



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**FACTORES DE RIESGO PARA HIPOCALCEMIA GRAVE
TEMPRANA Y PERSISTENTE DESPUÉS DE
PARATIROIDECTOMÍA POR HIPERPARATIROIDISMO
SECUNDARIO Y TERCARIO**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
NEFROLOGÍA**

PRESENTA

DR. JORGE IGNACIO FONSECA CORREA

DIRECTOR DE TESIS

DR. JUAN CARLOS RAMÍREZ SANDOVAL

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA

DR. RICARDO CORREA ROTTER

CIUDAD DE MÉXICO

JULIO DE 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



INCMNSZ

INSTITUTO NACIONAL

DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

México, D.F.



Dr. Ricardo Correa Rotter

Jefe del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Juan Carlos Ramírez Sandoval

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Jorge Ignacio Fonseca Correa

Residente de Nefrología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dedicatoria

A mis padres, que han sido mi apoyo incondicional siempre, sin ellos no podría estar donde estoy hoy.

A mi esposa por su comprensión y paciencia en este largo camino que es la formación médica.

A mi hija, por darle sentido a mi vida.

A mis padrinos, por su impulso a inspiración para seguir este camino.

A mis abuelos, por todo su amor.

A mis maestros y tutores, por todas sus enseñanzas, su ayuda y orientación.

A mis amigos y compañeros de formación. La aventura no habría sido igual sin ellos.

Índice.

Resumen.....	5
Marco teórico.....	8
Introducción.....	8
Hiperparatiroidismo secundario de la enfermedad renal crónica. Fisiopatología y consecuencias.....	9
Manejo del hiperparatiroidismo secundario: el camino hacia la paratiroidectomía.	11
Hipocalcemia grave postparatiroidectomía y el síndrome de hueso hambriento.....	12
Planteamiento del problema.....	15
Justificación.....	15
Hipótesis.....	16
Hipótesis nula	16
Objetivos.....	16
Objetivos secundarios.....	17
Materiales y métodos.....	17
Descripción breve del proyecto.....	17
Tipo de estudio y población.....	18
Criterios de inclusión y exclusión.....	18
Criterios de inclusión:	18
Criterios de exclusión:.....	19
Definición y categorización de variables.....	20
Análisis estadístico.....	22
Consideraciones éticas.....	23
Resultados.....	24
Características basales.....	24
Desenlaces principales.....	27
Hipocalcemia grave temprana.....	28
Hipocalcemia grave persistente.....	33
Factores de riesgo asociado a hipocalcemia grave temprana y persistente en sujetos con HPT2y3 sometidos a paratiroidectomía.....	35
Otros desenlaces secundarios postparatiroidectomía.....	39
Discusión.....	41
Conclusiones.....	46
Referencias bibliográficas.....	47
Anexo 1.....	51

Resumen.

Antecedentes: La hipocalcemia grave, definida como un Ca corregido ≤ 7.5 mg/dL, es una complicación frecuente y peligrosa después de una paratiroidectomía indicada por hiperparatiroidismo secundario o terciario (HPT2y3) en pacientes con ERC avanzada. A diferencia del síndrome de “hueso hambriento”, caracterizado por hipocalcemia e hipofosfatemia después de una resección de un adenoma paratiroideo, las alteraciones del Ca y P séricos postparatiroidectomía son diferentes en ERC y existe poca información sobre su definición, historia natural a largo plazo y los factores de riesgo para su desarrollo.

Metodología: Estudio retrospectivo, de cohorte histórica, en el cual se recabó información de los pacientes postoperados de paratiroidectomía por HPT2y3 en el INCMNSZ entre 2003 y 2018. Fueron analizados los factores de riesgo para desarrollar hipocalcemia grave temprana y persistente. Se definió “hipocalcemia grave temprana” como la aparición un Ca corregido < 7.5 mg/dL en las primeras 96 h. postquirúrgicas y/o síntomas de hipocalcemia que requirieran suplementación de Ca IV e “hipocalcemia grave persistente” a la recurrencia hipocalcemia (Ca corregido < 7.5 mg/dL) después de 12 meses postcirugía que requiriera suplementación oral con Ca elemental de 2.4 g/día o mayor. Se compararon los resultados de la cohorte de sujetos con HPT2y3 con una cohorte de sujetos con hiperparatiroidismo primario (HPT1) sometidos a paratiroidectomía, pareados 1:2 por edad, sexo y periodo histórico de la cirugía.

