



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO**

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**“PARATIROIDECTOMÍA COMO TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO SEVERO
SECUNDARIO A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA REFRACTARIO A TRATAMIENTO MÉDICO
EN PACIENTES CON TRATAMIENTO SUSTITUTIVO DE LA FUNCIÓN RENAL”**

**T E S I S Q U E P R E S E N T A
DRA. ELVIRA GONZALEZ NEGRETE**

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA**



**ASESOR DE TESIS
DR. JUVENAL TORRES PASTRANA**

MÉXICO D.F

AGOSTO 2015



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.

FIRMAS DE AUTORIZACION:

DR. ARNOLDO RAUL ESPARZA AVILA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE

DR. JUVENAL TORRES PASTRANA
TITULAR DEL CURSO DE LA SUBESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA
JEFE DE SERVICIO DE NEFROLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE

DR. JUVENAL TORRES PASTRANA
ASESOR DE TESIS
JEFE DE SERVICIO DE NEFROLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE

DRA. ELVIRA GONZALEZ NEGRETE
MEDICO RESIDENTE DE 3er AÑO NEFROLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE , ISSSTE

INDICE.

Título del proyecto	Página 3
Resumen	Página 3,4
Abreviaturas	Página 6
Introducción	Página 7
Antecedentes	Página 8,14
Planteamiento del problema	Página 15
Hipótesis	Página 15
Objetivo General	Página 15
Objetivos particulares	Página 15
Justificación	Página 16
Metodología de la Investigación	Página 17,18
Aspectos éticos Conflicto de intereses	Página 19
Recursos	Página 19
Resultados esperados y productos entregables	Página 20,27
Referencias bibliográficas	Página 28,29

INFORMACIÓN DEL PROYECTO

TITULO DEL PROTOCOLO.

Paratiroidectomía como tratamiento del Hiperparatiroidismo severo Secundario a Enfermedad Renal Crónica refractario a tratamiento médico en pacientes con tratamiento sustitutivo de la función renal.

RESUMEN.

Introducción:

El hiperparatiroidismo secundario es una condición clínica altamente prevalente en pacientes con enfermedad renal crónica. Constituye una alteración del metabolismo óseo mineral que se asocia con un aumento de niveles séricos de hormona paratiroidea, calcio, fósforo y alteración en el producto calcio-fósforo, que si no se trata oportunamente se desarrollan enfermedades óseas, fracturas, calcificaciones de tejidos blandos y de vasos sanguíneos que aumentan el riesgo cardiovascular y la muerte. El tratamiento médico convencional no logra conseguir las metas de las guías NFK-K/DOQI en pacientes con HPTS severo, por lo que la paratiroidectomía llega a ser el tratamiento de elección.

Justificación: En estadios avanzados de la enfermedad renal crónica la respuesta a tratamiento médico es muy pobre en pacientes con hiperparatiroidismo secundario severo, siendo en estos casos la paratiroidectomía el tratamiento de elección para un mejor control de los parámetros bioquímicos y lograr así, evitar o retrasar las complicaciones óseas, cardiovasculares y/o la muerte; sin embargo no hay suficiente evidencia para determinar si la paratiroidectomía logra una reducción de calcio: 8.4-9.5mg/dl fosforo:3.5-5.6mg/dl, Producto calcio-fósforo: <55mg/dl², PHT: 150-300pg/ml acorde con las metas establecidas por las guías NFK-K/DOQI, por lo que el protocolo de investigación pretende dar a conocer el porcentaje de pacientes que llegan a metas, así como determinar qué pacientes cursan con persistencia, recurrencia o hipoparatiroidismo posterior a la paratiroidectomía.

Objetivos: Determinar qué porcentaje de pacientes que fueron sometidos a paratiroidectomía logra llegar a metas de acuerdo a las guías NFK-K/DOQI respecto a niveles de hormona paratiroidea y calcio al primer día post paratiroidectomía, a los 3 y 6 meses, por un periodo de 5 años, entre el 2008 al 2013

Determinar número y porcentaje de pacientes que presentaban alteraciones estructurales de las glándulas paratiroides, adenoma o hiperplasia. Tipo de cirugía realizada, Complicaciones postquirúrgicas más frecuentes. Porcentaje de pacientes que presentan síndrome de hueso hambriento.

Material y Métodos: Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo longitudinal de las paratiroidectomías realizadas en un periodo comprendido de 5 años, del 2008 al 2013, como tratamiento del HPT severo secundario a ERC en TSFR en pacientes con refractariedad al tratamiento médico convencional, de la consulta externa del servicio de Nefrología del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE. Se revisaron las libretas de programaciones quirúrgicas de dicho tiempo comprendido, en búsqueda de las paratiroidectomías realizadas, posteriormente se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes y se identificaron a aquellos que presentaran las siguientes características: Hiperparatiroidismo severo secundario a ERC en TSFR ya sea diálisis peritoneal o hemodiálisis, refractarios a tratamiento médico convencional, además de revisar si se realizó algún estudio de imagen de glándula paratiroides para detectar alteraciones estructurales como adenoma o hiperplasia.

Resultados: En los 5 años en que se efectuó el estudio, se realizaron 180 paratiroidectomías en total, de las cuales 50 fueron realizadas a pacientes con HPT severo secundario a ERC en TSFR que no respondieron a tratamiento médico convencional, siendo la mayoría mujeres, con una edad promedio de 45 años y siendo al Diabetes Mellitus la etiología más frecuente de ERC.

La diálisis peritoneal fue la terapia de reemplazo renal más frecuente, con un tiempo de antigüedad promedio en TSFR de 5 años.

La mayoría de los pacientes tenían adenoma paratiroideo 31 versus 22 con hiperplasia; 7 de los que tenían adenoma y 4 con hiperplasia presentaron al primer día post paratiroidectomía persistencia del HPTS, posteriormente con niveles de PTH < 60pg/ml.

A todos los pacientes se les realizó paratiroidectomía 3 ½ con autoinjerto en antebrazo, ninguno presentó complicación propia de la técnica quirúrgica realizada, sin embargo la hipocalcemia estuvo presente en 22 pacientes y 19 desarrollaron síndrome de hueso hambriento.

El síndrome de hueso hambriento se presentó de igual manera tanto en hombre como en mujeres, mayormente en pacientes en DP que en HD, 10 vs 9 pacientes; y con niveles de PTH >1000pg/ml

Todos los pacientes llegaron a metas de calcio y PTH de acuerdo a las recomendaciones de la guías NFK-K/DOQI

ABREVIATURAS.

HPTS: hiperparatiroidismo secundario

ERC: enfermedad renal crónica

EMO: enfermedad mineral ósea

TSFR: Tratamiento sustitutivo de la función renal

NKF-K/DOQI National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative: Fundación nacional de estudios renales. Resultados del estudio de calidad de las enfermedades renales.

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

PTH: hormona paratiroidea

Ca: Calcio

P: Fósforo

CaSR: receptor sensible a calcio

VDR: receptor de vitamina D

FGF-23: Factor de crecimiento de fibroblastos-23

RFGF-1: Receptor del factor de crecimiento de fibroblasto 1

TFG: Tasa de filtrado glomerular

ERC 5D: Enfermedad renal crónica estadio 5 en diálisis

INTRODUCCION.

El hiperparatiroidismo secundario (HPTS) a enfermedad renal crónica (ERC) es altamente prevalente.

Constituye una alteración del metabolismo mineral óseo que se observa desde estadios tempranos en donde el tratamiento médico es efectivo, pero cuando el HPTS progresa la glándula comienza a manifestar resistencia al tratamiento médico. La persistencia de niveles séricos elevados de calcio (Ca), fósforo (P), producto Ca-P y hormona paratiroidea (PTH), está asociada a una mayor tasa de morbilidad y mortalidad en los pacientes en tratamiento sustitutivo de la función renal (TSFR).

El tratamiento médico convencional para el tratamiento del HPTS tales como análogos selectivos y no selectivos de vitamina D, sales de calcio y quelantes del fosforo no cálcico (Sevelamer), no han sido capaces de resolver satisfactoriamente el problema cuando el hiperparatiroidismo es severo (PTH > 800pg/ml KDIGO), condicionando refractariedad al mismo, es decir, persistencia de niveles séricos elevados de PTH posterior a 6 meses de tratamiento convencional o con los nuevos fármacos calcimiméticos.

A pesar de los avances en el manejo médico de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) el hiperparatiroidismo secundario (HPTS) continúa siendo una complicación frecuente.

Con el tratamiento médico convencional así como los nuevos fármacos calcimiméticos; la paratiroidectomía actualmente es indicada en el 10%- 30% de pacientes con 10 años antigüedad en tratamiento sustitutivo de la función renal (TSFR) y en más del 38% con 20 años de antigüedad.

