcio sérico postquirúrgico

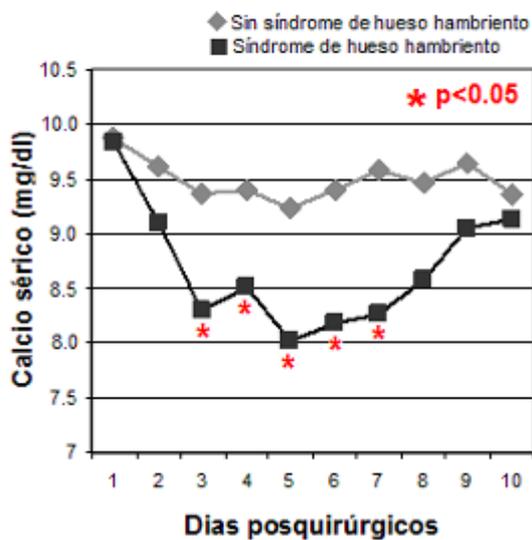
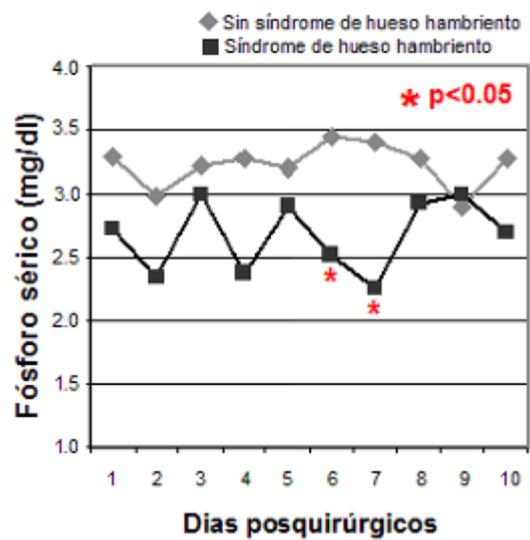
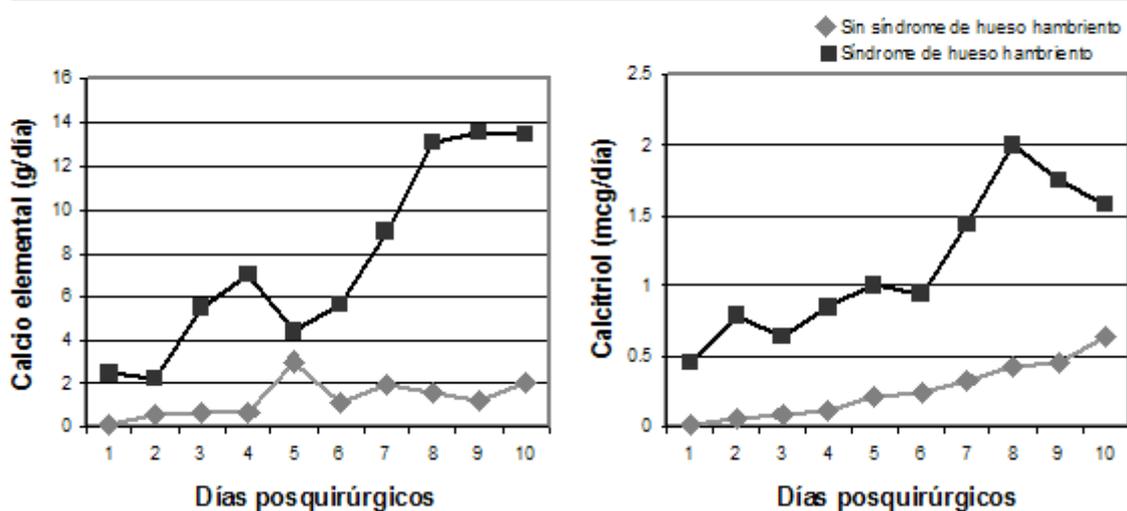


Grafico 2. Fósforo sérico postquirúrgico



Hubo una tendencia no significativa a recibir dosis mayores de calcio elemental y calcitriol durante el periodo postquirúrgico en los pacientes que desarrollaron SHH (**gráfico 3**). Solo 2 pacientes recibieron vitamina D en su evolución postquirúrgica.

Grafico 3. Suplemento de calcio elemental y calcitriol posquirúrgicos



FACTORES DE RIESGO PARA SÍNDROME DE HUESO HAMBRIENTO.