Resultados: 68 sujetos fueron sometidos a paratiroidectomía por HPT2y3 entre abril de 2003 y 2017; 94% tuvieron seguimiento a 12 meses (52% hombres, mediana de edad 35 años con rango intercuartilar [RIC] 27-47, mediana de tiempo en diálisis 5 años, RIC 3-8,). Se pareó una cohorte de 134 sujetos con HPT1 sometidos a paratiroidectomía. La hipocalcemia grave temprana (< 96 h) y persistente (> 1 año) en sujetos con HPT2y3 fue un evento frecuente al presentarse en 58/68 (85%) y 22/60 (37%) respectivamente. En comparación, los pacientes con HPT1 presentaron

hipocalcemia grave temprana y persistente en 23/134 (17%) y 5/134 (4%) respectivamente (OR=28, IC95%: 13-62 y 15, IC95% 5-42, respectivamente). Todos los episodios de hipocalcemia en HPT2y3 ocurrieron en las primeras 72 h post paratiroidectomía. En los sujetos con HPT2y3, la hipofosfatemia (<2.2 mg/dL) postparatiroidectomía fue poco frecuente en las primeras 96 h y ocurrió sólo en el 31% de los sujetos 2 semanas después de la paratiroidectomía. En los sujetos con HPT1, la hipofosfatemia ocurrió en 32 (26%), se acompañó frecuentemente de hipocalcemia leve (Ca C 8 a 8.5 mg/dL) transitoria (27/32, 84%) y se diagnóstico dentro de las primeras 96 horas después de la cirugía en la mayor parte de los casos.

En ambas cohortes, un valor mas elevado de fosfatasa alcalina (FA) prequirúrgico fue el único factor de riesgo asociado independientemente a hipocalcemia grave temprana. En los sujetos con HPT2y3, la mayor FA y la menor edad se asociaron a un mayor riesgo hipocalcemia grave persistente. Los niveles bajos de P a las 2 semanas posterior a cirugía fue el único marcador bioquímico posterior a la cirugía asociado significativamente a hipocalcemia grave persistente. Otros marcadores bioquímicos, incluyendo concentraciones pre y post cirugía hormona paratiroidea molécula intacta (iPTH), no tuvieron asociación con el riesgo de hipocalcemia grave. En los sujetos con hipocalcemia grave persistente, los valores de iPTH fueron menores de 56 pg/mL en 16/22 (72%) y 5/5 (100%) de los sujetos con HPT2y3 y con HPT1 respectivamente.

Conclusiones: Los sujetos con HPT2y3 sometidos a paratiroidectomía tienen un alto riesgo de hipocalcemia grave en las primeras 96 h post cirugía, la cual persiste en la casi la mitad de los casos al año. A diferencia de los sujetos con HPT1 sometidos a paratiroidectomía, los sujetos con HPT2y3 generalmente no desarrollan hipofosfatemia temprana y, desde el punto de vista clínico, es poco útil distinguir entre síndrome de hueso hambriento (SHH) e hipoparatiroidismo postquirúrgico. Los sujetos con mayor riesgo para hipocalcemia grave, especialmente en HPT2y3, son aquellos más jóvenes y con altos valores de FA. Los valores de iPTH pre y postquirúrgica no tuvieron asociación significativa con el riesgo de hipocalcemia en ambas cohortes.

Marco teórico

Introducción.

La enfermedad renal crónica (ERC) es una de las primeras causas de morbilidad y pérdida de años de vida saludable por discapacidad en México. A pesar de un incremento aproximado de 3.4 años en la esperanza de vida en nuestro país entre 1990 y 2013, la mayoría de los estados (18 de 32 entidades) presentaron poca mejoría en la esperanza de vida asociado a un incremento en la mortalidad por violencia, ERC, cardiopatía isquémica y cirrosis. En estados como Guerrero, la tasa de mortalidad por ERC incrementó un 74.6% entre 2000 y 2013 [1]. La prevalencia de ERC en población mexicana se ha estimado aproximadamente en 14%; casi 2% en etapas avanzadas (G3b a G5) [2]. El incremento progresivo de ERC en las últimas décadas en México se explica en gran medida por el incremento paralelo significativo en la prevalencia de diabetes mellitus (DM) [3].

La progresión de la ERC lleva consigo aparición de múltiples complicaciones, incluyendo alteraciones del metabolismo óseo mineral. Las alteraciones bioquímicas del metabolismo óseo mineral están asociadas a un incremento en la morbilidad y comprenden alteraciones del Ca, P, hormona paratiroidea molécula intacta (iPTH) y fosfatasa alcalina (FA) [4]. El manejo médico de estas alteraciones es complejo. Habitualmente incluye medidas dietéticas con énfasis en la restricción del fósforo y farmacológicas, que incluye la prescripción de quelantes de fósforo, uso calcitriol, análogos de vitamina D activa o calcimimético, además de la optimización de la terapia de sustitución renal, ya sea HD o DP [5]. En muchos casos con hiperparatiroidismo secundario o terciario (HPT2y3), existe la necesidad de realizar el procedimiento de paratiroidectomía [6]. Si bien la cirugía de paratiroidectomía resuelve el problema del hiperparatiroidismo secundario avanzado,

se trata de un procedimiento que dista de ser inocuo y entre sus consecuencias se encuentra la hipocalcemia grave posquirúrgica, el SHH o el hipoparatiroidismo post-quirúrgico.