El número de paratiroidectomías a nivel mundial ha disminuido en los últimos 10 a 15 años debido a la eficacia de los medicamentos para el tratamiento médico del HPTS y la falta de pruebas que demuestren la superioridad clara de paratiroidectomía en los resultados clínicos significativos. Sin embargo, el HPTS severo puede ser resistente a la terapia médica ya que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de ERC de varios años de evolución y con mayor tiempo de antigüedad en TSFR presentan más frecuentemente hiperplasia o adenoma de la glándula paratiroides que requieren de intervención quirúrgica.

La paratiroidectomía es la terapia de elección en pacientes con HPTS severo cuando el tratamiento médico ha fallado. No obstante no se ha logrado establecer si con ésta los pacientes tienden a llegar a metas de acuerdo a las guías NFK/DOQI del metabolismo mineral óseo, respecto a niveles séricos de calcio, fósforo, producto calcio-fósforo y PTH.

ANTECEDENTES.

Enfermedad mineral ósea:

La osteodistrofia renal ha sido un término empleado tradicionalmente para referirse a las alteraciones del metabolismo óseo-mineral de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Recientemente, la Fundación KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) ha propuesto nuevas definiciones y un sistema de clasificación más integrado, relegando el término tradicional de osteodistrofia renal¹⁻⁵.

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

Alteración óseo-mineral asociada a la ERC. Esta expresión integra todas las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extra esqueléticas que ocurren como consecuencia de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC como una entidad sistémica. Se manifiesta por una o por la combinación de las siguientes manifestaciones:

1. Anormalidades del calcio (Ca), fósforo (P), hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D.
2. Alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del esqueleto.
3. Calcificaciones cardiovasculares o de otros tejidos blandos.

Definición de Hiperparatiroidismo Secundario:

El hiperparatiroidismo secundario (HPTS) a enfermedad renal crónica es una enfermedad que se desarrolla en respuesta a una función renal disminuida, alteración en la excreción de fosfato y la falta de bioactivación de la vitamina D.^{1,8}

Fisiopatología del Hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica:

El hiperparatiroidismo secundario se observa desde estadios tempranos de la ERC, caracterizado por hiperfosfatemia secundaria a la disminución de la masa renal, disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG), así como por hipocalcemia secundaria a la deficiencia de producción de vitamina D.

En estadios más avanzados de la enfermedad, hay un aumento del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) con efecto fosfático e inhibidor de la 1 alfa hidroxilasa que se manifiesta por disminución del fósforo sérico y disminución en la secreción de vitamina D, posteriormente aumento en los niveles séricos de hormona paratiroidea (PTH) que condiciona una resorción ósea magnificada y que se traduce en hipercalcemia, hiperfosfatemia y aumento del producto calcio-fósforo. Al mismo tiempo disminuye la expresión del receptor de calcio en las glándulas paratiroideas condicionando así hiperplasia policlonal difusa seguida por una hiperplasia nodular monoclonal de las mismas y eventualmente adenomas.^{1, 15.} (Figura 1)

**En las glándulas paratiroideas existen, al menos, dos receptores clásicos conocidos a través de los que se canalizan los efectos de las moléculas y hormonas que modulan tanto la síntesis y secreción de PTH como el tamaño glandular y que serán de gran importancia para valorar las alternativas terapéuticas frente al HPT2.

El FGF23 producido primariamente por los osteocitos en el hueso. Tiene un rol central en la regulación de la homeostasis del fósforo, produciendo fosfaturia, y de la vitamina D, inhibiendo su producción por supresión de la 1 alfa hidroxilasa renal. Sus niveles también se han relacionado con el desarrollo de calcificaciones vasculares.^{1, 15}

El HPTS es una enfermedad progresiva y común en pacientes con ERC que ocasiona graves consecuencias si está mal controlada, como enfermedad ósea, calcificación de tejidos blandos y calcificación vascular, que influyen negativamente en la morbilidad y la mortalidad del paciente. Casi el 50% de los pacientes en diálisis fallecen por eventos cardiovasculares (CV)¹³

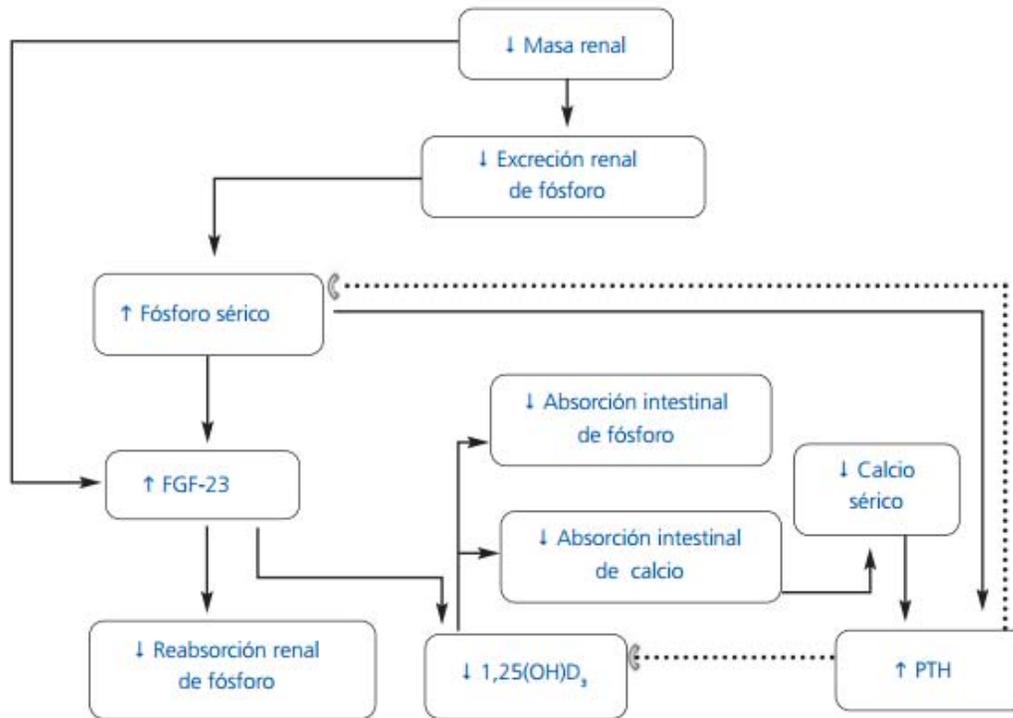


Figura 1. Mecanismos de las alteraciones del metabolismo del calcio, fósforo y hormona paratiroidea en la enfermedad renal crónica.

Hiperplasia de Glándulas Paratiroideas:

La estimulación prolongada de las glándulas paratiroideas conduce a una hiperplasia policlonal inicialmente difusa seguida de una hiperplasia monoclonal nodular.

Algunos datos sugieren que la hiperplasia células paratiroideas precede a la regulación a la baja de la expresión de CaSR.

La transformación nodular en el hiperparatiroidismo secundario avanzado es acompañado de una reducción en VDR y expresión CaSR y disminución de la sensibilidad para el efecto inhibitorio del calcio y calcitriol sobre la secreción de PTH. El hiperparatiroidismo severo resultante puede causar hipercalcemia e hiperfosfatemia a través del flujo de calcio y fósforo proveniente del esqueleto.^{25,26} (Figura 2)

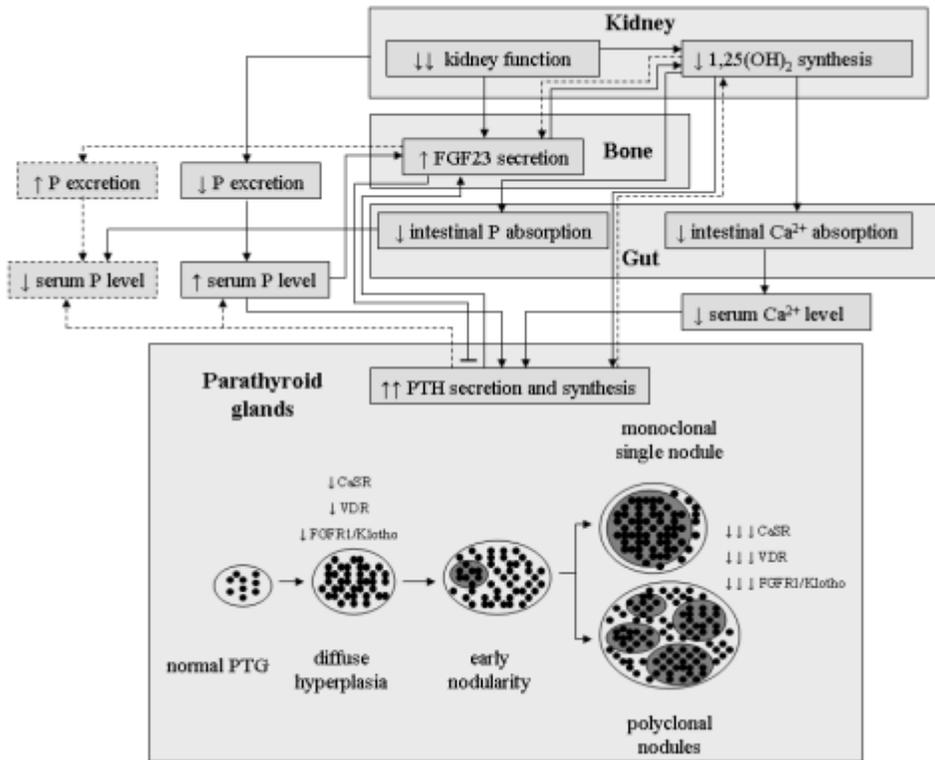


Figura 2

Clasificación del HPTS a enfermedad renal crónica de acuerdo a guías KDIGO:

Leve: Niveles de PTH 300 pg/ml - 500 pg/ml

Moderado: Niveles de PTH 500 pg/ml - 800 pg/ml

Severo: Niveles de PTH > 800 pg/ml^{2,16}

Calcificaciones Vasculares:

En los pacientes con ERC, la calcificación cardiovascular generalizada es mucho más prevalente, más severa y sigue un curso más acelerado, en comparación con la población general.

Las calcificaciones cardiovasculares pueden ocurrir en la capa íntima o media de las arterias, así como en las válvulas cardíacas, con diversas consecuencias que incluyen: cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral, disfunción valvular, hipertrofia y disfunción ventricular izquierda. La presencia y severidad de las calcificaciones predice fuertemente la morbilidad y mortalidad de etiología cardiovascular en los sujetos con ERC.

Calcifilaxis:

Una forma poco frecuente pero muy severa de calcificación de la capa media de pequeñas arterias (cutáneas) es la calcifilaxis, llamada también arteriopatía urémica. Esta complicación está fuertemente asociada (en aproximadamente un tercio de los casos) con alteraciones del metabolismo mineral relacionadas con ERC, incluyendo, en un tercio de los casos, el

hiperparatiroidismo secundario. Se caracteriza por ulceraciones isquémicas de la piel, muy dolorosas, seguida de infecciones.

Esta alteración se asocia con una alta mortalidad. Los inhibidores de calcificación (fetuina-A y proteína Gla de la matriz ósea) se han implicado en la patogénesis de la calcifilaxis, pero, debido a la relativamente baja incidencia de la enfermedad, no existen datos concluyentes disponibles que nos permitan comentar sobre la naturaleza del proceso y opciones de tratamiento.

Los factores de riesgo más relevantes para el desarrollo de calcifilaxis son los siguientes:

1. Concentración sérica elevada de calcio y fósforo.
2. HPT2.
3. Hipoalbuminemia.
4. Obesidad.
5. Altas dosis de metabolitos activos de vitamina D.
6. Warfarina.

Metas de guías KDOQI en pacientes con HPTS:

Algunos autores consideran que el cumplimiento generalizado de las recomendaciones establecidas por las guías NFK-K/DOQI de metabolismo mineral y óseo, con el consiguiente empleo de nuevos fármacos cada vez más caros, conllevan un coste significativo, y sugieren que se debería esperar la publicación de datos que demuestren mejoras significativas de pronóstico en los pacientes.¹⁶

Los objetivos utilizados son los recomendados por las Guías Clínicas de NFK-K/DOQI para ERC 5D: PTH entre 150 y 300 pg/ml; calcio sérico corregido entre 8.4 y 9.5mg/dl, fósforo entre 3.5-5.6 mg/dl, CaxP < 55 mg²/dl².¹⁶

Tratamiento médico convencional:

El tratamiento médico convencional a base de algunos de los siguientes medicamentos: análogos selectivos y no selectivos de Vitamina D, sales de calcio, quelantes de fósforo (Sevelamer) (Figura 3,4), no están exentos de inconvenientes, por lo que la aparición de los nuevos fármacos calcimiméticos han mejorado las opciones de tratamiento para los pacientes con HPTS, algunos estudios han demostrado que la progresión y desarrollo de la hiperplasia de paratiroides puede ser inhibida por estos medicamentos.^{1,2,3}

No obstante la gran mayoría de pacientes que presentan Hiperparatiroidismo secundario severo, definido por la KDIGO como una PTH > 800pg/ml y que son refractarios a tratamiento convencional, pueden llegar a presentar hiperplasia paratiroidea y adenoma que no responden fácilmente a la terapia médica convencional ni a terapia con los nuevos fármacos calcimiméticos, siendo estos casos los que ameritan cirugía, sin embargo la controversia sobre el tratamiento quirúrgico óptimo para el hiperparatiroidismo secundario continúa.^{1,2}

Algunos autores sugieren que la paratiroidectomía es el mejor tratamiento, ya que respecto a los calcimiméticos es menos caro y hay más costo-beneficio; sin embargo se recomienda que en pacientes con alto riesgo de mortalidad, en los que tienen poco tiempo en diálisis y en los próximos al trasplante renal (< 2 años); sean tratados con calcimiméticos, para evitar los riesgos y complicaciones de la paratiroidectomía.²⁸

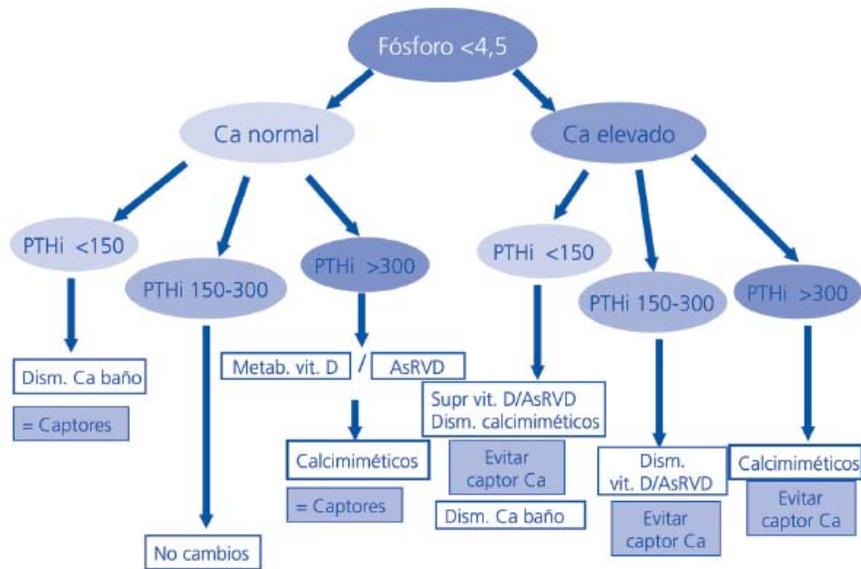


Figura 3

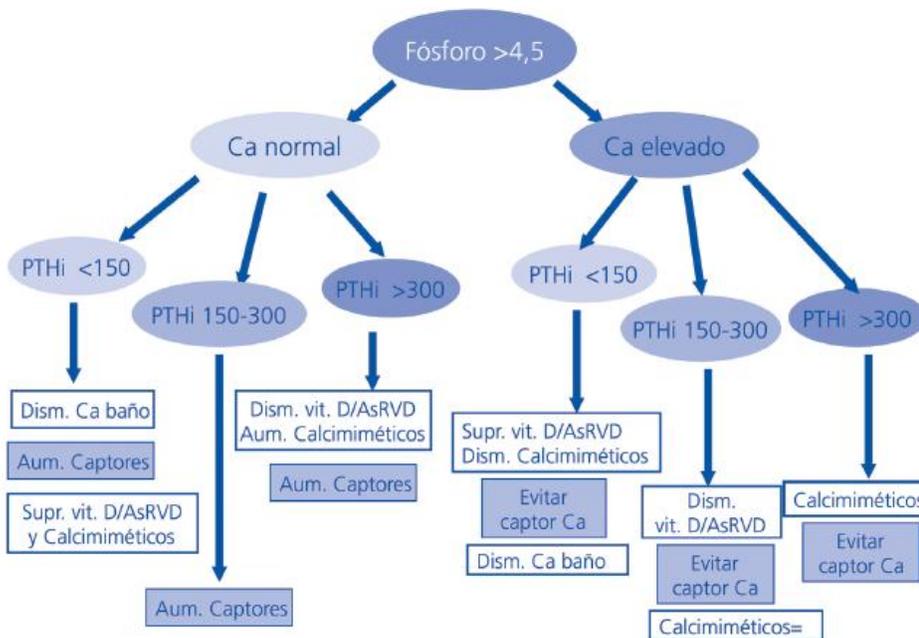


Figura 4

Indicación de paratiroidectomía:

PTH >800pg/ml, Hipercalcemia (>10.2mg/dl), Hiperfosfatemia (>6 mg/dl) refractario a tratamiento médico.