El análisis logístico univariado identificó que la edad al momento de la cirugía, la duración documentada de la hipercalcemia, la presencia actual o previa de fracturas, las concentraciones prequirúrgicas de calcio y fosfatasa alcalina, el menor puntaje T en cadera, cuello femoral y columna, así como el menor puntaje Z en cadera y columna, y el peso del adenoma fueron factores de riesgo no ajustado de SHH. La concentración de PTHi mostró una tendencia no significativa.

No fue posible realizar un análisis multivariado para ajustar los efectos de las interacciones o confusión debido al escaso número de desenlaces en la muestra.

La tabla 4 muestra el resultado del análisis de regresión logística univariado; la tabla 5 muestra sus medidas de asociación de los factores predictores no ajustados.

Tabla 4. Análisis univariado de predictores de riesgo de SHH.

| Variable | Coeficiente β | Error estándar | Ch^2 de Wald | p |
|------------------|---------------------|----------------|----------------|-------|
| Edad | -0.052 | 0.027 | 3.87 | 0.049 |
| LogDuración | -10.449 | 4.101 | 6.49 | 0.011 |
| Fractura | 2.416 | 0.834 | 8.39 | 0.004 |
| Ca ⁺⁺ | 1.002 | 0.290 | 11.95 | 0.001 |
| logFA | 4.009 | 1.332 | 9.06 | 0.003 |
| logPTHi | 3.193 | 0.962 | 11.00 | 0.001 |
| Puntaje T | | | | |
| Cadera | -1.311 | 0.547 | 5.74 | 0.017 |
| Cuello femoral | -1.433 | 0.568 | 6.37 | 0.012 |
| Columna | -1.072 | 0.518 | 4.28 | 0.038 |
| Puntaje Z | | | | |
| Cadera | -1.165 | 0.454 | 6.57 | 0.01 |
| Columna | -1.441 | 0.581 | 6.14 | 0.013 |
| logAdenoma | --- | --- | --- | 0.067 |

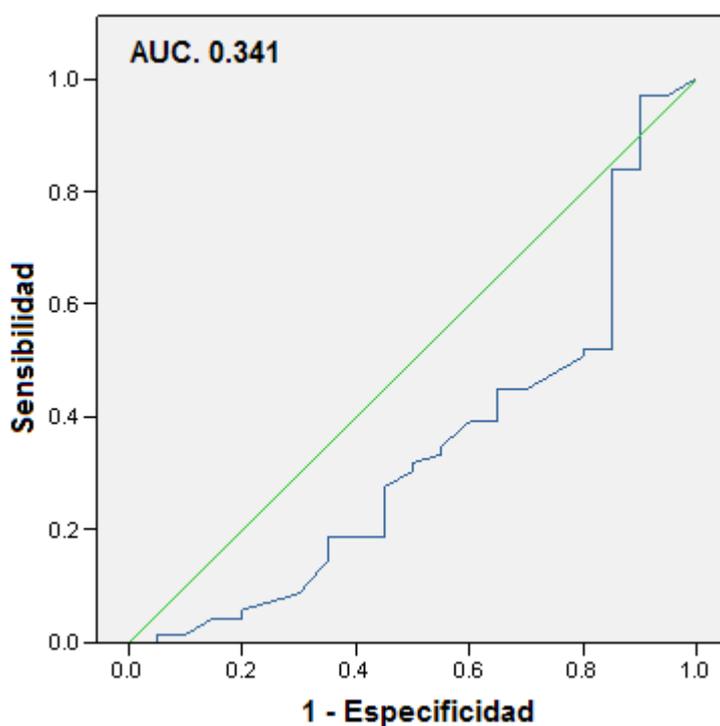
Tabla 5. Medidas de asociación de factores predictores

| Variable | OR | IC 95% |
|------------------|---------|---------------|
| Edad | 0.94 | 0.90 – 1.00 |
| LogDuración | < 0.001 | <0.001 – 0.09 |
| Fractura | 11.20 | 2.18 – 57.40 |
| Ca ⁺⁺ | 2.72 | 1.54 – 4.80 |
| logFA | 55.11 | 4.05 – 749.25 |
| logPTHi | 24.36 | 3.69 – 160.63 |
| Puntaje T | | |
| Cadera | 0.27 | 0.09 – 0.78 |
| Cuello femoral | 0.23 | 0.07 – 0.72 |
| Columna | 0.34 | 0.12 – 0.94 |
| Puntaje Z | | |
| Cadera | 0.31 | 0.12 – 0.76 |
| Columna | 0.23 | 0.07 – 0.74 |

CONCENTRACIÓN DE 25(OH)-VITAMINA D Y RIESGO DE SÍNDROME DE HUESO HAMBRIENTO

Como ya se mostró previamente no hubo diferencia estadísticamente significativa en la concentración de 25(OH)-vitamina D entre los pacientes con o sin SHH.