Hiperparatiroidismo secundario de la enfermedad renal crónica. Fisiopatología y consecuencias.

El hiperparatiroidismo secundario a la ERC es consecuencia multifactorial de una serie de eventos progresivos, concomitantes y aditivos. Clásicamente se describía como la secuencia fisiopatológica causada por la pérdida progresiva de nefronas y de síntesis de vitamina D activa (1,25-dihidroxitamina D₃, 1,25[OH]₂D₃), la subsecuente disminución en la absorción enteral de Ca y por último el aumento progresivo en la síntesis de iPTH por las glándulas paratiroides. Si bien esta descripción no es del todo incorrecta, en las últimas dos décadas se han agregado nuevos elementos a esta compleja fisiopatología [7].

Entre los nuevos elementos causales del HPT2y3, previo a la disminución en la síntesis de vitamina D, la retención relativa de P debido a la pérdida progresiva de nefronas ha sido postulado como un elemento clave inicial. Como mecanismo homeostático inicial, este balance positivo de P incrementa la síntesis y actividad del factor de crecimiento asociado a fibroblastos 23 (FGF-23) por parte de los osteocitos y osteoblastos. El FGF-23 es una fosfatona que estimula la excreción renal de P al disminuir la actividad de los cotransportadores de sodio y P NaPi2a y NaPi2c, además de disminuir la síntesis de 1,25(OH)₂D₃ mediante el bloqueo de la 1 α -hidroxilasa o la estimulación de la 24-hidroxilasa (que inactiva la 1,25(OH)₂D₃) [8]. Conforme progresa la ERC, el descenso en los niveles de 1,25(OH)₂D₃ secundario a la FGF-23 que se incrementa progresivamente, favorece los eventos concomitantes ya mencionados (disminución del estímulo de retroalimentación negativa en la PTH por parte de la 1,25(OH)₂D₃ y estímulos positivos en la síntesis de PTH por hipocalcemia relativa al disminuir la absorción intestinal de Ca. En paralelo, la retención de P mencionada

previamente estimula la secreción iPTH con el objetivo de disminuir sus niveles [9]. La misma elevación de iPTH disminuye la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, aumenta la excreción de P (mediado por NaPi2a y 2c) e incrementa la absorción intestinal de Ca. Estos cambios mantienen la homeostasis del Ca y P en la ERC temprana. En las etapas avanzadas de ERC, particularmente en el grado G5, el número de nefronas es insuficiente para mantener los efectos fosfatúricos de FGF-23 e iPTH. Esto ocasiona que se retenga P en exceso, se estimula progresivamente la síntesis de FGF-23 y PTH y se disminuye y pierde la capacidad de síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [9]. Histológicamente se observa que las células paratiroides responden a estos estímulos gradualmente, inicialmente proliferando difusamente como hiperplasia. Algunas células paratiroides presentan una proliferación monoclonal, desarrollando tejido nodular hiperplásico que eventualmente puede convertirse en tejido adenomatoso [10].

El HPT2y3 conlleva múltiples secuelas tales como el desarrollo de enfermedad ósea metabólica por el aumento del recambio óseo, el desarrollo de calcificaciones extraóseas, particularmente calcificación vascular, y a su vez un incremento la mortalidad cardiovascular [11]. Las alteraciones del metabolismo mineral, también se han asociado a hipertrofia del ventrículo izquierdo, mayor dificultad en el control de la anemia de la ERC, resistencia a la insulina, atrofia muscular y disfunción inmune, entre otros [12]. Como tal, el HPT2y3 se consideran condiciones clínicas y bioquímicas de riesgo para mortalidad y eventos cardiovasculares [4, 13].

Manejo del hiperparatiroidismo secundario: el camino hacia la paratiroidectomía.

