



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO
**ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE PARATHORMONA PRE QUIRÚRGICA Y
DOSIS DE CALCIO AL EGRESO CON LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES
CON PARATIROIDECTOMÍA SUBTOTAL POR HIPERPARATIROIDISMO
SECUNDARIO.**

TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE **NEFROLOGÍA**

PRESENTA
JACKELIN LIZZETH CARMONA CUEVAS

TUTOR PRINCIPAL
RAUL EDGAR SANTACRUZ ADI



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

HOJA RECOLECCIÓN DE FIRMAS

ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE PARATHORMONA PRE QUIRÚRGICA Y DOSIS
DE CALCIO AL EGRESO CON LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON
PARATIROIDECTOMÍA SUBTOTAL POR HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO.

TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGÍA

DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA
FABIOLA PAZOS PÉREZ
PROFESORA TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGÍA



DOCTOR
RAUL EDGAR SANTACRUZ ADI
TUTOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MEDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EN NEFRONO-NEFROLOGIA GINECOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL CIQO 037

Registro COFEPRIS 17 CI 09 019 034
Registro COBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 3017082

SECRETARÍA DE SALUD, 08 de agosto de 2022

Dr. Raul Edgar Santacruz Adá

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE PARATHORMONA PRE QUIRÚRGICA Y DOSIS DE CALCIO AL EGRESO CON LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON PARATIROIDECTOMÍA SUBTOTAL POR HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O**:

Número de Registro Institucional
R-2022-3601-188

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

PRESENTE

Dr. Carlos Frayre Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

CIQO037

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia que ha sido mi gran fortaleza.

En especial a mi madre que siempre me apoyado siendo mi pilar y guiándome, a mi padre que sé que se encuentra conmigo siendo mi ángel y a mi hermano que me llena de cariño e inmenso amor.

Gracias a mis profesores y compañeros que siempre generaron sed de conocimiento y apoyaron mi desarrollo académico.

ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE PARATOHORMONA PRE QUIRÚRGICA Y DOSIS DE CALCIO AL EGRESO CON LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON PARATIROIDECTOMÍA SUBTOTAL POR HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

ÍNDICE

I. Resumen.	7
1. Antecedentes.	7
2. Objetivo.	8
3. Material y métodos.	8
4. Recursos e infraestructura.	8
5. Experiencia del grupo.	8
6. Tiempo a desarrollarse.	8
7. Análisis estadístico.	8
II. Marco teórico.	9
Introducción.	9
Definición.	9
Epidemiología.	10
Fisiopatología.	11
Tratamientos.	12
III. Justificación.	18
IV. Planteamiento del problema.	19
V. Hipótesis.	19
VI. Objetivos.	20
Principal.	20
Específicos.	20
VII. Material y métodos.	20
Diseño del estudio.	20
Selección de muestra.	20
Criterios de inclusión.	21
Criterios de exclusión.	21
Procedimientos.	21
Análisis estadístico.	21
Descripción de las variables.	22

VIII. Aspectos éticos.	24
Contribuciones y Beneficios.	25
Balance Riesgo Beneficio.	26
Beneficio social.	26
Selección de Participantes.	26
VIII. Resultados.	27
IX. Discusión.	31
X. Conclusiones.	35
XI. Anexo.	36
<u>XII. Bibliografía.</u>	37

ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE PARATOHORMONA PRE QUIRÚRGICA Y DOSIS DE CALCIO AL EGRESO CON LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON PARATIROIDECTOMÍA SUBTOTAL POR HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO.

Santacruz Edgar¹, Carmona Jackelin².

I. Resumen.

1. Antecedentes.

La enfermedad renal crónica (ERC) es una patología que afecta hasta el 14% de la población general con una incidencia de 1,409 casos por millón de habitantes en población mexicana (2012). El deterioro de la función renal con una tasa de filtrado glomerular menor a 60ml/min genera alteración dentro del metabolismo mineral y óseo, una de las principales complicaciones es la enfermedad de alto recambio generada por hiperparatiroidismo secundario (HPTS), esta se presenta hasta en el 80% de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal con requerimiento de terapia renal sustitutiva. El HPTS se define como la hiperplasia adaptativa de la glándula paratiroides con aumento de la producción de la paratohormona (PTH). El HPTS genera múltiples complicaciones sistémicas graves como hipercalcemia, hiperfosfatemia, fracturas, calcifilaxis y calcificaciones vasculares que se asocian a aumento de la mortalidad cardiovascular desde un 25% hasta un 50% según los niveles de PTH. Por esta situación se debe otorgar manejo oportuno existiendo manejo farmacológico y manejo quirúrgico, este último a través de la paratiroidectomía que en algunos estudios ha reportado disminución de la mortalidad por todas las causas hasta en un 30% y 40% por causas cardiovasculares. Sin embargo, posterior a la cirugía también se ha determinado incidencia de hipocalcemia entre el 72% al 97%, en los casos específicos de hipocalcemia severa los pacientes pueden presentar convulsiones, arritmias e incluso muerte súbita. En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) son atendidos hasta el 80% de los pacientes con ERC sin embargo no existen estadísticas relacionadas con la prevalencia de HPTS, se desconoce el porcentaje de pacientes que fueron sometidos a paratiroidectomía y su evolución posterior a la misma. Por ello, es necesario estudiar el seguimiento de estos pacientes para determinar la mortalidad asociada y de forma posterior ampliar el campo de estudio en este rubro.

2. Objetivo.

Valorar la asociación de niveles de paratohormona pre quirúrgica y las dosis de calcio oral requeridas de forma post quirúrgica con la mortalidad a un año de seguimiento en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica tratados con paratiroidectomía.

3. Material y métodos.

Se revisaron expedientes clínicos determinando principalmente niveles de paratohormona pre quirúrgicos y dosis de calcio oral post quirúrgica, también se determinó si el paciente falleció y la causa de defunción.

Estudio de mortalidad a los 360 días de paratiroidectomía.

4. Recursos e infraestructura.

Se tomó información de los expedientes clínicos de pacientes afiliados al Instituto Mexicano del Seguro Social que se encontraban en seguimiento por el servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero 2019 a junio 2021.

5. Experiencia del grupo.

En el servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI se atienden alrededor de 60 pacientes post operados de paratiroidectomía al año con seguimiento de los mismos durante al menos uno o mas años.

6. Tiempo a desarrollarse.

Se incluyeron pacientes a los que se les realizó paratiroidectomía por Hiperparatiroidismo secundario a Enfermedad renal crónica de enero 2019 a junio 2021.

7. Análisis estadístico.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se determinó la normalidad de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se determinó la frecuencia de cada variable, así como las medidas de tendencia central, media y desviación estándar para las medidas de dispersión normal.

Las diferencias entre las variables cuantitativas se establecieron usando t-student test, mientras que en el caso de las variables cualitativas se usó la prueba Chi cuadrada. En ambos casos se consideró el intervalo de confianza de 95% y el nivel de significancia estadística de menos de 0.05.

II. Marco teórico.

Introducción.

Se valoró que las paratiroides aparecieron en los seres vivos hace 360 millones de años en la edad carbonífera según Geep en 1963, en el contexto de la evolución de los anfibios con transición de ser organismos marinos rodeados de un ambiente rico en calcio el cual fue modificado a medio terrestre, para mantener reservas de calcio¹. La paratohormona es una hormona fundamental para el mantenimiento del metabolismo mineral y óseo. Esta hormona regula los niveles de calcio y fósforo en nuestro organismo.

En pacientes sanos los riñones mantienen la homeostasis mineral y ósea mediante la interacción de la PTH, calcitriol y Factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23) más Klotho. Actuando así en cuatro órganos diana que son hueso, riñón, intestino y glándula paratiroides².

Sin embargo, dentro de la historia natural de la enfermedad renal se menciona que a partir de una tasa de filtración glomerular debajo de $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ hay cambios en el metabolismo mineral y óseo³.

Definición.

En la actualidad la guía KDIGO define como Enfermedad mineral-ósea por Enfermedad renal crónica (EMO-ERC) a un conjunto de cambios bioquímicos, clínicos e histológicos que ocurren como consecuencia de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC como una entidad sistémica. Generando así tres áreas de afección las cuales son: 1) niveles alterados de calcio, fósforo, PTH, calcitriol, FGF-23 y Klotho, 2) alteraciones en el remodelado y mineralización ósea y por último 3) calcificaciones extra esqueléticas en tejidos blandos y arterias⁴.