En el análisis de curva ROC de la concentración de 25(OH)-vitamina D no se encontró ninguna concentración con poder discriminatorio para descartar síndrome de hueso hambriento (**grafico 3**).



EFFECTO DE SUPLEMENTO PREQUIRÚRGICO DE VITAMINA D

El suplemento prequirúrgico de vitamina D no modificó el riesgo de síndrome de hueso hambriento (**tabla 1**).

IX. Discusión

La incidencia de SHH en nuestra cohorte de pacientes con hiperparatiroidismo primarios sometidos a paratiroidectomía fue de 6.9%, casi similar a la reportada por Araya⁴ en población chilena (9.1%). Braiser¹ en Estados Unidos de Norteamérica reportó una incidencia de casi el doble (12.6%) en 1988, esta diferencia podría explicarse por el diagnóstico más temprano en la actualidad debido al escrutinio bioquímico rutinario de la concentración de calcio en suero. Esta aseveración es apoyada por la menor duración documentada de la hipercalcemia en nuestra población (12.0 vs. 29.6 meses).

A pesar de que el 3^{er} seminario internacional sobre hiperparatiroidismo primario asintomático (*Third International Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism*)²⁵ haya sugerido en 2009 que la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo de SHH, contando con bases fisiopatológicas del efecto de la vitamina D en el metabolismo óseo^{5,22-24}. Nuestro estudio y el realizado por Braiser¹ son los únicos que han evaluado dicha asociación, descartando en ambos que la concentración de 25(OH)-vitamina D sea predictora de síndrome de hueso hambriento. Sin embargo, una limitante en ambos estudios es su diseño retrolectivo. Esta falta de asociación imposibilita encontrar a través del área bajo la curva ROC una concentración de 25(OH)-vitamina D que tenga rendimiento diagnóstico a favor o en contra del desarrollo de SHH.

El escaso número de desenlaces en nuestra cohorte (n=7) fue la limitante para realizar un análisis de regresión logística multivariado, lo cual reduce la fuerza de las asociaciones encontradas (al no estar ajustadas a interacciones ni confusores). Similar al estudio de Braiser encontramos que la

concentración de fosfatasa alcalina y el peso del adenoma se asociaron al desarrollo de SHH. Contrario a lo reportado previamente por Braiser y Araya, la edad de los pacientes que desarrollaron SHH fue menor, a pesar de que se excluyeron a los pacientes con formas familiares que tienen una presentación más temprana y agresiva del hiperparatiroidismo secundario. Cabe señalar que el valor de p fue limítrofe (0.04).

También encontramos asociación con la concentración de PTHi y calcio; la historia de fracturas y la reducción del puntaje T y Z en la densidad ósea de cadera y columna. No hubo asociación en la densidad ósea del antebrazo debido al limitado número de pacientes con dicha evaluación (n=21).

La estancia hospitalaria posquirúrgica fue mayor en los pacientes con SHH de forma similar a lo previamente reportado.

Contrario a lo esperable, las dosis de calcio elemental y calcitriol no fueron significativamente diferentes entre los grupos. Al realizar un subanálisis excluyendo a los pacientes que desarrollaron hipoparatiroidismo solo se observó una tendencia a recibir una dosis mayor en los pacientes SHH los días 4 ($p=0.068$) y 7 ($p=0.066$) de evolución posquirúrgica.

Finalmente evaluamos el efecto del suplemento de vitamina D prequirúrgico como profilaxis. Contrario a lo reportado por Kaye¹² quien administró calcitriol como profiláctico, la forma inactiva de vitamina D no reduce el riesgo de SHH. Para poder confirmar este hallazgo sería necesario realizar un ensayo clínico aleatorizado.

X. Conclusiones.

La concentración de 25(OH)-vitamina D no es factor de riesgo para el desarrollo de SHH posterior a paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo primario. No fue posible identificar alguna concentración de 25(OH)-vitamina D a la cual disminuyera el riesgo de dichas complicaciones y de forma adicional no se demostró reducción del riesgo con la administración prequirúrgica de vitamina D, independientemente de la dosis total acumulada.

La edad de presentación más temprana; la corta duración de la enfermedad; el antecedente de fracturas; las concentraciones séricas elevadas de calcio, fosfatasa alcalina y PTHi; la disminución de la densidad mineral ósea en cadera y columna y por último un mayor peso del adenoma fueron predictores no ajustados de síndrome de hueso hambriento. Una limitante del estudio fue el número de desenlaces (n=7) que imposibilitó realizar un análisis multivariado.