El manejo médico inicial del HPT2 tiene dos objetivos principales: mantener los niveles normales de Ca y P y los niveles de PTH dentro de un rango 2 a 9 veces el límite superior normal para el laboratorio (KDIGO 2009). Para lograr estos objetivos, el manejo se hace con una dieta baja en P, quelantes orales de P, administración de calcitriol o análogos de vitamina D y calcimiméticos [7]. Sin embargo, estos tratamientos tienen limitantes: la dieta no es suficiente para limitar la ingesta de P y pudiera incrementar el riesgo de desnutrición, el uso de quelantes está limitado por su costo en quelantes libres de calcio y efectos secundarios como hipercalcemia en quelantes cálcicos, los análogos de vitamina D disminuyen la síntesis de PTH pero favorecen la absorción de P aumentando la hiperfosfatemia. Por otra parte, si bien los calcimiméticos reducen sustancialmente los niveles de iPTH, pudieran condicionar hipocalcemia y en el estudio Evolve, cuyo objetivo final primario era reducción de mortalidad, no se alcanzó significancia estadística cuando se analizó por intención de tratar de toda la población [7]. En algunas series de sujetos estadounidenses, el 10% de los sujetos de HPT2 son sometidos a paratiroidectomía al disponer de tratamiento médico insuficiente o inaccesible [14].

La indicación para realizar paratiroidectomía no está basada en criterios estrictos y suele evaluarse individualmente [15]. Aún así, en general se suele indicar en pacientes sintomáticos (dolor óseo, fracturas, prurito refractario, debilidad muscular, calcificaciones extraesqueléticas extensas), anemia refractaria a tratamiento, con iPTH significativamente elevada (>800 pg/mL) refractaria a tratamiento médico o con incapacidad económica para recibirlo y/o hipercalcemia concomitante [7, 15, 16]. La cirugía normalmente incluye al menos 3 de las 4 glándulas. Se ha sugerido que, cuando existe la indicación, realizar paratiroidectomía en sujetos con HPT2y3 grave mejora la densidad mineral ósea, disminuye el riesgo de fracturas, mejora la sensibilidad a eritropoyetina (EPO) y mejora la mortalidad global y cardiovascular [14, 17].

Hipocalcemia grave postparatiroidectomía y el síndrome de hueso hambriento.

La hipocalcemia grave es una complicación frecuente y peligrosa en los pacientes postoperados de paratiroidectomía en HPT, particularmente en HPT2y3 [18]. La causa más común de hipocalcemia grave es el SHH, el cual refleja un cese abrupto en la reabsorción ósea secundario a la ausencia súbita de iPTH, con un cambio también abrupto hacia la formación ósea y la captación de mineral óseo por los osteoblastos [16]. La frecuencia de SHH es alrededor del 10% para hiperparatiroidismo primario (HPT1), pero varía entre el 20 y el 77% en HPT2y3 [19, 20]. El SHH se describió por primera vez en 1948 en un sujeto postoperado de paratiroidectomía por HPT1 [21] y cuenta con más descripciones en HPT1 sometido a paratiroidectomía [6, 17]. El SHH se define como la presencia de hipocalcemia y algún grado de hipofosfatemia [6]. Sin embargo, los criterios clínicos para SHH en postparatiroidectomía en HPT2y3 no son uniformes y por lo tanto, las descripciones de incidencia varían grandemente [6].

Entre las diferentes definiciones para SHH en postparatiroidectomía en HPT2y3, se incluye el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria de <8.4 mg/dL por ≥ 4 días [17], <6 mg/dL [20], <7.5 mg/dL por los primeros tres días [22] o <7 mg/dL por más de 8 días y dosis altas de suplementos de Ca [23]. Debido a que en sujetos en diálisis es menos frecuente el desarrollo de hipofosfatemia y más común la aparición de hipocalcemia post postparatiroidectomía, aunque sea leve, muchos autores denominan estas alteraciones metabólicas solamente como hipocalcemia grave, o profunda.

En el mismo sentido, los factores de riesgo para SHH han sido mejor definidos en HPT1. Clásicamente, los factores asociados a SHH en HPT1 incluyen: peso del tejido paratiroideo resecaado mayor a 4 g, edad mayor a 60 años, y niveles preoperatorios elevados de nitrógeno ureico en sangre (BUN) y de FA [6, 24]. Para HPT2y3 estos factores de riesgo están menos

claramente definidos, pero son aparentemente distintos, incluyendo: mayor peso corporal, menor edad, niveles preoperatorios de FA elevados hasta 3 veces el límite superior de lo normal, iPTH >1000 pg/mL y menores niveles preoperatorios de calcio [6, 17, 25].