Dentro de esta afección sistémica se encuentra el Hiperparatiroidismo secundario el cual se determina por la hiperplasia adaptativa de la glándula paratiroides con aumento de la producción de la PTH³. Los niveles normales dependen del estadio clínico en el que se encuentre el paciente, en KDIGO 3 los niveles van de 35-70 pg/ml, 4-5 los niveles normales son de 70-110 pg/ml mientras que en el 5 con terapia renal sustitutiva los niveles pueden ir de 150-300 pg/ml⁵, mientras por guías KDIGO mencionan niveles de 2 a 9 veces arriba del valor normal, tomando niveles establecidos por laboratorio de referencia⁴. Se ha observado que la mayoría de los pacientes con HPTS presenta niveles >150pg/ml³.

Epidemiología.

La enfermedad renal crónica es una patología que afecta hasta el 14% de la población general con una incidencia de 1,409 casos por millón de habitantes en población mexicana (2012)⁶. Se menciona que alrededor del 80% de los pacientes en transición a terapia renal sustitutiva tienen HPTS. La propia ERC es tercera causa de mortalidad en México (Global Health Data Exchange) 2005-2016, con una tasa de mortalidad de 7.99 defunciones por cada 100,000 habitantes según el reporte de Subsistemas Estadístico y Epidemiológico (SEED)⁷, mientras en 2020 las cifras de decesos aumentaron a 15,455 (INEGI)⁸, los factores de riesgo para muerte en estos pacientes se han relacionado con el compromiso cardiovascular asociado a estados de hiperfosfatemia y niveles de parathormona elevados⁹. Se ha demostrado que los niveles de PTH >495 pg/ml aumentan un 25% más de riesgo de mortalidad cardiovascular¹⁰. De forma post quirúrgica también existen complicaciones como lo es la hipocalcemia, se llega a presentar entre el 72 y el 97% de los pacientes, se ha observado que la hipocalcemia severa puede causar convulsiones, arritmias e incluso muerte súbita¹¹.

Fisiopatología.

Se ha observado que en los estadios KDIGO 3 y 4 de ERC el balance de fósforo es neutro por los efectos fosfatúricos de la PTH y el Factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23) sin embargo cuando los mecanismos compensatorios empiezan a fallar y los pacientes se vuelven anúricos, genera balance positivo de fósforo². Al presentar esta alteración para eliminación de fósforo se genera fosfatemia por sobrecarga de fósforo con una potencial disminución de calcemia, si bien la retención de fósforo se produce precozmente, no siempre es detectada en determinaciones séricas por lo que el aumento de FGF-23 puede ser un indicador de retención de fósforo de forma inicial⁵.

El factor de crecimiento FGF-23 aumenta exponencialmente a medida que disminuye la función renal y regula a la baja la expresión de 1α -hidroxilasa en células tubulares proximales. Esto conduce a una disminución de $1\alpha, 25$ (OH) D_2 . Las células paratiroides expresan receptores de vitamina D y receptores sensibles al calcio (CaSR) y estas células proliferan y aumentan la síntesis de PTH en deficiencia de calcitriol y bajas concentraciones de calcio ionizado³. La respuesta a un descenso en el calcio iónico mediada por el CaSR es el estímulo más potente para la liberación de PTH².

El desarrollo de hiperparatiroidismo secundario, a su vez, mitiga estos trastornos al aumentar la expresión de 1α -hidroxilasa en el riñón y movilización de calcio ionizado del hueso. Las concentraciones extracelulares altas de fósforo, que se observan comúnmente en pacientes con ERC avanzada, también pueden aumentar la expresión de PTH³. Se ha demostrado que el exceso de PTH promueve la fibrosis cardiaca, actúa sobre células endoteliales para acelerar los procesos ateroscleróticos. Al igual que la salida de calcio y fósforo, el hueso desempeñan un papel importante en el proceso patológico de calcificación vascular que provoca un aumento de la rigidez arterial, hipertrofia del ventrículo izquierdo y

disminución de la perfusión cardíaca, generando así mayor riesgo cardiovascular en estos pacientes¹².

Tratamientos.

Actualmente se han desarrollado múltiples tratamientos para el HPTS dentro de los que se encuentran los quelantes de fósforo no cálcicos, quelantes de fósforo cálcicos, análogos de vitamina D y calcimiméticos, sin embargo, a pesar de la llegada de nuevos fármacos, muchos pacientes no pueden obtener metas de control en los niveles de calcio, fósforo y PTH. En estos casos se toma en cuenta la realización de paratiroidectomía (PTX).

Al realizar resección de esta glándula, se genera una caída drástica de la PTH lo cual simultáneamente suprime el estrés de calcificación extraósea al reducir los niveles séricos de calcio y fósforo, mecanismos que pueden mejorar la supervivencia y los resultados cardiovasculares (CVD)¹².

Las indicaciones para realizar resección quirúrgica de paratiroides implica niveles de PTH >1000pg/ml en paciente asintomático, PTH >800 pg/ml o niveles de PTH arriba de nueve veces su valor basal (KDIGO 2017), aunado a síntomas, específicamente dolor óseo, debilidad muscular, fracturas óseas y prurito, se considera también calcifilaxis (arteriopatía urémica calcificada), valvulopatía¹³, refractariedad al tratamiento médico la cual se define como falta de respuesta al tratamiento adecuado a dosis máximas, posterior a seis meses sin lograr reducción de la PTH <800 pg/ml, complicaciones como hiperfosfatemia e hipercalcemia persistente, aumento de volumen glandular >1cm de diámetro que indica transformación nodular o volumen >500 mm³ lo que sugiere hiperplasia paratiroidea y por último resistencia a la eritropoyetina³. Es importante considerar que para valorar niveles de PTH existen pruebas de primera, segunda y tercera generación, la PTH biointacta es una prueba de última generación, la cual no detecta los fragmentos C-

terminales, obteniendo cifras más bajas que las observadas en PTH intacta, la cual mencionaremos como niveles de (PTH)³.

Después de los 10 años de enfermedad renal en tratamiento con terapia renal sustitutiva se requiere PTX en aproximadamente el 15% de los pacientes y en el 38% de los pacientes después de 20 años¹⁴.

En los pacientes con Enfermedad mineral ósea con HPTS se ha mostrado una elevación de riesgo cardiovascular de 10 a 20 veces mayor que la población general⁹, esto se ha relacionado con la calcificación vascular acelerada, circunstancia dada por retención de niveles excesivos de fósforo y calcio sérico, facilitando depósitos de minerales en vasos sanguíneos en pacientes con Enfermedad renal crónica¹⁶. Recientemente, Block et al. del Sistema de Datos Renales de los Estados Unidos (USRDS) identificó en un análisis multivariado al fósforo (PO₄) sérico elevado como un predictor independiente de mortalidad. El riesgo de mortalidad global asociado con la PO₄ sérica por encima de 6,5 mg/dl fue un 27% mayor que la de los pacientes con niveles entre 2,4 y 6,5 mg/dl¹⁷. También la PTH tiene variedad de efectos cardiovasculares. En el mismo registro USRDS, las concentraciones de PTH >495 pg/mL, en comparación con 91 a 197 pg/mL, se asocian con un mayor riesgo de muerte súbita por CVD¹⁵. Por lo que es importante brindar un tratamiento oportuno para reducir este factor de riesgo y por ende la mortalidad en estos pacientes.

La paratiroidectomía se asocia con una supervivencia entre un 15% y un 57% mayor en pacientes en diálisis y también mejora la hipocalcemia, la hiperfosfatemia, la calcificación tisular progresiva, la densidad mineral ósea y la calidad de vida relacionada con la salud³, otros efectos secundarios como reducción del riesgo de fractura, mejora de la anemia, hipertensión, sistema nervioso autónomo cardíaco, sistema inmune, fuerza muscular y reducción sostenida en el factor de crecimiento de fibroblastos 23, el cual es un factor

emergente derivado del hueso que contribuye a la hipertrofia ventricular izquierda, con esto obtendríamos mejora de la función cardíaca reduciendo la hipertrofia ventricular izquierda¹¹.

Se ha observado que las tasas de hospitalización son 39% más altas en el primer año postoperatorio y posteriormente se reducen³.

Existen distintas técnicas quirúrgicas, solo mencionaremos dos de ellas, la paratiroidectomía total y subtotal. La PTX total conlleva un mayor riesgo de hipocalcemia permanente, mientras que la PTX subtotal genera riesgo de recurrencia del hiperparatiroidismo³.