PTH >500pg/ml con presencia de Calcifilaxis

Aumento del tamaño de las glándulas paratiroides en ECO cervical (volumen de la glándula de mayor tamaño de más de 500 mm³) o aumento de captación multiglandular en gammagrafía Sesta-MIBI.

Síntomas como prurito, fractura patológica, calcificaciones ectópicas, vasculares y dolor óseo.^{2,16}

Técnica quirúrgica, paratiroidectomía:

Se han propuesto tres tipos de cirugía:

La primera, descrita en 1960, paratiroidectomía subtotal (resección de 3 y ½ glándulas dejando un pequeño remanente); posteriormente en 1967 se propuso la paratiroidectomía total sin autotrasplante y en 1968 paratiroidectomía total con autotrasplante de tejido paratiroideo. (antebrazo, deltoides, esternocleidomastoideo, musculo tibial anterior o subcutáneo), para evitar calcificaciones de tejidos blandos secundario a un hipoparatiroidismo prolongado.^{3,4}

Algunos autores reportan que la paratiroidectomía total sin autoinjerto, seguida por terapia con calcio y colecalciferol (vitamina D) es una opción factible de realizar en pacientes en tratamiento dialítico crónico logrando una rápida y sostenida mejoría del dolor óseo y regresión de la osteopatía con alta tasa de recambio.³ No obstante otros autores argumentan que esta modalidad conlleva un elevado riesgo de hueso adinámico o hipocalcemia severa y que el tratamiento prolongado con análogos de calcio podría ser perjudicial, por la alta incidencia de calcificaciones vasculares.³

En consecuencia el tratamiento quirúrgico estándar en la actualidad es la paratiroidectomía subtotal (resección de 3 y ½ glándulas) o la paratiroidectomía total con autoinjerto, aunque presentan tasas de recurrencia reportadas entre el 5% y 80%.³ Sin embargo si el procedimiento quirúrgico es realizado por un cirujano experto, disminuye efectivamente niveles de PTH, calcio y fósforo.^{1,3,4}

Se define la persistencia del hiperparatiroidismo cuando el valor de PTH obtenido después del primer o segundo día del postoperatorio es > 60 pg/ ml.

Para el seguimiento post quirúrgico alejado se recomienda monitorizar los niveles de calcio y fósforo semanal o quincenalmente los dos primeros meses, o hasta obtener valores estables. Posteriormente la determinación debe realizarse una vez al mes. El calcitriol debe administrarse conjuntamente con carbonato hasta la normalización de fosfatasa alcalina.⁴

Se define la recurrencia del hiperparatiroidismo cuando el valor de PTH es >250 pg/ ml después de 6 meses de la cirugía y que requiera en su evolución nueva Paratiroidectomía.^{1,3,4}

Se define hipoparatiroidismo niveles de PTH <10pg/ml después del sexto mes post paratiroidectomía.

Complicaciones de Paratiroidectomía:

Dentro de las complicaciones más frecuentes reportadas en el post quirúrgico se encuentran: hipocalcemia postquirúrgica, parálisis de las cuerdas vocales y hematomas.

La hipocalcemia puede ser transitoria o permanente, de los pacientes a quienes se les realizan exploración bilateral del cuello un 10-20% presentan hipocalcemia, por lo que en el tratamiento postquirúrgico deben tener reemplazo con calcio y calcitriol, así como preservar la vascularidad de las glándulas durante la cirugía para evitar estas complicaciones.

La lesión del nervio laríngeo recurrente puede causar disfonía, algunos pacientes tienen parálisis temporal, y de un 3 a 5% presentan esta complicación de manera permanente; el incremento en su incidencia depende de variantes anatómicas.

El hematoma puede llegar a ser una complicación fatal, ya que puede causar compromiso de la vía aérea y asfixia. Su incidencia post paratiroidectomía es de 0.7 a 1.1% y el tratamiento es el drenaje inmediato.

Síndrome de hueso hambriento:

En el HPT existe un exceso de hormona PTH que estimula la actividad osteoclástica causando

desmineralización de la matriz ósea y liberando calcio al torrente sanguíneo. Tras la paratiroidectomía los niveles séricos de PTH caen dramáticamente, por ello la resorción ósea inducida por la PTH cesa, mientras que la actividad osteoblástica continua dando como resultado incremento en la captación ósea de calcio, fosforo y magnesio, apareciendo así el Síndrome de Hueso Hambriento, que se caracteriza por niveles persistentemente disminuidos de calcio, fosforo y aumento en la FA, siendo marcadores de un incremento de la actividad osteoblástica.^{3,4,8}

Los factores predictores del desarrollo del síndrome de hueso hambriento son: presencia de adenoma mayor a 5 cm de diámetro, niveles preoperatorios elevados de PTH, calcio y fosfatasa alcalina, la osteítis fibrosa quística y edad mayor de 60 años.^{3,4}

Tratamiento del síndrome de hueso hambriento:

Para evitar complicaciones como es el síndrome de hueso hambriento debe de haber una adecuada preparación pre- paratiroidectomía que incluye: Administrar 1-2 g de calcitriol post diálisis en las tres sesiones previas a la cirugía.^{3,4,8}

Para la efectividad de la cirugía se debe medir la PTH intraoperatoria: Valores de PTHi < 45 pg/ ml a los 30 minutos asegura la efectividad de la cirugía.⁴

En el seguimiento postquirúrgico inmediato se recomienda realizar calcemia de 2-6 veces/ día las primeras 72 horas, después dos veces al día hasta que los valores de Ca⁺ se mantengan estables. Se debe iniciar infusión de gluconato de Ca⁺ IV inmediatamente después de la cirugía a una dosis de 1 a 2 g de Ca⁺ elemental (1 ampula 10% de 10 ml = 90 mg Ca) para mantener los niveles de Ca plasmático > 7,5 mg/ dl. Cuando la vía oral sea posible iniciar carbonato de Ca⁺ a dosis de 2- 6 g/día de calcio elemental VO, dividida en 3-5 tomas, lejos de las comidas y ajustada de acuerdo a los valores de laboratorio. Administrando conjuntamente calcitriol 1-2 g/día y ajustada de acuerdo a las necesidades.⁴

En pacientes en hemodiálisis se sugiere aumentar concentración de Ca⁺ en el dializante a 3,5 mEq/l o administrar 1 ampula de gluconato de calcio en la última hora de diálisis.

Para el seguimiento post quirúrgico alejado se recomienda monitorizar los niveles de calcio y fósforo semanal o quincenalmente los dos primeros meses, o hasta obtener valores estables. Posteriormente la determinación debe realizarse una vez al mes. El calcitriol debe administrarse conjuntamente con carbonato hasta la normalización de fosfatasa alcalina.⁴

MATERIAL Y MÉTODOS

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La paratiroidectomía es el tratamiento de elección cuando se trata de hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica severo, refractario a tratamiento médico, no obstante no hay suficiente bibliografía que sustente que estos pacientes puedan llegar a metas de acuerdo a las guías NF/KDOQI, sin embargo se ha observado que logran tener una disminución de las complicaciones cardiovasculares y mortalidad.

Por lo que esta investigación dará a conocer la respuesta que tiene la población mexicana del CMN "20 de Noviembre" ISSSTE ante la paratiroidectomía, dando a conocer el porcentaje de pacientes que logran llegar a los objetivos recomendados por las guías respecto a niveles séricos de calcio y PTH; cuál es la técnica quirúrgica mayormente realizada y cuáles son las complicaciones más graves principalmente.

HIPÓTESIS.

Hipótesis nula

La paratiroidectomía no se relaciona con un decremento en PTH, calcio, fósforo y producto Calcio-Fósforo en pacientes con HPTS severo refractario a tratamiento médico convencional.