El tratamiento del SHH va dirigido a corregir las anomalías electrolíticas y se debe ajustar según la evolución de cada paciente. Se puede iniciar reposición oral de Ca desde el momento que el paciente pueda deglutir. En casos de hipocalcemia grave <7.5 mg/dL y/o sintomática, que requiera corrección más rápida de los niveles de Ca, se recomienda utilizar infusión intravenosa de Ca, con dosis entre 4 y 12 gramos de Ca elemental al día. Además, se recomienda suplementar calcitriol en dosis altas para favorecer la absorción intestinal del Ca oral, en dosis de hasta 2 a 4 µg al día [6]. Existen distintas estrategias de profilaxis. Lo más frecuente es el uso de calcitriol oral, hasta 2 µg/día, iniciando tres a cinco días preoperatorios y continuando en el postoperatorio [6]. Otra estrategia incluye iniciar suplementación de Ca oral preoperatorio, de 2 a 3 gramos al día por dos a tres días, incluso en sujetos con hipercalcemia [26]. Finalmente, se ha descrito el uso de bisfosfonatos en el preoperatorio, en sujetos con hipercalcemia por HPT1 o HPT2y3, pero no se ha comprobado en ensayos clínicos y solamente se ha reportado en series de casos [27, 28].

Existe poca información sobre el seguimiento a largo plazo y factores de riesgo para hipocalcemia persistente más allá de un par de meses. Un estudio analizó retrospectivamente la evolución de pacientes postoperados de paratiroidectomía por HPT2 a 6 semanas postoperatorias [29]. De 42 sujetos, el 83% desarrolló hipocalcemia transitoria <8.5 mg/dL y 45% desarrolló hipocalcemia grave <7.5 mg/dL. La media de tratamiento endovenoso fue de 4 días, con una media de administración de Ca elemental de 3.2 g/día. La suplementación de Ca disminuyó

gradualmente hasta un promedio de 2.4 g/día de Ca elemental para la sexta semana postquirúrgica. La dosis de calcitriol a las 6 semanas fue en promedio de 2 µg/día.

En el presente trabajo realizamos un análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes postoperados de paratiroidectomía por HPT2y3 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), con el fin de determinar la prevalencia y factores de riesgo para desarrollo de hipocalcemia grave postparatiroidectomía. Debido a la gran variabilidad de definiciones, estandarizamos el diagnóstico de hipocalcemia grave de acuerdo a los criterios usuales para reposición endovenosa de Ca, con Ca sérico corregido por albúmina <7.5 mg/dL y/o síntomas de hipocalcemia como tetania, calambres o alteraciones electrocardiográficas. Además, aprovechamos la búsqueda para determinar la prevalencia de hipocalcemia persistente a los 12 meses postparatiroidectomía y sus factores de riesgo.

Planteamiento del problema.

Existe poca información sobre la frecuencia, historia natural y factores de riesgo de las alteraciones bioquímicas en HPT2y3 posterior a paratiroidectomía. La hipocalcemia grave es una complicación frecuente y peligrosa en los pacientes postoperados de paratiroidectomía en HPT2y3. Hasta donde tenemos conocimiento, no hay estudios con seguimientos mayores a 3 meses en postparatiroidectomía que se hayan enfocado en el tratamiento y comportamiento de la hipocalcemia postquirúrgica. Conocer estos factores de riesgo nos podría permitir establecer estrategias de prevención para futuras intervenciones. Asimismo, no existen estudios que hayan comparado las alteraciones bioquímicas en Ca y P postparatiroidectomía entre sujetos sometidos al procedimiento por HPT2y3 y HPT1 en un solo centro.

Justificación.

La ERC es un problema significativo de salud pública en México. Las alteraciones concomitantes del metabolismo mineral óseo han incrementado en paralelo. Se sabe poco sobre los desenlaces tempranos y tardíos de los pacientes sometidos a paratiroidectomía en hiperparatiroidismo secundario y sus beneficios a mediano y largo plazo en población mexicana. Existe poca información sobre los factores de riesgo para complicaciones perioperatorias de los pacientes sometidos a paratiroidectomía y su prevención en sujetos con ERC, particularmente de la hipocalcemia grave o el SHH. Es una prioridad de investigación determinar los desenlaces de sujetos con ERC sometidos a paratiroidectomía con objetivo de mejorarlos.

Hipótesis.

Los niveles elevados de fosfatasa alcalina y hormona paratiroidea son factores de riesgo para desarrollo de hipocalcemia grave temprana y persistente en sujetos postoperados de paratiroidectomía por hiperparatiroidismo secundario y terciario.

Hipótesis nula

Los niveles elevados de fosfatasa alcalina y hormona paratiroidea no se correlacionan con el desarrollo de hipocalcemia grave temprana y persistente en sujetos postoperados de paratiroidectomía por hiperparatiroidismo secundario y terciario.

Objetivos.

Objetivo primario: Determinar los factores de riesgo para desarrollo de hipocalcemia grave temprana y persistente en sujetos postoperados de paratiroidectomía por hiperparatiroidismo secundario y terciario en el INCMNSZ.

Objetivo específico: Determinar si los niveles elevados de fosfatasa alcalina y hormona paratiroidea se asocian como factores de riesgo para desarrollar hipocalcemia grave temprana y persistente en sujetos postoperados de paratiroidectomía por hiperparatiroidismo secundario y terciario en el INCMNSZ.