Esta persistencia de desequilibrio mineral óseo con hipocalcemia en el paciente postquirúrgico genera de igual forma riesgo de complicaciones como arritmias y muerte súbita¹¹.

Varios estudios observacionales han examinado el impacto de la PTX en la supervivencia. Estudios importantes como la cohorte de pacientes de Estados Unidos usando las bases del United States Renal Database System (USRDS) estudió 4,558 pacientes sometidos a una primera paratiroidectomía mientras se encontraban en hemodiálisis o diálisis peritoneal, tuvieron seguimiento desde la fecha quirúrgica hasta que fallecieron, se observaron tasas de mortalidad postoperatoria a los 30 días de PTX del 3.1% con riesgo relativo de muerte a largo plazo 10-15% más bajos que los controles, con mediana de supervivencia de 53.4 meses (IC 95% 51.2-56.4) y 46.8 meses (IC 95% 44.7-48.9) en grupo control. Se asoció a tasa de mortalidad más altas a corto plazo y bajas a largo plazo en pacientes con diálisis crónica¹⁷.

Otro estudio, este de característica observacional unicéntrico en el Hospital Universitario de Ginebra donde valoraron la supervivencia de 40 pacientes con HPTS severo los cuales fueron paratiroidectomizados, grupo comparado con 664 pacientes con Enfermedad renal

terminal (ERT) sin PTX, se encontró una menor tasa de mortalidad en el grupo de pacientes que se sometieron a PTX que el grupo de ERT no operado con un Hazard ratio: 0.23; IC 95% 0.14-0.37¹⁸.

El sesgo del estudio es que los pacientes que se sometieron a PTX eran mas jóvenes, se encontraban con mayor tiempo en diálisis y tenían mayor prevalencia del trasplante renal. Por lo que se organizaron grupo similares con dos controles emparejados para cada caso de PTX (80 controles, 40 PTX). La mortalidad fue mayor entre los que estaban en edad avanzada y aquellos con un alto puntaje de Charlson, número medio de comorbilidades. Los ajustes para estas covariables hicieron que el efecto de PTX no fuera significativo. Concluyendo que la supervivencia está relacionada con la gravedad de las comorbilidades asociadas¹⁸.

En Sao Paulo dentro de la Clínica de Osteodistrofia Renal se estudiaron 118 pacientes con HPTS en hemodiálisis que no respondieron al tratamiento médico de seguimiento a 30 meses, los grupos fueron comparables en edad, sexo, raza, PTH, calcio y fosforo, índice masa corporal, duración de tratamiento de diálisis, presión arterial sistólica, niveles de lípidos. La PTX se asoció con una incidencia reducida de eventos cardiovasculares mayores ($p = 0,02$) y mortalidad general ($p \leq 0,001$). El análisis multivariable proporcional de Cox mostró que las variables asociadas de forma independiente con los eventos fueron No-PTX (RR = 2,36, IC 1,11-6,32, $p = 0,02$) y edad (RR = 1,07, IC 1,02-1,14, $P = 0,009$). La mortalidad por todas las causas se relaciono con No-PTX (RR = 2,34, IC 1,25-5,14, $P = .007$) y hematocrito (RR = 1.15, IC 1.03-1.29, $P = 0,01$)¹⁹.

Iwamoto et al. estudiaron 158 pacientes en hemodiálisis crónica que se sometieron a PTX total entre julio de 1998 y abril de 2009, 88 pacientes se emparejaron con 88 controles por

sexo, edad, enfermedad subyacente e historial previo de diálisis. Se realizó una evaluación retrospectiva de su pronóstico durante un período de observación promedio de 4,41 años. Resultando una tasa de supervivencia global del 90,4% en el grupo de PTX y del 67,4% en el grupo control. La tasa de supervivencia libre de muerte cardiovascular fue del 94,6% en el grupo de PTX y del 76,3% en el grupo control. Durante la observación, la PTH se midió cada 6 meses y su nivel sérico promedio fue de 37 ± 92 ng/L en el grupo de PTX total versus 274 ± 233 ng/L en el grupo de control ($p = 0,0001$). El grupo de PTX total tuvo un nivel de calcio corregido significativamente más bajo y un nivel de albúmina sérica más alto. El análisis multivariado reveló que la PTX, la fibrilación auricular y la albúmina sérica fueron factores significativos para la mortalidad tanto total como cardiovascular²⁰.

Sin embargo, todos estos estudios están limitados por el tamaño de muestra pequeño, la falta de datos sobre los parámetros bioquímicos de HPTS o falta de equilibrio en grupos de estudio.

En Japón Hirotaka et al. estudiaron una mayor población evitando el sesgo de tamaño de muestra, agrupando a 114,064 pacientes con seguimiento de 1 año, fallecieron 792 (6.9%) de los cuales 3,607 (3.2%) fallecieron por enfermedad cardiovascular. Entre los pacientes sin antecedentes de PTX, hubo una relación bimodal con un aumento significativo en el HR ajustado multivariable de muerte por todas las causas, asociado con niveles de PTH <60 pg/ml (HR, 1,10; intervalo de confianza (IC) del 95 %, 1,04–1,17), 301–500 pg/ml (HR, 1,11; IC 95 %, 1,02–1,21) y >500 pg/ml (HR, 1,27; IC 95 %, 1,13–1,43). Para la muerte cardiovascular, hubo un aumento significativo del riesgo ajustado por variables para pacientes con niveles de PTH <60 pg/ml (CRI, 1,11; IC 95 %, 1,02–1,20) y aquellos con niveles de PTH >500 pg/ml (HR, 1,41; IC 95%, 1,20–1,64)¹².

La supervivencia asociada con PTX se observó en pacientes que tenían reducciones sostenidas en los niveles de PTH después de la cirugía, pero no en aquellos con HPTS persistente posoperatorio¹³.

Entre otras causas es importante valorar factores asociados a la mortalidad en los pacientes sometidos a PTX como son los niveles pre y postquirúrgicos de calcio, fósforo, niveles de PTH y si el paciente presenta complicaciones posteriores a cirugía como hipoparatiroidismo secundario (HS) valorando así los niveles de calcio y fósforo sérico post quirúrgico y la dosis administrada de sustitución calcio y fósforo oral. La incidencia notificada de HS postoperatorio es del 28 al 88 % entre los pacientes con HPTS. Los niveles preoperatorios de PTH y fosfatasa alcalina (FA) se informaron como factores de riesgo para hipocalcemia severa posterior a la PTX en pacientes con HPTS. Sin embargo, el tamaño de muestra de estos estudios es pequeño¹².

Wen et al. en el año 2021 realiza un estudio retrospectivo en una cohorte en el hospital afiliado a la Universidad de Nanjing, se estudiaron 1,095 pacientes, dividieron a la población post operada según la concentración del calcio sérico posoperatorio, determinando hipocalcemia severa por niveles de calcio $<1.78\text{mmol/L}$ y no hipocalcemia severa con calcio $\geq 1.78\text{mmol/L}$. Los pacientes incluidos en el estudio fueron intervenidos a PTX total sin autotrasplante. Las concentraciones séricas de calcio preoperatorias fueron 2.43mmol/L mientras que el nivel posterior fue de 1.80mmol/L el primer día después de la cirugía. Un total de 284 pacientes (25,9%) desarrollaron HS después de PTX. Los pacientes del grupo HS eran más jóvenes ($44,6 \pm 10,7$ vs $48,2 \pm 10,8$, $p < 0,001$), tenían presión arterial diastólica más alta ($90,1$ vs $87,3$ mmHg, $p = 0,007$), tenían una frecuencia cardíaca más rápida ($84,8$ vs $82,2$ lpm, $p = 0,001$), y presentó dolor óseo más frecuente ($87,3$ vs. $77,1\%$, $p < 0,001$) que el grupo

sin HS. El peso medio de las glándulas resecadas fue significativamente mayor en el grupo HS que en el grupo no HS (3,2 g frente a 2,4 g, $p < 0,001$)²¹.

Con las covariables que presentaron significancia estadística, se realiza un análisis adicional de regresión logística binaria, con lo que se obtiene que los niveles preoperatorios bajos de calcio y elevados de PTH y FA son predictores independientes de hipocalcemia post operatoria. La razón de probabilidad ajustada fue de 0,042, 10,452 y 46,245 para calcio preoperatorio, PTH y FA, respectivamente. El área bajo la curva de estos factores de riesgo pronóstico fue de 0,875. La sensibilidad y especificidad fueron 90,8% y 71,9%, respectivamente²⁰.