Hipótesis alterna

La paratiroidectomía se relaciona con un decremento en PTH, calcio, fósforo y producto Calcio-Fósforo en pacientes con HPTS severo refractario a tratamiento médico.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar qué porcentaje de pacientes que fueron sometidos a paratiroidectomía con HPT severo secundario refractario a tratamiento, logra llegar a metas de acuerdo a las guías NF/KDOQI posterior a la paratiroidectomía respecto a niveles de hormona paratiroidea al primer día, al mes, a los 3 y 6 meses. Entre los años comprendidos del 2008 al 2013

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Determinar número y porcentaje de pacientes que presentaban alteraciones estructurales de las glándulas paratiroideas, adenoma o hiperplasia.
- Tipo de cirugía realizada
- Complicaciones postquirúrgicas más frecuentes.
- Porcentaje de pacientes que presentan síndrome de hueso hambriento.

JUSTIFICACIÓN.

Las complicaciones del hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica constituyen un problema de salud pública muy importante, que por las alteraciones cardiovasculares pueden conducir a la muerte del enfermo.

En estadios avanzados de la enfermedad renal crónica y sobretodo en pacientes que llevan varios años de antigüedad en tratamiento sustitutivo de la función renal; con hiperparatiroidismo secundario severo, la respuesta a tratamiento médico es muy pobre, debido a las alteraciones estructurales que puede presentar la glándula paratiroidea como son hiperplasia o adenoma; siendo en estos casos la paratiroidectomía el tratamiento de elección para un mejor control de los parámetros bioquímicos y lograr así, evitar o retrasar las complicaciones óseas, cardiovasculares y/o la muerte.

Sin embargo no hay suficiente evidencia para determinar si la paratiroidectomía logra una reducción de calcio: 8.4-9.5mg/dl PHT: < 300pg/ml a los 6 meses acorde con las metas establecidas por las guías NF/KDOQI, sin desarrollar recurrencia o hipoparatiroidismo post quirúrgico; por lo que el protocolo de investigación pretende dar a conocer el porcentaje de pacientes que llegan a metas de acuerdo a la NF/KDOQI post paratiroidectomía del metabolismo mineral óseo en pacientes con HPTS severo y refractario a tratamiento en pacientes en TSFR.

MÉTODO

Diseño y tipo de estudio.

Por la maniobra del observador: Observacional
Por el número de mediciones: Longitudinal
Por la recolección de datos: Retrospectivo
Por el tipo de análisis: Descriptivo

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal del año 2008 al 2013.

Se revisarán las libretas de programaciones quirúrgicas del año 2008 al 2013 del CMN 20 de Noviembre ISSSTE, en busca de las paratiroidectomías realizadas en ese periodo de tiempo. Posteriormente se revisarán los expedientes clínicos de dichos pacientes identificando a aquellos con diagnóstico de Hiperparatiroidismo severo secundario a enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal ya sea en Dialisis peritoneal o hemodiálisis que hayan fracasado a tratamiento médico convencional, es decir, sales de calcio, análogos de vitamina D selectivos y no selectivos, quelantes de fósforo como sevelamer, incluso a aquellos que hayan recibido o no calcimiméticos.

Registrando la edad, género, etiología de la enfermedad renal crónica, el tiempo de diagnóstico de la misma, el tipo de tratamiento sustitutivo de la función renal, diálisis peritoneal o hemodiálisis y el tiempo de antigüedad en cada una, además de tipo de paratiroidectomía realizada, complicaciones post quirúrgicas, niveles séricos de calcio y PTH previo al tratamiento quirúrgico y posterior al mismo inmediato, a la semana, 1 mes, 3 meses y 6 meses, para determinar qué porcentaje de pacientes llegan a metas NFK-K/DOQI post paratiroidectomía.

Se buscará si se realizaron estudios de imagen como ultrasonido o gammagrama paratiroideo en busca de alteraciones de la glándula como hiperplasia o adenoma paratiroideo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión.

Mayores de 18 años

Diagnóstico de Hiperparatiroidismo Secundario a ERC Severo Refractario a tratamiento médico
Tratamiento sustitutivo de la función renal, ya sea diálisis peritoneal o hemodiálisis sometidos a paratiroidectomía.

Criterios de exclusión.

Pacientes que no concluyeron el seguimiento por parte de la consulta externa de Nefrología, o con expedientes no disponibles.

VARIABLES DE INTERÉS:

- Características Demográficas:

Género:

Definición conceptual: Género consignado en el expediente clínico

Definición operacional: Género consignado en el expediente clínico

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Edad:

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona desde su fecha de nacimiento

Definición operacional: Años cumplidos consignados en el expediente

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Etiología de la enfermedad renal crónica:

Definición conceptual: Causa responsable de la enfermedad renal crónica.

Definición operacional: Causa responsable de la enfermedad renal crónica consignada en el expediente clínico

Tipo de variable: Cualitativa politómica

Tiempo de evolución de la enfermedad renal crónica:

Definición conceptual: Tiempo desde que se realizó el diagnóstico de enfermedad renal crónica hasta la fecha.

Definición operacional: Tiempo desde que se realizó el diagnóstico de enfermedad renal crónica hasta la fecha consignado en el expediente clínico

Unidad de medición: Años.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Tipo de TSFR:

Definición conceptual: Tipo de tratamiento sustitutivo de la función renal, ya sea Diálisis peritoneal o Hemodiálisis.

Definición operacional: Tipo de tratamiento sustitutivo de la función renal, ya sea Diálisis peritoneal o hemodiálisis

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Tiempo de antigüedad en TSFR:

Definición conceptual: Tiempo en el que un paciente ha permanecido en tratamiento sustitutivo de la función renal, ya sea diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Definición operacional: Tiempo en el que un paciente ha permanecido en tratamiento sustitutivo de la función renal, ya sea diálisis peritoneal o hemodiálisis consignado en el expediente clínico.

Unidad de medición: Años

Tipo de variable: cuantitativa continua

DETERMINANTES DE RESPUESTA:**Calcio sérico:**

Definición Conceptual: Ión útil para el metabolismo mineral óseo, que se determina en la sangre del paciente.

Definición Operacional: Niveles séricos de este ión tomado del expediente clínico

Unidad de medición: Se expresa en mg/dl

Tipo de variable: Variable cuantitativa continua

PTH sérica:

Definición conceptual: Niveles séricos de Hormona paratiroidea del paciente

Definición operacional: Niveles séricos de Hormona paratiroidea reportados en el expediente clínico

Unidad de medición: Se expresa en pg/ml

Tipo de variable: cuantitativa continua

Procesamiento y análisis estadístico.

Las variables cuantitativas serán reportadas como media, desviación estándar, medianas y / o rango, dependiendo del caso.

Las frecuencias absolutas y relativas se utilizarán para las variables categóricas.

El impacto de las características clínicas y de laboratorio sobre los pronósticos se medirá mediante ANOVA.

El análisis se realizará utilizando el SPSS versión 13.0 (SPSS Inc. Chicago IL, USA).

Las variables demográficas a tomar en cuenta son: Edad, género, Etiología de la ERC, Tiempo de diagnóstico de la ERC, Tipo de TSFR, tiempo de antigüedad del TSFR.

Las determinantes de respuesta son: Niveles séricos de Calcio y PTH

ASPECTOS ÉTICOS.

Conflicto de intereses.

Los investigadores declaran no tienen ningún conflicto de interés.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

El presente protocolo no representa ningún conflicto de bioseguridad para los pacientes que se incluyan en el estudio, ya que es un estudio retrospectivo, observacional.

RECURSOS HUMANOS.

Los recursos humanos serán los autores de la tesis.
Investigadores clínicos.
Técnico en informática y estadística.

RECURSOS MATERIALES.

Libreta de Programación quirúrgica
Expedientes clínicos
Equipos de cómputo

RECURSOS FINANCIEROS.

El presente protocolo no requiere un financiamiento adicional, pues las variables clínicas y las variables bioquímicas que se desean recolectar se obtendrán de los expedientes clínicos de los pacientes del CMN "20 de Noviembre".

RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES.

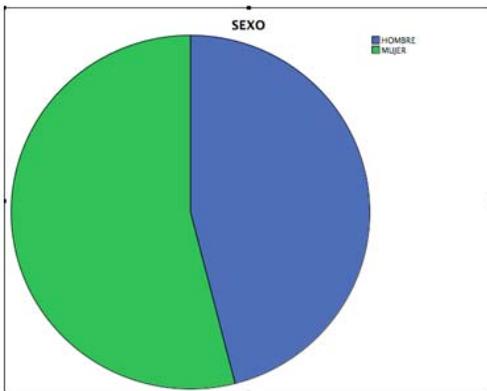
Este protocolo de investigación nos permitirá obtener un conocimiento de gran interés en el área de la nefrología ya que se realizará en pacientes mexicanos del ISSSTE, siendo que en esta población no hay suficientes estudios que demuestren que la paratiroidectomía es el tratamiento de elección en pacientes refractarios al tratamiento médico para lograr las metas establecidas por las NFK –K/DOQI.