Objetivos secundarios.

- Determinar la frecuencia de hipocalcemia grave temprana y persistente en pacientes postoperados de paratiroidectomía por hiperparatiroidismo secundario y terciario en el INCMNSZ.
- Determinar la magnitud de hipocalcemia e hipofosfatemia en los primeros 7 días posparatiroidectomía.
- Determinar la frecuencia de las siguientes complicaciones del hiperparatiroidismo en ambas poblaciones: fracturas, calcifilaxis, tumores pardos.
- Comparar la frecuencia de hipocalcemia grave temprana y tardía y los factores de riesgo con una cohorte pareada de HPT1 sometido a paratiroidectomía por edad, sexo y tiempo de realización de la cirugía.

Materiales y métodos.

Descripción breve del proyecto.

Se realizó una revisión histórica de los pacientes postoperados de paratiroidectomía por HPT2y3, con la intención de definir la frecuencia de hipocalcemia grave temprana y persistente y determinar los factores de riesgo para su desarrollo. Así también, como objetivo secundario, se realizó una búsqueda de sujetos con HPT1 sometidos a paratiroidectomía pareados por edad, sexo y fecha de realización de la paratiroidectomía.

Tipo de estudio y población.

Diseño: Estudio unicéntrico, comparativo, de cohorte retrospectiva.

Población: se obtuvieron los registros de pacientes postoperados de paratiroidectomía por HPT2y3 y HPT1 en el INCMNSZ entre enero de 2003 y enero de 2018.

Tamaño de muestra: Se calculó el tamaño de muestro según fórmula de comparación de 2 proporciones, considerando un error alfa de 5% y un poder de 80%. Se calculó una proporción esperada de hipocalcemia grave en HPT2y3 de al menos 30%. Con esto se calculó un tamaño de muestra de 62 sujetos.

Muestreo: Se realizó muestreo por conveniencia. Se obtuvo de archivo clínico un listado de todos los pacientes postoperados de paratiroidectomía en el INCMNSZ entre los años 2003 y 2018. De este listado, se obtuvo una referencia cruzada de pacientes en DP o HD para separar el grupo de sujetos postoperados por HPT2y3. Se realizó pareamiento 2:1 con sujetos con HPT1 por edad (± 5 años), sexo y fecha de cirugía (± 5 años).

Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Edad >18 años
- Diagnóstico establecido de hiperparatiroidismo primario, secundario o terciario.
- Postoperados de paratiroidectomía por cualquier indicación.
- Seguimiento clínico y de laboratorio de por lo menos 7 días posteriores al evento de paratiroidectomía para diagnóstico de hipocalcemia grave temprana

Criterios de exclusión:

- Pacientes con hipercalcemia no asociada a desórdenes paratiroideos tales como cáncer metastásico, mieloma múltiple; excepto carcinoma paratiroideo.
- Pacientes postoperados de paratiroidectomía como evento adverso de tiroidectomía.
- Cirrosis hepática.
- Mujeres embarazadas pre o posterior a la paratiroidectomía.

Metodología de obtención de datos

Se realizó una búsqueda exhaustiva en expedientes clínicos y electrónicos, sistemas de laboratorio e imagenología para recabar la información. Para el registro de datos, se diseñó una hoja de captura en la cual se anotó la información relevante para cada sujeto al tiempo 0 (día de la cirugía, prequirúrgico) y a las 12, 24, 48, 72 y 96 horas, 2 semanas, 3, 6 y 12 meses posquirúrgicos. La información obtenida posteriormente se capturó en hojas de cálculo y en el software SPSS para su análisis estadístico. En la Figura 1 se esquematiza un diagrama de la secuencia de captura de datos:

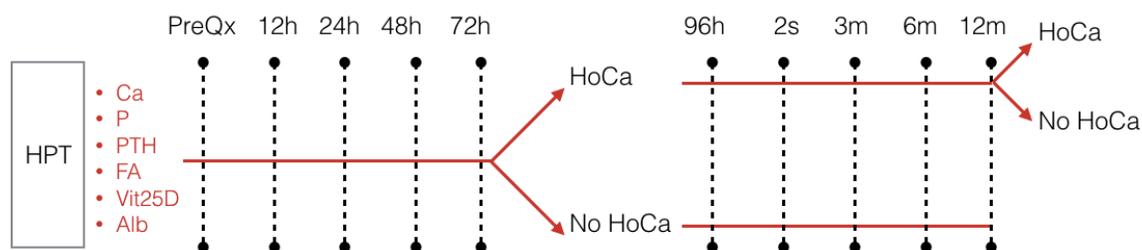


Figura 1. El diagrama representa la secuencia de datos capturados, partiendo del diagnóstico de hiperparatiroidismo (HPT) que requiriera paratiroidectomía. Se registraron los laboratorios basales prequirúrgicos (PreQx) y subsecuentes a las 12, 24, 48, 72 y 96 h.; 1 y 2 semanas; 1, 3, 6 y 12 meses postquirúrgicos. El diagnóstico hipocalcemia temprana se estableció en las primeras 96 h. de seguimiento y el de hipocalcemia persistente después de 12 meses. *Abreviaturas: Alb, albúmina; Ca, Ca sérico; FA, fosfatasa alcalina; HoCa, hipocalcemia; P, P; PTH, hormona paratiroidea; Vit25D, 25-OH-Vitamina D.*

Definición y categorización de variables.

En la siguiente tabla (Tabla 1) se describen las variables utilizadas en el estudio, con su definición operativa y categorización según su uso para análisis estadístico.

Tabla 1. Definición operacional de variables.		
Nombre	Definición operativa	Tipo de variable
Hiperparatiroidismo	<p>Hiperparatiroidismo secundario: Sujetos con ERC definida por una tasa de filtrado glomerular $<15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (estimada por fórmula de CKD-EPI) por más de 3 meses o requerimiento de terapia sustitutiva renal por HD o DP, quienes tengan alteraciones del metabolismo mineral caracterizadas por: hormona paratiroidea molécula intacta (iPTH) $>162 \text{ pg/mL}$, niveles de Ca sérico (corregido por albúmina) dentro de límites normales para el laboratorio (rango 8.6-10.3 mg/dL) y niveles de P sérico normales o elevados para el laboratorio (rango 2.5-5 mg/dL).</p>	Cualitativa nominal
	<p>Hiperparatiroidismo terciario: Sujetos con ERC definida por una tasa de filtrado glomerular $<15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (estimada por fórmula de CKD-EPI) por más de 3 meses o requerimiento de terapia sustitutiva renal por HD o DP, quienes tengan alteraciones del metabolismo mineral caracterizadas por: hormona paratiroidea molécula intacta (iPTH) $>162 \text{ pg/mL}$, niveles de Ca sérico (corregido por albúmina) iguales o mayores al límite superior normal para el laboratorio (rango 8.6-10.3 mg/dL) y niveles de P sérico normales o elevados para el laboratorio (rango 2.5-5 mg/dL) sin uso de análogos de vitamina D o suplementos de Ca.</p>	
	<p>Hiperparatiroidismo primario: Sujetos con niveles de hormona paratiroidea molécula intacta (iPTH) $>89 \text{ pg/mL}$, niveles de calcio sérico (corregido por albúmina) elevado o en el límite superior de lo normal para el laboratorio (rango 8.6-10.3 mg/dL) y niveles de fosforo sérico disminuidos o en el límite inferior de lo normal para el laboratorio (rango 2.5-5 mg/dL), en ausencia de otras causas secundarias de hipercalcemia y ausencia de enfermedad renal crónica avanzada (tasa de filtrado glomerular al menos $>45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ estimada por fórmula de CKD-EPI y proteinuria en orina de 24</p>	

	hrs menor a 300 mg/dL o ausencia de proteinuria por EGO).	
	Para fines de este estudio, estos sujetos deben haber sido sometidos a paratiroidectomía por cualquier indicación médica.	
Fecha de cirugía	Día en el que se realizó la cirugía de paratiroidectomía	Cuantitativa discreta
Edad	Años cumplidos al momento de la cirugía	Cuantitativa discreta
Sexo	Sexo del paciente (Hombre 1, Mujer 2)	Cualitativa nominal
Peso	Peso en kilogramos (kg) al momento de la cirugía	Cuantitativa discreta
Tipo de terapia sustitutiva renal	Uso de terapia sustitutiva renal (TSR) por medio de hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP) en sujetos con ERC terminal (ERCT).	Cualitativa nominal
Tiempo en terapia sustitutiva renal	Tiempo entre el inicio de TSR y la cirugía de paratiroidectomía, en años	Cuantitativa discreta
Profilaxis con calcitriol	Uso preoperatorio de calcitriol como profilaxis para hipocalcemia postquirúrgica.	Cualitativa nominal
Dosis de profilaxis con calcitriol	En caso de su uso, la dosis de calcitriol como profilaxis en µg/día	Cuantitativa continua.
Complicaciones prequirúrgicas del hiperparatiroidismo	Complicaciones del hiperparatiroidismo preoperatorias documentadas, como son: dolor óseo, fracturas, tumores pardos, calcifilaxis, osteoporosis o urolitiasis.	Cualitativa nominal
Número de glándulas reseca	Número de glándulas paratiroides reseca	Cuantitativa discreta
Peso de las glándulas reportadas	Peso del tejido paratiroideo reseca	Cuantitativa continua
Diagnóstico histopatológico	Diagnóstico reportado por patología del tejido paratiroideo, clasificado como hiperplasia paratiroidea (0), adenoma paratiroideo en al menos una glándula (1) u otro diagnóstico (como carcinoma paratiroideo) (2)	Cualitativa nominal
Hipocalcemia temprana postoperatoria	Presencia en las primeras 96 h postquirúrgicas de Ca sérico, corregido por albúmina, en niveles <7.5 mg/dL y/o síntomas de hipocalcemia (parestesias periorales, calambres, tetania muscular, signos de Chvostek y/o Trousseau presentes, hipotensión, alteraciones electrocardiográficas, falla cardíaca) que requiriera uso de suplementación intravenosa (IV) de Ca	Cualitativa nominal
Hipocalcemia persistente	Presencia documentada a los 12 meses postquirúrgicos de Ca sérico, corregido por albúmina,	Cualitativa nominal