El presente estudio reveló que los pacientes del grupo HS presentaban una mediana de FA preoperatoria más alta que el grupo sin HS (528,2 frente a 159,5 U/l, respectivamente). Utilizando el análisis de regresión logística binaria, la FA preoperatoria alta tuvo un valor predictivo positivo para el desarrollo de HS postoperatorio temprano con un odds ratio (OR) ajustado de 10,452. Un nivel sérico elevado de FA es una característica bien conocida en condiciones de recambio óseo aumentado, como el hiperparatiroidismo secundario²⁰.

Con los estudios mencionados anteriormente, en este estudio queremos valorar si los niveles de PTH pre quirúrgicos y el requerimiento de dosis de calcio post quirúrgico tiene relación con la mortalidad a un año de seguimiento posterior a la PTX.

III. Justificación.

Con estos antecedentes sabemos que la paratiroidectomía genera disminución de la mortalidad en nuestros pacientes, sin embargo, esto pudiera ser modificable, de acuerdo a los valores de PTH pre quirúrgica y las altas dosis de calcio al egreso ya que en nuestro país a nivel institucional se cuenta con pocas herramientas terapéuticas que no modifican el curso de la enfermedad. Si existen estadísticas en otros países sobre la mortalidad de los pacientes post paratiroidectomía se ha demostrado mortalidad de 6.9% asociado con

niveles de PTH >500 pg/ml, niveles de fósforo sérico de 6,5 mg/dl y presentar hipoparatiroidismo secundario a cirugía.

En México no contamos con cifras estadísticas que nos proporcionen información sobre los desenlaces de estos pacientes posterior al evento quirúrgico. Esta unidad hospitalaria es un sitio de alta referencia dentro del país para la realización de este procedimiento, al contar con el seguimiento de los pacientes post paratiroidectomizados podríamos valorar el efecto de la dosis de calcio al egreso o los niveles de PTH pre quirúrgica, en la mortalidad durante el primer año posterior a la paratiroidectomía.

IV. Planteamiento del problema.

En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI se atienden a los pacientes portadores de Hiperparatiroidismo secundario a Enfermedad renal crónica siendo la paratiroidectomía el manejo mas frecuente de nuestro servicio.

Al ser una población muy heterogénea los valores de hormona paratiroidea pre operatorios son muy variables. Así también el requerimiento de calcio en el manejo post quirúrgico. La sobrevivencia de estos pacientes durante los primeros dos años del post operatorio ya ha sido descrita en este hospital y es del 82%, sin embargo, sin embargo, no se encontraron factores de riesgo que incrementaran la mortalidad de forma independiente, por lo que no conocemos si se presenta una relación de la mortalidad con el valor de hormona paratiroidea previa a la cirugía o la dosis de calcio requerida posterior a esta²².

V. Hipótesis.

Los valores de PTH pre quirúrgicas mayores de >500pg/ml y la dosis de calcio elevadas al egreso se asocian a una mayor mortalidad posterior a la paratiroidectomía en pacientes con Enfermedad renal crónica.

VI. Objetivos.

Principal.

Determinar la asociación en los niveles de paratohormona pre quirúrgicos y las dosis de calcio oral posterior a la paratiroidectomía con la mortalidad a un año en pacientes post operados de paratiroidectomía con hiperparatiroidismo secundario.

Específicos.

Valorar factores sociodemográficos como edad y sexo asociados a niveles elevados de PTH pre quirúrgicos en hiperparatiroidismo secundario.

Valorar factores sociodemográficos como edad y género asociados a hipocalcemia postquirúrgica con mayor requerimiento de calcio oral.

Valorar niveles de calcio, fósforo, previo a la cirugía y post quirúrgicos.

VII. Material y métodos.

Diseño del estudio.

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, analítico.

Selección de muestra.

Se revisaron expedientes con diagnóstico de ingreso o egreso “Hiperparatiroidismo secundario” sometidos a paratiroidectomía, durante el periodo enero 2019 –marzo 2021. Con base en el estudio de Costa-Hong realizado en el año 2007 se efectuó el cálculo de tamaño de muestra. Se toma muestra de población finita donde definimos el tamaño de muestra buscado 118 pacientes como universo, tomando el parámetro estadístico dependiente del nivel de confianza al 95% Z_{α} de 1,96, así mismo un error de estimación máximo aceptado del 0.5%, al no conocer la probabilidad de que presente evento de

mortalidad se toma en cuenta p y q de 0.5. Con lo que determinamos un tamaño de muestra buscado de 117 pacientes.

Criterios de inclusión.

Pacientes >18 años con enfermedad renal crónica que presentan hiperparatiroidismo secundario post operados de paratiroidectomía.

Criterios de exclusión.

Pacientes que no cuenten con los datos a recabar disponibles.

Procedimientos.

Se recolectaron datos demográficos (edad y sexo) y clínicos (Niveles de PTH intacta, dosis de calcio oral post quirúrgico, dosis de calcitriol oral post quirúrgico, niveles de calcio sérico pre y post quirúrgico, niveles de fósforo sérico pre y post quirúrgico) de los expedientes clínicos de los pacientes que hayan sido operados de paratiroidectomía subtotal por hiperparatiroidismo secundario durante el periodo de enero 2019 a junio 2021.

La información se capturó en la hoja de recolección de datos.

Análisis estadístico.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se determinó la normalidad de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se determinó la frecuencia de cada variable, así como las medidas de tendencia central (media y desviación estándar para las medidas de dispersión normal). También se utilizó varianza y coeficiente de variación para el análisis de desviaciones de los datos respecto a la media, así como las dispersiones de los datos.

Las diferencias entre las variables cuantitativas se establecieron usando t-student test, mientras que en el caso de las variables cualitativas se usó la prueba Chi cuadrada. En ambos casos se consideró el intervalo de confianza de 95% y el nivel de significancia estadística de menos de 0.05. Se generó una base de datos en .xlsx, después los datos

fueron cargados y procesados en R version 4.1.2 y empleando los paquetes "readr", "readxl", "car", "e1071".

Descripción de las variables.

VARIABLE	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento de medición
INDEPENDIENTES				
Edad	Tiempo de vida del paciente.	Años	Cuantitativa continua	Expediente clínico
Género	Identidad sexual de un determinado individuo.	Masculino Femenino	Cualitativa nominal	Expediente clínico
Hiperparatiroidismo secundario	Hiperplasia adaptativa de la glándula paratiroides con aumento de la producción de la paratohormona.	Elevación de niveles hormona paratiroidea >150 pg/ml y/o aumento de tamaño de la glándula paratiroidea volumen >500mm ³ .	Cualitativa nominal	Expediente clínico
Paratohormona	Polipéptido de una sola cadena 84 aminoácidos, secretada por glándula paratiroides.	PTH pg/ml Intacta: Segunda generación. Detección de moléculas de longitud de 7 a 84 aminoácidos, ya que un anticuerpo se une a extremo grupo amino y un segundo anticuerpo en extremo carboxi. Sin embargo también detecta fragmentos C-terminales. Biointacta: Tercera generación. Detección de molécula de longitud completa 1 a 84 aminoácidos activos.	Cuantitativa continua	Expediente clínico
Niveles de calcio sérico	Calcio sérico. Electrolito presente en plasma de forma filtrable 60% del calcio total y ligada 0%. El calcio filtrable está formado por calcio que forma complejos con aniones como citrato, sulfato y	Cas mg/dl	Cuantitativa continua	Expediente clínico

	fosfato (10% del calcio total) y por calcio iónico (50% del calcio total).			
Niveles de fosforo sérico	<p>Fósforo sérico.</p> <p>Electrolito presente en el plasma, de forma correcta llamado fosfato, es el componente clave de la hidroxiapatita, elemento principal del mineral óseo, ácidos nucleicos y proteínas de señalización bioactivas, enzimas fosforiladas y membranas celulares.</p>	<p>Ps</p> <p>mg/dl</p>	Cuantitativa continua	Expediente clínico
Tratamiento				
Dosis de Carbonato de Calcio oral	<p>Sustitución de calcio oral.</p> <p>Tratamiento con tabletas de calcio.</p> <p>-Carbonato de calcio más utilizado por mayor cantidad de calcio elemental, cada gramo contiene 400mg (40%) de calcio elemental. Se sugiere administrar 0.5-2g de calcio elemental repartido en 2-4 dosis no pasar de (<3.75gr/día).</p> <p>-Citrato de calcio calcio, contiene 211mg l(21%), de calcio elemental beneficio, no requiere acidez gástrica para su absorción.</p> <p>-Acetato de calcio. Cada gramo contiene 253mg (25%) de calcio elemental. Se sugiere dosis inicia de 1,134mg cada 8hrs. Dosis máxima de 1,500mg de calcio elemental al día, equivalente a 5,929mg de acetato de calcio.</p> <p>Lactato de calcio. 300-325mg clacio elemental (13%).</p>	<p>Carbonato de calcio gr/día</p> <p>Citrato de calcio gr/día</p> <p>Acetato de calcio gr/día</p> <p>Lactato de calcio gr/día</p>	Cuantitativa discreta	Hoja de recolección de datos
Dosis de calcitriol	<p>Tratamiento perlas de calcitriol vía oral.</p> <p>1 alfa, 25 dihidroxicalciferol. Forma activa de la vitamina D.</p>	Calcitriol mcg/día	Cuantitativa discreta	Hoja de recolección de datos