Resultados: Se identificaron 180 pacientes posoperados de paratiroidectomía dentro de un periodo comprendido del 2008 al 2013, encontrándose solamente 50 pacientes con hiperparatiroidismo severo secundario a ERC con refractariedad a tratamiento médico convencional.

De los 50 pacientes seleccionados, 27 fueron del género femenino y 23 masculino. (Tabla 1) (Gráfica A)

SEXO					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	HOMBRE	23	45,1	46,0	46,0
	MUJER	27	52,9	54,0	100,0
	Total	50	98,0	100,0	
			2,0		
			100,0		

Tabla 1



Gráfica A

Con un rango de edad entre 19 y 75 años; promedio: 45.3 años. (Tabla 2) Gráfica B

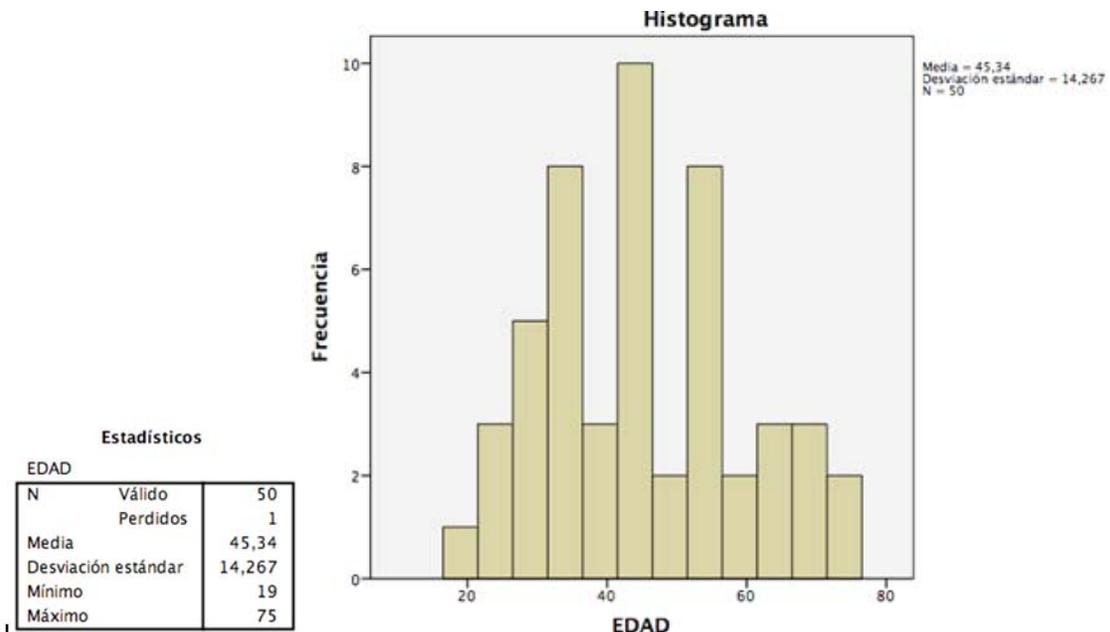


Tabla 2, Gráfica B

La etiología más frecuente de la ERC fue la Diabetes Mellitus tipo 2. (Tabla 3)

ETIOLOGIA					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	DM2	23	45,1	46,0	46,0
	HAS	6	11,8	12,0	58,0
	GMN	6	11,8	12,0	70,0
	LES	4	7,8	8,0	78,0
	OTRAS	4	7,8	8,0	86,0
	NO FILIADA	7	13,7	14,0	100,0
	Total	50	98,0	100,0	
			2,0		
			100,0		

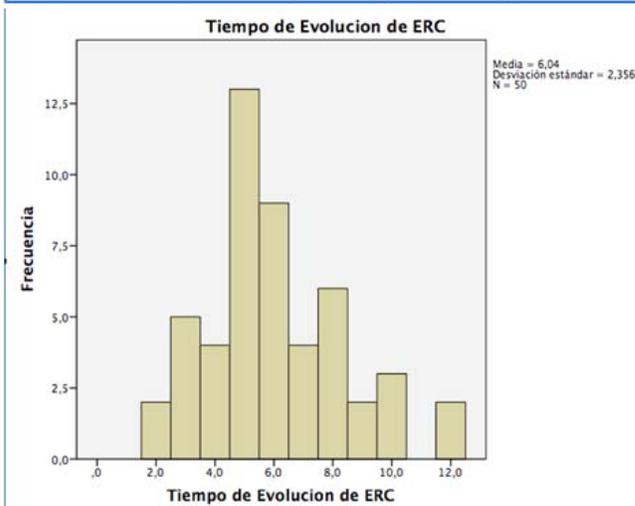
Tabla 3

El tiempo promedio de evolución de la ERC fue de 6 años, la mayoría de los pacientes (39) se encontraban en un rango de evolución entre 5 y 10 años; el tiempo promedio de antigüedad en

TSFR fue de 5 años, la terapia de reemplazo renal fue predominantemente diálisis peritoneal versus hemodiálisis; 29 vs 21 respectivamente. (Tabla 4,5,6) Gráfica C,D

Tiempo de Evolucion de ERC					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	2,0	2	3,9	4,0	4,0
	3,0	5	9,8	10,0	14,0
	4,0	4	7,8	8,0	22,0
	5,0	13	25,5	26,0	48,0
	6,0	9	17,6	18,0	66,0
	7,0	4	7,8	8,0	74,0
	8,0	6	11,8	12,0	86,0
	9,0	2	3,9	4,0	90,0
	10,0	3	5,9	6,0	96,0
	12,0	2	3,9	4,0	100,0
	Total	50	98,0	100,0	
Total			100,0		

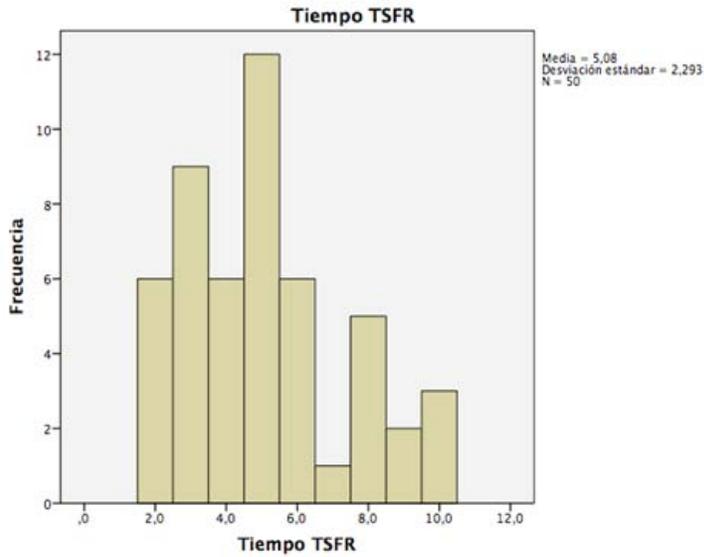
Tabla 4



Gráfica C

Tiempo TSFR					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	2,0	6	11,8	12,0	12,0
	3,0	9	17,6	18,0	30,0
	4,0	6	11,8	12,0	42,0
	5,0	12	23,5	24,0	66,0
	6,0	6	11,8	12,0	78,0
	7,0	1	2,0	2,0	80,0
	8,0	5	9,8	10,0	90,0
	9,0	2	3,9	4,0	94,0
	10,0	3	5,9	6,0	100,0
	Total	50	98,0	100,0	
Total			100,0		

Tabla 5



Gráfica D

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	HD	21	41,2	42,0	42,0
	DP	29	56,9	58,0	100,0
	Total	50	98,0	100,0	
			2,0		
Total			100,0		

Tabla 6

Los 50 pacientes presentaron alteraciones estructurales de las glándulas paratiroides, 19 presentaron hiperplasia y 31 adenoma. (Tabla 7)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	HIPERPLASIA	19	37,3	38,0	38,0
	ADENOMA	31	60,8	62,0	100,0
	Total	50	98,0	100,0	
			2,0		
			100,0		

Tabla 7

El promedio de los niveles séricos de PTH previos a la paratiroidectomía fueron de: 1545.18pg/ml, con una PTH mínima de 800pg/ml y una máxima de 3960pg/ml; los niveles promedio de PTH al primer día post cirugía de: 53.06 pg/ml, a los 3 meses: 41.54 y a los 6 meses de 39.9 pg/ml

El promedio de los niveles séricos de Calcio previos a la paratiroidectomía fueron de 9.36 mg/dl, al primer día post cirugía de: 7.08 mg/ml, a la semana de 6.9 mg/dl, a los 3 meses de 8.16 mg/dl y a los 6 meses de: 8.49 mg/dl (Tabla 8, 9, 10), Gráfica E,F