XI. ANEXOS

Datos Generales

| | | | |
|---------------------------------|--|-------------------|--|
| Nombre | | Registro | |
| Fecha de nacimiento (dd/mm/aa) | | Genero | |
| Fecha hipercalcemia documentada | | Fecha diagnostico | |

Criterios de Exclusión

| | | |
|------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Hiperparatiroidismo 2° | Malabsorción intestinal | Pseudohipoparatiroidismo |
| | Nefropatía crónica | |
| Hiperparatiroidismo 3° | NEM1 | NEM2A |
| Carcinoma paratiroideo | Sx tumor mandíbula-HPT | Hipercalcemia hipocalciúrica |
| Injerto cutáneo | Síndrome nefrótico | Hipertiroidismo |

Fármacos

| | | |
|--------------|------------|------------------|
| Bifosfonatos | Furosemida | Anticomisiales |
| Esteroides | HAART | Inmunosupresores |

Características

| | | | |
|---------------------------------------|--|-------------------------------|--|
| Básales | | | |
| Duración documentada de hipercalcemia | | Asintomático | |
| Fracturas | | Nefrolitiasis | |
| Úlcera péptica | | Pancreatitis | |
| Suplemento vitamina D prequirúrgico | | Dosis acumulada prequirúrgica | |
| Seguimiento | | | |
| Estancia hospitalaria (días) | | | |

Laboratorio y Gabinete Prequirúrgico

| | | |
|-------------------|--------------------|------------------|
| Calcio | Fósforo | Magnesio |
| Calciuria 24 h. | Albumina | Creatinina |
| BUN | Fosfatasa alcalina | PTH intacta |
| 25(OH)-vitamina D | | |
| T cadera total | Z cadera total | T cuello femoral |
| Z cuello femoral | T columna total | Z columna total |
| T antebrazo | Z antebrazo | Volumen adenoma |

Laboratorio Posquirúrgico

| | | | | | | | | | | |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | Día 6 | Día 7 | Día 8 | Día 9 | Día 10 |
| Calcio | | | | | | | | | | |
| Fósforo | | | | | | | | | | |
| Magnesio | | | | | | | | | | |
| Albumina | | | | | | | | | | |

Laboratorio Seguimiento

| | | | | |
|----------|-------|---------|---------|----------|
| | 1 mes | 3 meses | 6 meses | 12 meses |
| Calcio | | | | |
| Fósforo | | | | |
| Albumina | | | | |

Reemplazo Posquirúrgico

| | | | | | | | | | | |
|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | Día 6 | Día 7 | Día 8 | Día 9 | Día 10 |
| Calcio elem. | | | | | | | | | | |
| Calcitriol | | | | | | | | | | |
| Vitamina D | | | | | | | | | | |

XII. REFERENCIAS

- 1) Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med* 1988 Apr; 84(4): 654-60.
- 2) Verónica Araya Q, Sofía Oviedo G, José Amat V. Síndrome de huesos hambrientos. Experiencia clínica en su diagnóstico y manejo. *Rev Méd Chile* 2000; 128: 80-85.
- 3) Gomal RA. Acharya SA, Bandgar T. Clinical Profile of Primary Hyperparathyroidism from Western India. A Single Center Experience. *J Postgrad Med* 2010; 56: 79-84.
- 4) Yumita S. Intervention for recurrent secondary hyperparathyroidism from a residual parathyroid gland. *Nephrol Dial Transplant* (2003) 18 [Suppl 3]: iii62–iii64.
- 5) George J. Acharya SV. Bandgar TR. Primary Hyperparathyroidism in Children and Adolescents. *Indian J Pediatrics* 2010; 77: 175-178.
- 6) Zhong A. Billa W. Rotstein LE. Recurrence of Hyperparathyroidism After Total Parathyroidectomy and Autotransplantation in Peritoneal Dialysis Patients. *Peritoneal Dialysis Internacional* 2000; 20: 200-208.
- 7) Eastell R, Arnold A, Brandi ML. Diagnosis Of. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *Proceedings of the Third International Workshop. J Clin Endocrinol Metab* 94: 340–350, 2009.
- 8) Rathi MS, Ajjan R, Orme SM. A Case of Parathyroid Carcinoma with Severe Hungry Bone Syndrome and Review of Literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 487 – 490.