	Dosis inicial de 0.25mcg/ día o 3 veces por semana, se puede incrementar si es necesario hasta 1mcg/día.			
DEPENDIENTES				
E. Pronóstico				
Mortalidad	Pacientes que fallecieron en los 360 días posterior a paratiroidectomía.	Sí No	Categórica nominal	Expediente clínico Hoja de recolección de datos
CONFUSIÓN				
Causas de muerte		1) Cardiovascular 2) Infecciones 3) COVID 4) Otras	Categórica ordinal	Expediente clínico Hoja de recolección de datos

VIII. Aspectos éticos.

Se solicitó evaluación por el Comité Local de investigación en Salud 3601 con número de registro R-2022-3601-188.

Todos los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo a lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, cumpliendo con las disposiciones comunes de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos²³.

Título segundo de los aspectos éticos de las investigaciones en humanos, capítulo I, Artículo 17, Sección III. Al ser un estudio retrospectivo, con método de investigación documental, tomando información de expedientes clínicos, sin intervención, es considerado como categoría I, investigación sin riesgo²³.

Según lo correspondiente al Código de Núremberg de 1947 es necesario el consentimiento voluntario, sin embargo, este estudio no se basa en experimentación humana por lo que se anexó solicitud de excepción de la carta de consentimiento informado ya que el estudio

realizado fue una investigación sin riesgo que implica la recolección de datos ya contenidos en los expedientes clínicos.

Este protocolo respetó las disposiciones enunciadas en la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Manteniendo sus principios bioéticos de autonomía, beneficencia, justicia y no maleficencia también mencionados en el Informe de Belmont. En base al artículo 100 esta investigación se encuentra bajo principios éticos y científicos con la finalidad de contribuir a la solución de problemas de salud, sin exponer a los pacientes a daños. Según el artículo 23 de la misma y la Norma Oficial Mexicana. -NOM-012-SSA3-2012, este protocolo se envió para consideración, comentario, consejo, actualmente contando con aprobación al comité local de investigación en salud (CLIES) del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, así como a sus respectivas comisiones científica, de ética y bioseguridad. Aunado a lo anterior, se respetó cabalmente los principios contenidos los Códigos de Reglamentos Federales, y en el reglamento de la ley general de salud, en materia de investigación para la salud (Título Quinto).

El protocolo no califica para subordinarse a otras normas oficiales mexicanas específicas, ya que no utilizó compuestos radioactivos, compuestos químicos marcados, animales de laboratorio, partículas o materiales susceptibles de transmitir enfermedades infecciosas, ingeniería genética, terapia celular, ni sustancias químicas reactivas o tóxicas^{24,25}.

Contribuciones y Beneficios.

Permitió conocer la dosis de calcio oral y los niveles de paratohormona pre y post quirúrgicos se asocian con la mortalidad a un periodo de un año. Para realizar monitorización más estrecha de las variables de acuerdo a los resultados de este estudio.

Balance Riesgo Beneficio.

Investigación sin riesgo. Al tomar en cuenta que el estudio es retrospectivo, tomando datos de expedientes clínicos y no implicar intervención en el paciente, el balance se inclina hacia un beneficio colectivo posterior, al determinar factores que pueden aumentar o disminuir la mortalidad en los pacientes. Generando prevención en la población de pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica, como brindar tratamiento oportuno o ajuste de terapéutica posterior a paratiroidectomía.

Investigación con beneficio futuro de aspecto científico, sin obtener beneficio directo a los participantes en el estudio. Según los resultados del estudio se valorará si la intervención quirúrgica, los niveles de parathormona pre quirúrgica y las dosis de calcio requeridas posterior a paratiroidectomía generan aumento o disminución de mortalidad al año de paratiroidectomía.

Beneficio social.

Se valoraron factores de riesgo en estos pacientes y así evitar complicaciones, comorbilidades, aumento de mortalidad o aumento en la tasa de hospitalizaciones de la población postoperada de PTX.

Selección de Participantes.

Se revisaron expedientes con diagnóstico de egreso bajo diagnóstico de Post operado de paratiroidectomía por hiperparatiroidismo secundario a Enfermedad renal crónica durante el periodo de enero 2019 a julio 2021 hospitalizados en el Servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades de CMN "Siglo XXI", acorde a la norma oficial mexicana vigente y la normativa del IMSS. Se seleccionaron para este estudio los derechohabientes activos del

Instituto Mexicano del Seguro Social que cumplan con los criterios de inclusión y que exenten los criterios de exclusión.

VIII. Resultados.

Se recolectaron los datos de 287 pacientes, de los cuales de acuerdo a los criterios de inclusión se seleccionaron a 172 pacientes, excluyéndose a 115 pacientes por no contar con los datos completos y/o haber perdido seguimiento.

Se obtuvieron 172 casos con diagnóstico de HPTS durante el periodo de enero 2019 – marzo 2021 de los cuales se identificaron las siguientes características demográficas y clínicas (Tabla 1), aquí se encontró que la edad promedio se presenta entre los 25 y 30 años, con una media de 39.6 años. Del total de casos se identificó que 81 son femeninas representando el 47.3%, mientras que 91 casos son masculinos con el 52.7%. La media en edad entre pacientes femeninos y masculinos diagnosticados con HPTS es similar.

Tabla 1.
Características demográficas y clínicas de los pacientes.

	n=172 (%)
Femenino	81 (47.3)
Edad (años)*	39.6 (± 12.4457)
PTH pre quirúrgicos (pg/ml)*	1226.5 (± 774.4996)
PTH post quirúrgicos (pg/ml)*	13.01 (± 111.3836)
Dosis de calcio oral post quirúrgico (Tabletas/día)*	18.59 (± 11.23214)
Dosis de calcitriol oral post quirúrgico (Cápsulas/día)*	15 (± 11.03395)
CaS pre quirúrgico (mg/dl)*	9.47 (± 1.625309)
CaS postquirúrgico (mg/dl)*	9.11 (± 2.06645)
Ps pre quirúrgico (mg/dl)*	5.469 (± 1.797963)
Ps postquirúrgico (mg/dl)*	4.222 (± 1.777031)

PTH paratohormona, CaS calcio sérico, Ps fósforo sérico

**Los datos se expresaron como media y DE. (desviación estándar)*

Se dividieron a los pacientes en dos grupos, los que fallecieron al año de seguimiento y los que no fallecieron (Tabla 2), constituyendo 81 pacientes vivos y 21 pacientes finados, este último grupo representando el 12.2% de todos los casos.

Tabla 2.

Diferencias entre grupo de vivos y fallecidos.

	Vivos (n=81)	Fallecidos (n=21)	p
Edad (años)	Media: 39.45	Media: 40.8	0.672*
Femenino	F:48.3%	F:38% M:62%	0.428**
Masculino	M:51.6%	M:62%	
PTH pre quirúrgica (pg/ml)	1392.713 (\pm 800.3279)	1363.333 (\pm 569.1953)	0.8354*
PTH post quirúrgicos (pg/ml)	41.05536 (\pm 86.41156)	96.80524 (\pm 217.2711)	0.2579*
Dosis de carbonato de calcio oral post quirúrgico (Tabletas/día)	18.33775 (\pm 11.64181)	20.42857 (\pm 7.626083)	0.2824*
Dosis de calcitriol oral post quirúrgico (Cápsulas/día)	17 (\pm 11.4292)	17.90476 (\pm 7.777562)	0.6432*
CaS pre quirúrgico (mg/dl)	9.470199 (\pm 1.641089)	9.471429 (\pm 1.545038)	0.9973*
CaS postquirúrgico (mg/dl)	9.055629 (\pm 2.041099)	9.57619 (\pm 2.239398)	0.3229*
Ps pre quirúrgico (mg/dl)	5.335099 (\pm 1.706896)	6.433333 (\pm 2.162483)	0.03534*
Ps postquirúrgico (mg/dl)	4.088079 (\pm 1.670007)	5.180952 (\pm 2.231954)	0.04122*

*t de Student, **x², DE: desviación estándar.