		EDAD	PTH PRE	SEXO	ETIOLOGIAC	TIPO DE SFR	GAMAGRAMA	CA PRE
N	Válido	50	50	51	50	50	50	50
	Perdidos	1	1	0	1	1	1	1
Media		45,34	1545,180		2,62	1,58	2,620	9,362
Desviación estándar		14,267	791,9291		1,883	,499	,4903	,9572
Mínimo		19	800,0		1	01	2,0	8,0
Máximo		75	3960,0		6	02	3,0	13,0

Tabla 8

PTH PRE (agrupado)

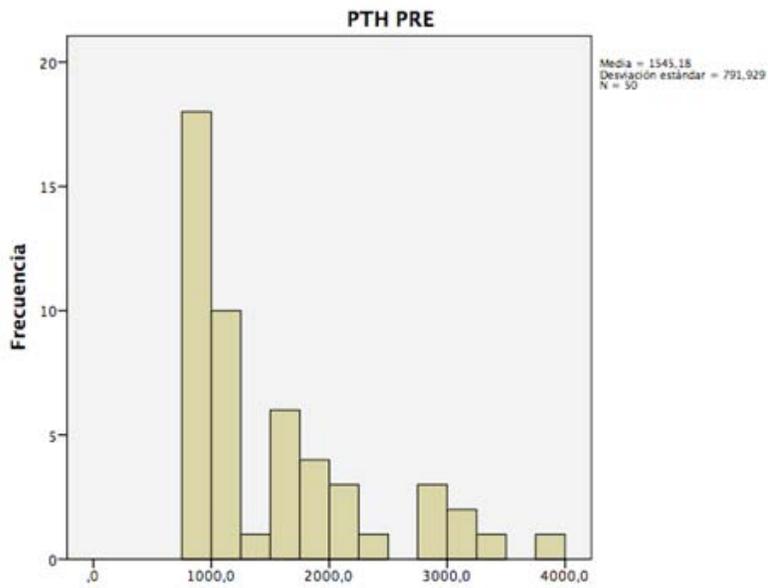
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	800-1600	33	64,7	66,0	66,0
	1601-2480	10	19,6	20,0	86,0
	2481-3279	5	9,8	10,0	96,0
	3280-MORE	2	3,9	4,0	100,0
	Total	50	98,0	100,0	
Total			2,0		
			100,0		

Tabla 9

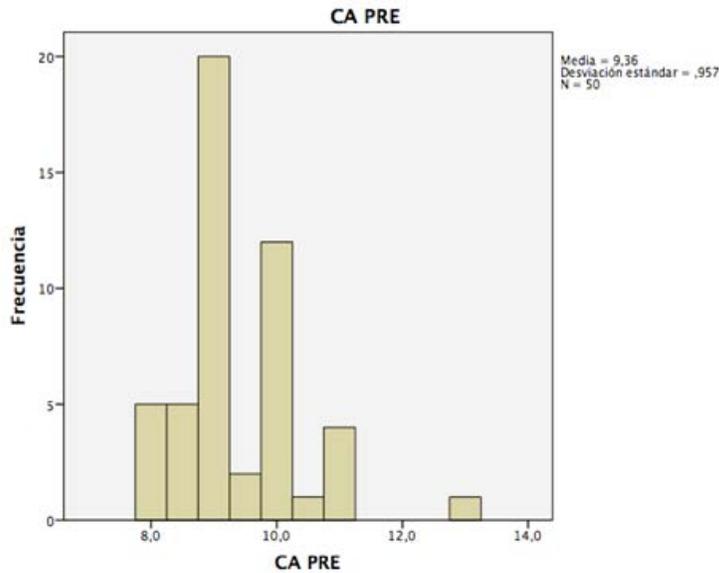
CA PRE (agrupado)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	8-10	43	84,3	86,0	86,0
	10.1-12	6	11,8	12,0	98,0
	12.1-13	1	2,0	2,0	100,0
	Total	50	98,0	100,0	
Total			2,0		
			100,0		

Tabla 10



Gráfica E



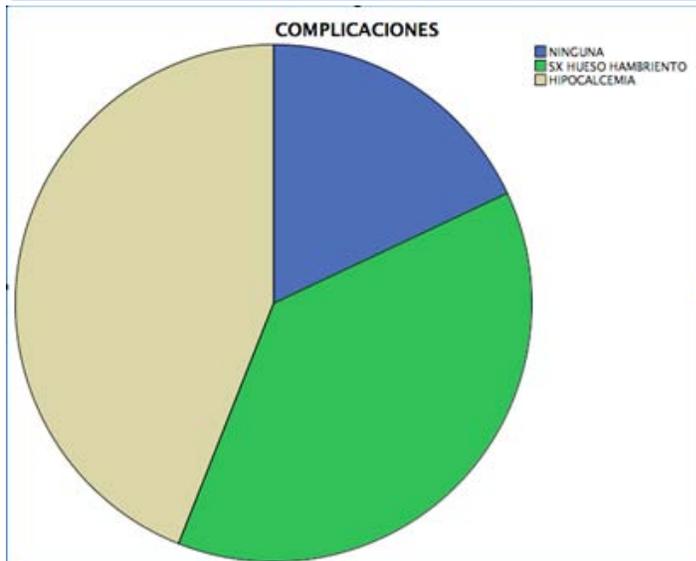
Gráfica F

El tipo de paratiroidectomía que se realizó en los 50 pacientes fue la resección de 3 glándulas y ½ con autoinjerto en antebrazo, no hubo ninguna complicación relacionada a la técnica quirúrgica, sin embargo la hipocalcemia se presentó en 22 pacientes y 19 desarrollaron síndrome de hueso hambriento. (Tabla 11) Gráfica G

El síndrome de hueso hambriento se presentó de igual manera tanto en hombre como en mujeres, mayormente en pacientes en DP que en HD, 10 vs 9 pacientes; y con niveles de PTH >1000pg/ml

COMPLICACIONES					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NINGUNA	9	17,6	18,0	18,0
	SX HUESO HAMBRIENTO	19	37,3	38,0	56,0
	HIPOCALCEMIA	22	43,1	44,0	100,0
	Total	50	98,0	100,0	
Perdidos	Sistema	1	2,0		
Total		51	100,0		

Tabla 11



Gráfica G

11 pacientes presentaron persistencia del hiperparatiroidismo secundario al primer día post quirúrgico con PTH > 60pg/ml, sin embargo ninguno presentó recurrencia a los 6 meses de haber realizado el procedimiento quirúrgico; todos llegaron a metas de acuerdo a guías NF-K/DOQI, respecto a niveles de PTH y calcio sérico. (Tabla 12,13)