- 9) Bhattacharyya A, Buckler HM, New JP. Hungry Bone Syndrome – Revisited. *J R Coll Physicians Edinb* 2002; 32: 83–86.
- 10) Lazar ES., Stankus N. Cinacalcet-Induced Hungry Bone Syndrome. *Seminars Dialysis* 2007; 20: 83-85.
- 11) Cruz DN, Perazella MA. Biochemical aberrations in a dialysis patient following parathyroidectomy. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(5): 759-762.
- 12) Morris HA, Anderson PH. Autocrine and Paracrine Actions of Vitamin D. *Clin Biochem Rev* 2010; 31: 129-138.
- 13) Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D Insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(1): 50-60.
- 14) Jurutka PW, Bartik L, Whitfield GK. Vitamin D Receptor: Key Roles in Bone Mineral Pathophysiology, Molecular Mechanism of Action, and Novel Nutritional Ligands. *J Bone Miner Res* 2007; 22: S2; V2-V10.
- 15) Pike JW, Zella LA, Meyer MB. Molecular Actions of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on Genes Involved in Calcium Homeostasis. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (S2); V16–V19.
- 16) Hori M, Shimizu Y, Fukumoto S. Fibroblast Growth Factor 23 in Phosphate Homeostasis and Bone Metabolism. *Endocrinology* 152: 4–10, 2011.
- 17) Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
- 18) Ajmi S. Sfar R. Trimeche S. Scintigraphic Findings in Hungry Bone Syndrome Following Parathyroidectomy. *Rev Esp Med Nucl* 2010; 29(2): 81–83.
- 19) Miles AM, Markell MS. Sumrani N. Severe Hyperparathyroidism Associated with Prolonged Hungry Bone Syndrome in Renal Transplant Recipient. *J Am Soc Nephrol* 8; 1626-1632: 1997.

- 20) Oltmann SC, Maalouf NM, Holt S. The Significance of an Elevated Parathyroid Hormone Following Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2011 Jan 17:1-19.
- 21) I-Te Lee, Wayne Huey-Herng Sheu, Shih-Te Tu, Shi-Wen Kuo, Dee Pei. Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* (2006) 24: 255–258.
- 22) Davenport A, Stearns MP. Administration of pamidronate helps prevent immediate postparathyroidectomy hungry bone syndrome. *Nephrology* 2007; 12: 386-390.
- 23) Kaye M. Hungry Bone Syndrome After Surgical Parathyroidectomy. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 730-731.
- 24) Silverberg SJ. Vitamin D Deficiency and Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (S2); V100–V104.
- 25) Grey A, Lucas J, Horne A. Vitamin D Repletion in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Coexistent Vitamin D Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2122–2126, 2005.
- 26) K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: Suppl 3: S1-S201.
- 27) Grieff M. The Hungry Bone Syndrome after Medical Treatment of Thyrotoxicosis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 706-707.
- 28) Bilezikian JP, Potts Jr JT, Fuleihan Gel H, et al: Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(12): 5353-5361.

- 29) Brighurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hypercalcemic disorder. In chapter 28. Hormones and disorders of mineral metabolism. Melmed: Williams Textbook of Endocrinology, 12th ed. 2011 Saunders. p.p. 1260 – 1278.
- 30) Perrier ND. Asymptomatic hyperparathyroidism: a medical misnomer?. *Surgery*. 2005; 137(2): 127.
- 31) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 suppl 1): S1-266.
- 32) Maeda S, Fortes E, Oliveira U. Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50(4): 664-673.
- 33) Davies DR, Dent CE, Watson L. Tertiary hyperparathyroidism. *BMJ* (1968) 2: 395.
- 34) Piecha G, Chudek J, Więcek A. Multiple endocrine neoplasia type 1. *European Journal of Internal Medicine* 19 (2008) 99–103.
- 35) Raue F, Frank-Raue K. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: 2007 Update. *Horm Res* 2007; 68(suppl 5): 101–104.
- 36) Wang PF, Tan MH, Zhang C. HRPT2, a Tumor Suppressor Gene for Hyperparathyroidism–Jaw Tumor Syndrome. *Horm Metab Res* 2005; 37: 380-383.
- 37) De Seigneux S, Martin PY. Management of patients with nephrotic syndrome. *Swiss Med Wkly* 2009; 139(29-30): 416-22.

- 38) American Association Of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines For Clinical Practice For The Evaluation And Treatment Of Hyperthyroidism And Hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2002; 8: 457-469.
- 39) Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009; 374 (9699): 1449-61.
- 40) Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2006 Oct; 101(10): 2379-400
- 41) Yeililkaya E, Cinaz P, Bideci A. Hungry Bone Syndrome after Parathyroidectomy Caused by an Ectopic Parathyroid Adenoma. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 101-104.
- 42) Smith D, Murria BF, McDermott E. Hungry bones without hypocalcaemia following parathyroidectomy. *J Bone Miner Metab* (2005) 23:514–515.