PTH paratohormona, CaS calcio sérico, Ps fósforo sérico

1.- Los datos se expresaron como media y DE. (desviación estándar)

La media determinada entre los pacientes vivos y que fallecieron al año de seguimiento para los valores de PTH pre y post quirúrgica (Figura 1) fueron de 1363.333 y de 1392.713 pg/ml respectivamente, son similares y sin diferencias estadísticamente significativas (P = 0.8354 y P= 0.2419) respectivamente.

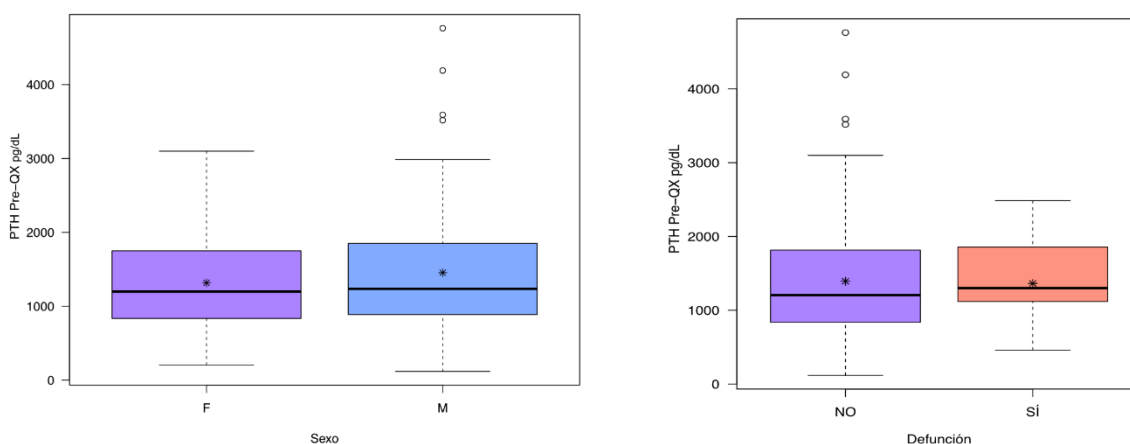


Figura 1. Determinación de la media en niveles de PTH pre quirúrgicas según sexo. Determinación de la media en niveles de PTH pre quirúrgicas con defunción. PTH: Paratohormona. El asterisco indica la media. No se observaron diferencias significativas, t-student test.

En cuanto a la frecuencia en los niveles de la Hormona PTH pre operatoria (PTH Pre-QX), se identificó media de 1226.5 (± 774.4996) mientras que la media de determinación post operatoria (PTH Post-QX) fue 13.01 (± 111.3836) (Figura 2).

Las cuantificaciones de fósforo pre operatorio (Fósforo Pre-QX) indican que la media se encuentra con Fósforo Pre-QX (pre operatorio) de 5.469 (± 1.797963), mientras que la frecuencia de los niveles post operatorio (Fósforo Post-QX) cuentan con una media 4.222 (± 1.777031) observándose una disminución significativa en los niveles de PTH post operatoria en comparación con los niveles pre operatorios, no sucediendo esto en las concentraciones de fósforo (Figura 2).

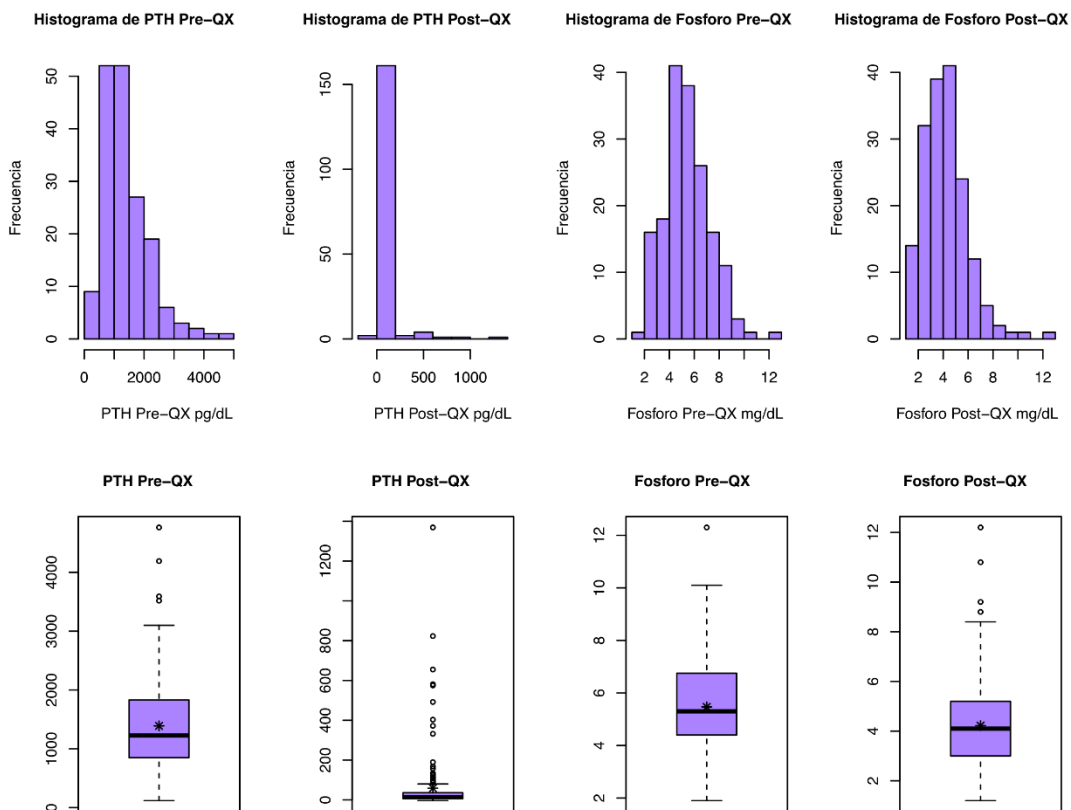


Figura 2. Frecuencias en niveles de la Hormona PTH y las concentraciones de fósforo pre y post operatorio en pacientes diagnosticados con HPTS. Medidas de tendencia central: PTH Pre-QX (Paratohormona Pre operatoria), media: 1226.5, varianza: 599849.6, desviación estándar: 774.4996, coeficiente de variación: 0.5575447; PTH Post-QX (Paratohormona Post operatoria), media: 13.01, varianza: 23627.94, desviación estándar: 111.3836, coeficiente de variación: 2.621446; Fósforo Pre-QX (pre operatorio), media: 5.469, varianza: 3.232671, desviación estándar: 1.797963, coeficiente

de variación: 0.3287442; Fósforo Post-QX (post operatorio), media: 4.222, varianza: 3.157839, desviación estándar: 1.777031, coeficiente de variación: 0.4209466. El asterisco indica la media.

Adicionalmente, se determinó la frecuencia en los niveles de Calcio pre y post operatorios, así como las dosis de Carbonato y calcitriol ingeridos de forma post operatoria. La media para calcio pre quirúrgico 9.47 con ± 1.62 mientras post quirúrgico 9.11 con ± 2.06645 .

Se identificó de manera general que la media en las condiciones pre y post operatoria son similares. En cuanto a las dosis de tratamiento oral post quirúrgico se presentan dosis de carbonato de calcio oral de 18.59 con $DE \pm 11.23$ mientras que para calcitriol se encuentra en 15 con $DE \pm 11.03$, las frecuencias determinadas en los niveles de carbonato y calcitriol son variables (Figura 3).