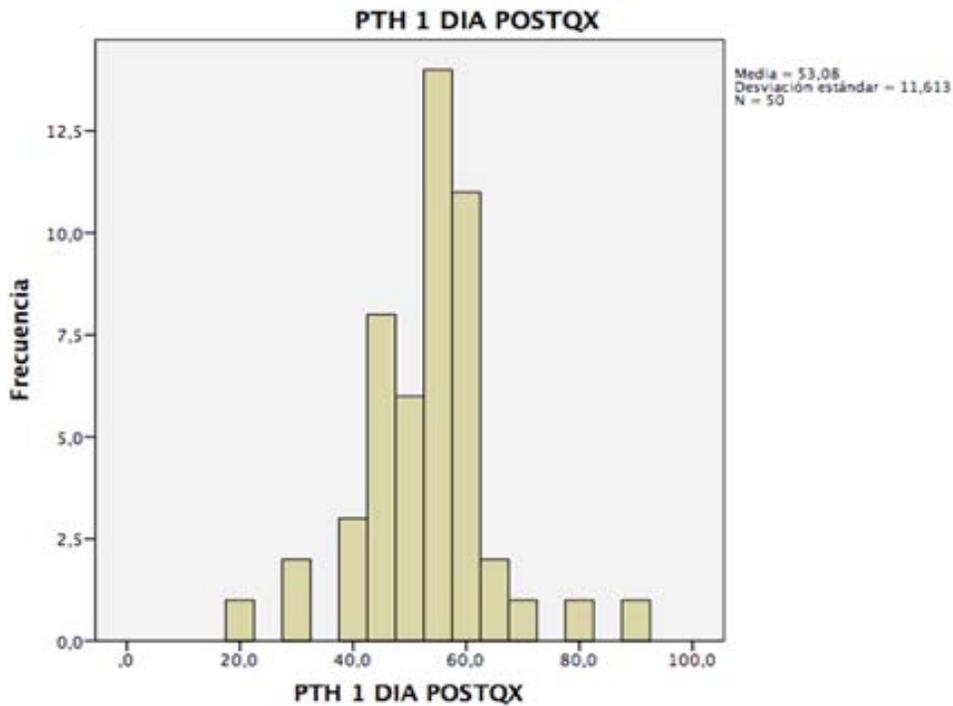


Tabla 12

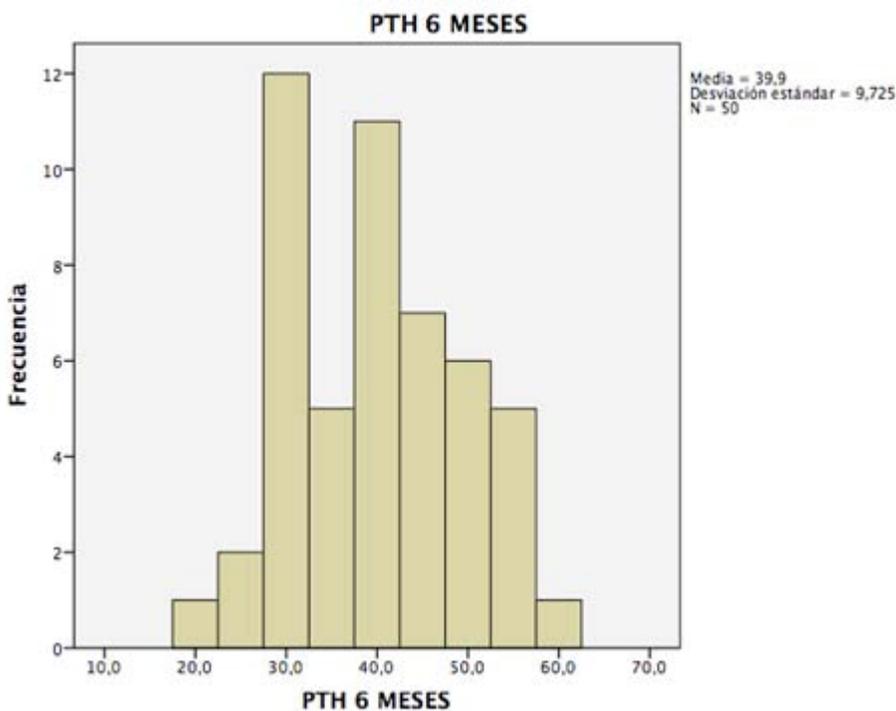


Tabla 13

El análisis estadístico se realizó con medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la distribución de las variables. Se utilizó la prueba de hipótesis de acuerdo a la normalidad de los datos con t de Student para grupos independientes o U de Mann-Whitney para variables continuas, mientras que para las variables categóricas se usará prueba de X^2 o prueba exacta de Fisher cuando la frecuencia observada sea ≤ 5 . Todos los contrastes de hipótesis serán bajo un nivel alfa ≤ 0.05 .

Cuando se comparó el tipo de terapia sustitutiva renal con las complicaciones, no se encontró diferencia estadísticamente significativa de su prevalencia en los grupos de hemodiálisis y diálisis peritoneal. ($p=.062$ y $p=.250$).

CONCLUSIONES:

La paratiroidectomía es el tratamiento de elección en pacientes con Hiperparatiroidismo severo secundario a enfermedad renal crónica que no responden adecuadamente a tratamiento médico convencional, logrando llegar a metas recomendadas por las guías, lo cual conlleva a una reducción en las complicaciones cardiovasculares, anemia, alteraciones óseas y mortalidad.

En nuestro centro la paratiroidectomía realizada fue 3 y $\frac{1}{2}$ con autoinjerto, logrando resultados espectaculares, aun no se cuenta con suficiente evidencia respecto a qué tipo de paratiroidectomía resulta mejor y con menos efectos adversos.

Dentro de las complicaciones la hipocalcemia fue la más frecuente que respondió adecuadamente con tratamiento médico, posteriormente el síndrome de hueso hambriento; estas complicaciones se pueden llegar a minimizar si se administra un tratamiento médico adecuado previo, trans y posterior a la paratiroidectomía.

A mayor tiempo de evolución de la ERC y a mayor tiempo de antigüedad mayores niveles séricos de PTH y calcio previos a la paratiroidectomía y a los 6 meses posteriores de la cirugía.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Cunningham J, Locatelli F y Rodriguez M. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis Disease Progression, and Therapeutic options. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 913–921.
- 2.- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney International 2009; 76 (113):S1-S130.
- 3.- Juan C. Espinoza et al. Paratiroidectomía total sin autotrasplante en pacientes con hiperparatiroidismo secundario: Revisión sistemática y meta-análisis.
- 4.- Adriana Peñalba et al. Concenso en metabolismo óseo y mineral. sociedad argentina de nefrologia.version 2010. capitulo VII: Paratiroidectomía en la enfermedad renal crónica y un apéndice sobre biopsia ósea. diálisis y trasplante
- 5.- Total parathyroidectomy with autotransplantation in patients with renal hyperparathyroidism: indications and surgical approach. ST avros Gourgiotis. ET AL. HORMONES 2006, 5(4):270-275
- 6.- Drueke TB: Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1141–1152.
- 7.- Goodman WG, Quarles LD: Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. Kidney Int 2008; 74: 276 –288.
- 8.- A. Peñalba, E. del valle. Parathyroidectomy in chronic kidney disease patients in Argentina: pre surgical studies, types of surgery, recurrence and persistence. Nefrología, Diálisis y Trasplante 2014; 34 Pág. 13 – 20
- 9.-Rosa J. Juan Manuel López Gómez, et.al. Parathyroidectomy: Whom and when? Kidney International, Vol. 63, Supplement 85 (2003), pp. S97–S100
- 10.- Markus Ketteler, Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D for the treatment of secondary Hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis:study design and baseline characteristics of the IMPACT SHPT study. Nephrol Dial Transplant (2012)
- 11.- M. D. Arenas, et. al ¿Es el cinacalcet un tratamiento coste-efectivo en el hiperparatiroidismo secundario severo en pacientes en hemodiálisis? Revista Nefrología 2008; 28 (5) 511-516
- 12.- Jill S. Lindberg. Cinacalcet HCl, an Oral Calcimimetic Agent for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study.
- 13.- The CARL Guidelines – Caring for Australasians with Renal Impairment. Bone Disease (April 2006)
- 14.- José-Vicente Torregrosa. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-MM). Nefrologia 2011;31(Suppl.1):3-32 doi:10.3265 /Nefrologia. pre2011 .Jan.10816
- 15.- Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, Naveh-Many T: Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. Kidney Int 77: 211–218, 2010
- 16.- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 39:S1-S246, 2002

- 17.- Ezequiel Bellorin-Font, et al. Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos. *Nefrología* 2013;33(Suppl.1):1-28
- 18.- Emanuel Zittl, et al. Management of Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis Patients. Intech 2013
- 19.- Tsung-Liang Ma, et al. Parathyroidectomy Is Associated with Reduced Mortality in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *BioMed Research International* Volume 2015, Article ID 639587, 7 pages.
- 20.- Bryan Kestenbaum, Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney International*, Vol. 66 (2004), pp. 2010–2016
- 21.- Ioannis Konstantinidis, Utilization of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in end-stage renal disease. *Clin Kidney J* (2013) 6: 277–282
- 22.- Sandro Mazzaferro, Parathyroidectomy as a therapeutic tool for targeting the recommended NKF-K/DOQITM ranges for serum calcium, phosphate and parathyroid hormone in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 2319–2323
- 23.- Aiji Yajima, Significance of time-course changes of serum bone markers after parathyroidectomy in patients with uraemic hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 1645–1657
- 24.- Stavros Gourgiotis. Total parathyroidectomy with autotransplantation in patients with renal hyperparathyroidism: indications and surgical approach. *Hormones* 2006, 5(4):270-275
- 25.- Canadillas S, Canalejo R, Rodriguez-Ortiz ME y cols. The up-regulation of the parathyroid VDR expression by extracellular calcium is mediated by the ERK1/2-MAPK signaling pathway. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F1197–1204
- 26.- Canalejo A, Canalejo R, Rodriguez ME, Martinez-Moreno JM y cols. Development of parathyroid gland hyperplasia without uremia: role of dietary calcium and phosphate. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1087–97.
- 27.- Yoshihiro Tominaga. Current status of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in Japan. *NDT Plus* (2008) 1 [Suppl 3]: iii35–iii38
- 28.- Rajeev Narayan, MD, et al. Parathyroidectomy Versus Cinacalcet Hydrochloride–Based Medical Therapy in the Management of Hyperparathyroidism in ESRD: A Cost Utility Analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 49, No 6 (June), 2007: pp 801-813