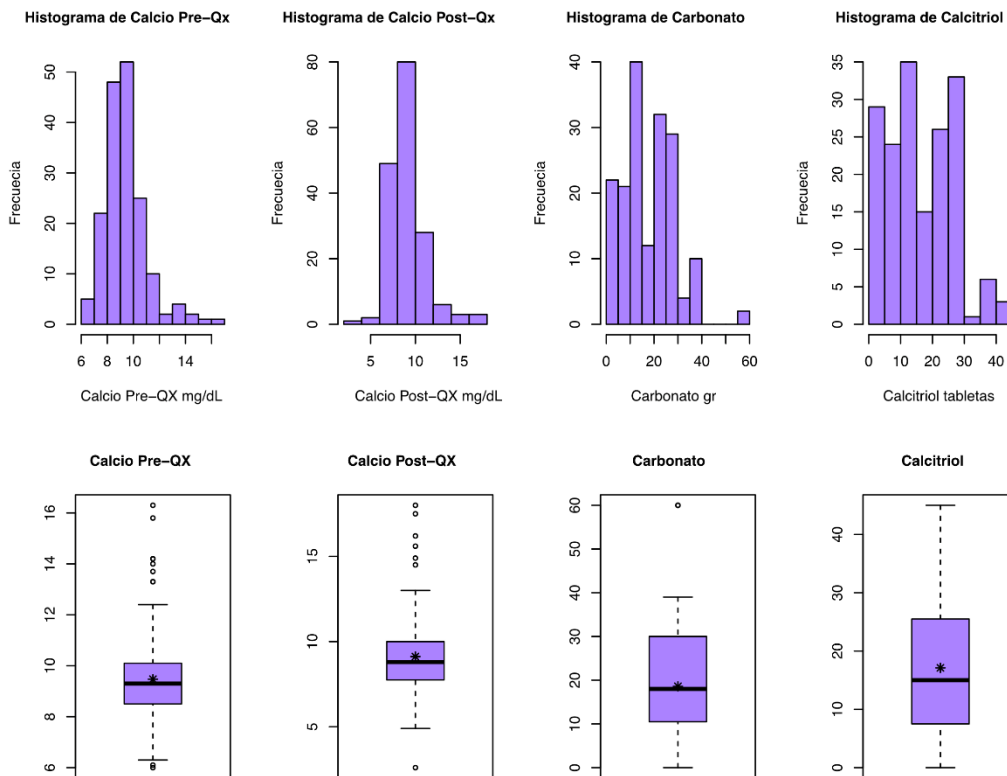


Figura 3. Frecuencias en las concentraciones de Calcio pre y post operatorio, Carbonato y Calcitriol en pacientes diagnosticados con HPTS. Medidas de tendencia central: Calcio Pre-QX (Calcio Pre operatorio), media: 9.47, varianza: 2.64163, desviación estándar: 1.625309, coeficiente de variación: 0.1716208; Calcio Post-QX (Calcio Post operatorio), media: 9.119, varianza: 4.270215, desviación

estándar: 2.06645, coeficiente de variación: 0.2266046; Carbonato, media: 18.59, varianza: 126.1609, desviación estándar: 11.23214, coeficiente de variación: 0.6041049; Calcitriol, media: 15, varianza: 121.748, desviación estándar: 11.033, coeficiente de variación: 0.644. El asterisco indica la media.

Por último, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes que fallecieron y los que siguen vivos en la determinación de la concentración de calcio pre y post operatorio ($P= 0.9973$ y 0.3229 respectivamente). Pero se observó que los pacientes fallecidos con HPTS ingirieron mayor cantidad de carbonato comparado con los pacientes que vivieron, aunque no hubo diferencias significativas ($P= 0.2824$) (Figura 4).

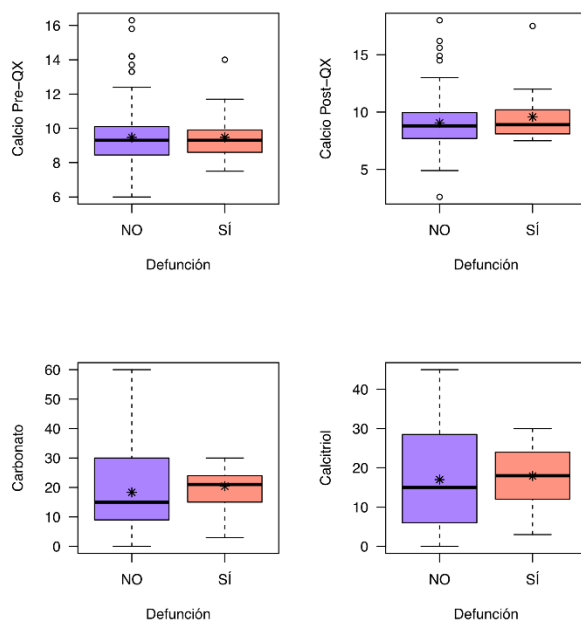


Figura 4. Concentraciones de Calcio pre y post operatorio, Carbonato y Calcitriol en pacientes diagnosticados con HPTS. El asterisco indica la media. No se observaron diferencias significativas, t-student test.

IX. Discusión.

En este estudio encontramos una mortalidad del 12.2% una mortalidad alta comparada con lo descrito en la literatura ya que el estudio con mayor reporte de pacientes a seguimiento de un año fue realizado en Japón por Hirota et al. donde se determinó una mortalidad de 6.9%, de los cuales 3.2% fueron por causas cardiovasculares¹². En el Hospital de

Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI contamos con el antecedente de mortalidad descrita del 18% en una muestra de 72 pacientes a dos años de seguimiento del 2012-2014²². Es decir que comparado con el estudio previo dentro de la institución contamos con mejoría de la mortalidad, esto pudiera estar relacionado a tratamiento quirúrgico de forma mas oportuna.

Dentro de los factores de mortalidad se ha mostrado que los niveles de PTH pre quirúrgicos mayores a 495pg/ml aumentan el riesgo de mortalidad hasta en 25% asociado específicamente a causas cardiovasculares^{10, 17}. Cabe destacar que a pesar de que en nuestro servicio el criterio quirúrgico se relaciona con PTH arriba de 1000pg/ml, aun así contamos con pacientes que contaron con cifras menores a esta 62 pacientes y se realizaron los procedimientos quirúrgico por contar con otros criterios como: síntomas (dolor óseo, debilidad muscular, fracturas óseas y prurito), calcifilaxis, valvulopatías o refractariedad a tratamiento médico, aumento de volumen glandular >1cm y resistencia a la eritropoyetina¹³. En este estudio, del total de muertes fueron de 21 pacientes, 20 de ellos presentaron cifras de PTH mayores a 500pg/ml. El único paciente finado con cifra menor a esta, presentó hipoparatiroidismo postquirúrgico con niveles de calcio séricos de control bajos de hasta 7.2mg/dl, a pesar de tratamiento con dosis altas de carbonato de calcio y calcitriol, se reporta en la bibliografía el hipoparatiroidismo secundario se llega a presentar 28-88% de los pacientes postoperados¹².

Se observó una relación de mortalidad por causas cardiovasculares específicamente en 5 de los 21 pacientes finados, representando así un 2.9%, solo dos de estos pacientes contaron con PTH post-QX elevadas (823 y 655pg/ml) es decir, se catalogaron como hiperparatiroidismo persistente, por lo que estos pacientes al continuar con Enfermedad renal crónica e Hiperparatiroidismo secundario presentan desde 10 hasta 20 veces mayor riesgo de mortalidad cardiovascular⁹. Los dos pacientes mencionados mantuvieron niveles

de fósforo posteriores a PTX elevados con promedio de 5.8mg/dl e hipocalcemia con promedio de 7.4mg/dl. Dentro de los grupos de pacientes vivos y finados encontramos una media de PTH pre quirúrgica similar con media de 1392.71 pg/ml y 1363.33pg/ml respectivamente sin embargo para los niveles de PTH postquirúrgica se observó una media menor en pacientes vivos reportado en 41.05pg/ml con $DE\pm 86.41$ mientras para pacientes finados se reportaron medias de 96.80pg/ml $DE\pm 217$ pg/ml. A pesar de lo comentado en la hipótesis en este estudio no encontramos que la PTH pre quirúrgica se asocie con mortalidad, ya que los niveles en ambos grupos fueron similares, sin embargo, logramos observar que los niveles de PTH postquirúrgicos fueron mayores en el grupo de pacientes finados.

En el estudio hay que tomar en cuenta como sesgo que la mortalidad de los pacientes fue mostrada por distintas causas, 5 pacientes fallecieron por causa cardiovascular, 6 pacientes fallecieron por causas infecciosas, 5 pacientes finados por COVID y 4 pacientes con defunción asociada a otras causas.

Como se comentó, la mortalidad en los pacientes con enfermedad renal crónica, está asociada a variables relacionadas a hiperparatiroidismo secundario como son los niveles de fósforo elevados¹⁸. En este estudio encontramos niveles pre quirúrgicos de hasta 12.3mg/dl con una media de 5.3mg/dl, sin embargo, posterior a la cirugía de resección subtotal de paratiroides, los niveles de fósforo disminuyeron con una media de 4.08mg/dl, es decir llegaron a niveles de fósforo normal. Se ha reportado por Block et al. del Sistema de Datos Renales de los Estados Unidos (USRDS) a través de un análisis multivariado, el fósforo como riesgo predictor independiente de mortalidad cuando se encuentra arriba de 6.5mg/dl¹⁵, en comparación con nuestro estudio, los pacientes en el grupo de fallecidos presentaron valores séricos más elevados de fósforo tanto pre como post quirúrgicos, con

una media de 6.43mg/dl y 5.18mg/dl respectivamente, con una $P= 0.03534$ y $P=0.04122$ respectivamente.

En este estudio encontramos que las concentraciones de calcio pre quirúrgico tuvieron una media de 9.47mg/dl con $DE\pm 1.62$, se ha relacionado que los pacientes con hipocalcemia severa catalogada en estudios como el de Wen et al. en 2021, con niveles por debajo de 7.21mg/dl de calcio, presentaron mayor riesgo de hiperparatiroidismo secundario²¹, solo 6 de nuestros pacientes contaban con este riesgo, tomando en cuenta solo las cifras de calcio.

Nuestros pacientes contaban con parámetros post quirúrgicos de calcio sérico estables con media de 9.11 con $DE\pm 2.06$, hay que tomar en cuenta que nuestros pacientes en ese momento ya cuentan con reposición de calcio intravenoso, es decir que estas cifras de calcio sérico referidas son bajo tratamiento médico. Cabe comentar que hay pacientes con cifras de calcio post quirúrgico mínima de 2.6mg/dl y 8 de los 172 pacientes con niveles debajo de la determinación de hipocalcemia, el calcio sérico tanto pre como post quirúrgico al tomarla como variable de mortalidad es similar en ambos grupos (vivos y fallecidos) por lo que no nos determina asociación significativa.

Por último, dentro de los requerimiento de calcio oral las dosis de carbonato de calcio y calcitriol fueron similares, reportando dosis de carbonato de calcio de 18gr/día como media para pacientes vivos y ligeramente mayor en el grupo de finados, siendo de 20gr/día, a pesar de hacer mención que no se recomienda un uso mayor de 3.75gr/día, mientras que el consumo de calcitriol tuvo una media de 17 cápsulas/día lo cual es equivalente a 4.25mcg/día, sin diferencia entre ambos grupos, no existen reportes en la bibliografía de mayor beneficio al llegar a dosis máximas de 1mcg/día, cifra que se supera de forma importante. Solo dos pacientes utilizaron lactato de calcio en rangos de 4.5g, sin

importancia estadística. Con esto solo logramos determinar que los pacientes del grupo de fallecidos, presentaban mayor consumo de carbonato de calcio oral.

X. Conclusiones.

Se observó una mortalidad en los pacientes post operados de paratiroidectomía secundaria a hiperparatiroidismo en enfermedad renal crónica al año de seguimiento de 12.2%.

No se encontró asociación en cuanto a la mortalidad con los niveles de PTH pre quirúrgicos, sin embargo, los niveles PTH post quirúrgicos si mostraron relación con mortalidad. Cabe destacar que de los 21 pacientes finados, 20 presentaban cifras de PTH mayores a 500pg/ml.

Se observó una relación de la mortalidad por causas cardiovasculares específicamente en 5 de los 21 pacientes finados, representando así una mortalidad del 2.9%.

La ingesta post quirúrgica de carbonato de calcio oral y calcitriol fue elevada para ambos grupos, pero la única que determino una diferencia en la mortalidad fue una dosis mayor de carbonato de calcio en los pacientes que presentaron defunción con una media 20gr/día versus 18gr/día.

Se observó que el fósforo elevado, tanto pre como post quirúrgico, se relacionó con la mortalidad, logrando una significancia estadística, con una P de 0.035 y 0.041 respectivamente.

Con esto determinamos que las variables asociadas a mortalidad al año de seguimiento en estos pacientes estuvieron en relación a la PTH elevada post quirúrgica y los niveles de fósforo persistentemente elevados.

XII. Bibliografía.

1. Roca, A. J. Historia de las glándulas paratiroides. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabetes Metab.* **3**, 11–24 (2017).
2. Moe, S. M., Sprague, S. M. & Capítulo, Í. D. E. L. 55 - *Enfermedad ósea y mineral-enfermedad renal crónica. Brenner y Rector. El riñón* vol. 10 (Elsevier España#241;a, S.L.U., 2018).
3. Lau, W. L., Obi, Y. & Kalantar-Zadeh, K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **13**, 952–961 (2018).
4. Zhou, L. & Fu, P. The interpretation of KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Chinese J. Evidence-Based Med.* **17**, 869–875 (2017).
5. Torregrosa, J. V. *et al.* Recommendations of the Spanish Society of Nephrology for managing bone-mineral metabolic alterations in chronic kidney disease patients (S.S.N.-MM). *Nefrología* **31**, 3–32 (2011).
6. Recomendaciones, E. Y. *GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA GPC Prevención, diagnóstico y tratamiento de la ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.* <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>.
7. Boletín Epidemiológico. *Secr. Salud* **36**, (2019).
8. INEGI. Comunicado De Prensa Núm . 402 / 21 29 De Julio De 2021 Características De Las Defunciones Registradas. *Inegi 1950–2015* (2021).
9. Levin, A. *et al.* Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* **71**, 31–38 (2007).
10. Conzo, G. *et al.* Impact of parathyroidectomy on cardiovascular outcomes and survival in chronic hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. A retrospective study of 50 cases prior to the calcimimetics era. *BMC Surg.* **13**, S4 (2013).
11. Liu, J., Huang, Q., Yang, M., Huang, L. & Zhang, L. Risk factors predicting severe hypocalcemia after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with secondary hyperparathyroidism. *J. Int. Med. Res.* **48**, (2020).
12. Komaba, H. *et al.* Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* **88**, 350–359 (2015).
13. Moorthi, R. N. & Moe, S. M. CK-Dmineral and bone disorder: Core curriculum 2011. *Am. J. Kidney Dis.* **58**, 1022–1036 (2011).
14. Schneider, R., Slater, E. P., Karakas, E., Bartsch, D. K. & Schlosser, K. Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism. *World J.*

- Surg.* **36**, 318–326 (2012).
15. Chen, L. *et al.* Long-term mortality after parathyroidectomy among chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Ren. Fail.* **38**, 1050–1058 (2016).
 16. Ganesh, S. K., Stack, A. G., Levin, N. W., Hulbert-Shearon, T. & Port, F. K. Association of elevated serum PO₄, Ca × PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* **12**, 2131–2138 (2001).
 17. Kestenbaum, B. *et al.* Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int.* **66**, 2010–2016 (2004).
 18. Trombetti, A. *et al.* Survival after parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease and severe hyperparathyroidism. *World J. Surg.* **31**, 1014–1021 (2007).
 19. Costa-Hong, V. *et al.* Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism. *Surgery* **142**, 699–703 (2007).
 20. Iwamoto, N. *et al.* Total parathyroidectomy improves survival of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J. Nephrol.* **25**, 755–763 (2012).
 21. Wen, P. *et al.* Risk factors for severe hypocalcemia in patients with secondary hyperparathyroidism after total parathyroidectomy. *Int. J. Endocrinol.* **2021**, (2021).
 22. Bernal K., P. F. Sobrevida a 2 años en pacientes paratiroidectomizados con enfermedad renal crónica del Centro médico siglo XXI. (2017).
 23. Camara de diputados del H Congreso de la Unión. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigaciones para la Salud. *Ley Gen. Salud DOF 02-04-*, 1–31 (1987).
 24. Asociación Médica Mundial. DECLARACIÓN DE HELSINKI Antecedentes y posición de la Comisión Nacional de Bioética. *Com. Nac. Bioética* 1–7 (2013).
 25. Comisión Nacional para la protección de sujetos humanos de investigación biomédica y comportamental. Informe Belmont Principios y guías éticas para la protección de los sujetos humanos de investigación. *Natl. Institutes Heal.* **12** (2003).