postoperatoria	en niveles <7.5 mg/dL o requerimiento de suplementación de Ca oral con al menos 2.4 g/día de Ca elemental o su equivalente como 6 g/día de carbonato de Ca para mantener el Ca sérico en rangos normales.	
Infusión de Ca IV postoperatoria	Describe si el paciente requirió reposición de Ca IV en el postoperatorio y durante la hospitalización. Sí (1) o No (0)	Cualitativa nominal
Dosis de Ca IV postoperatoria	Si el paciente requirió infusión de Ca IV, se registró la dosis diario de Ca IV en g/día	Cuantitativa continua
Dosis de Ca oral	Si el paciente requirió reposición de Ca oral en el postoperatorio, se registró la dosis diaria de Ca oral en g/día de Ca elemental en los siguientes momentos: durante la hospitalización, al momento del egreso y después de su egreso a las 2 semanas y a los 3, 6 y 12 meses postoperatorios	Cuantitativa continua
Dosis de calcitriol oral	Si el paciente requirió reposición de calcitriol oral en el postoperatorio, se registró la dosis diaria de en µg/día en los siguientes momentos: durante la hospitalización, al momento del egreso y después de su egreso a las 2 semanas y a los 3, 6 y 12 meses postoperatorios	Cuantitativa continua
Laboratorios	Se registraron los valores de laboratorio en suero al tiempo 0 (prequirúrgico) y postoperatorio a las 12, 24, 48, 72 y 96 h., a las 2 semanas; 3, 6 y 12 meses. Los reactivos fueron: Ca total (Ca) en mg/dL, P (P) en mg/dL, magnesio (Mg) en mg/dL, hormona paratiroidea (PTH) en pg/mL, fosfatasa alcalina total (FA) en UI/L, fosfatasa alcalina ósea (FA-O) en UI/L, vitamina D (25-OH) en ng/mL, creatinina (Cr) en mg/dL, nitrógeno uréico en sangre (BUN) en mg/dL, albúmina (Alb) en g/dL, hemoglobina (Hb) en g/dL,	Cuantitativa continua (cada laboratorio)

Análisis estadístico.

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión de los datos de acuerdo a su distribución, analizada con la fórmula de Kolmogorof-Smirnov. Para variables continuas con distribución normal, se utilizó media y desviación estándar (DE) y para variables con distribución no normal se utilizó mediana e intervalo intercuartilar.

Las comparaciones entre grupos se realizaron con χ^2 de Pearson para proporciones, *T de student* para medias (cuando hubiera distribución normal) o *U de Mann-Whitney* (distribución no normal). Se realizó análisis de sobrevida con curvas de Kaplan-Meier. El análisis multivariado se realizó por medio de regresión logística. Se analizaron los siguientes factores de riesgo para hipocalcemia grave temprana y persistente: sexo, edad, niveles preoperatorios de Ca, P, PTH, FA, el uso y dosis de profilaxis preoperatoria, el tiempo y tipo de terapia sustitutiva renal (para sujetos con HPT2o).

Se utilizó el software estadístico SPSS versión 10 y Graphpad Prism 5. Se consideró significancia estadística a una $p < 0.05$

Consideraciones éticas.

Por tratarse de un estudio observacional retrospectivo, no implicó riesgos ni molestias a los pacientes incluidos. El estudio fue autorizado por el Comité de Investigación y por el Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (ver Anexo 1). Puesto que las posibles intervenciones terapéuticas (la propia cirugía, la administración de Ca IV o VO, uso de calcitriol) se llevaron a cabo en el pasado según el juicio del médico tratante, y debido a que los resultados obtenidos fueron manejados de manera confidencial, no se consideró necesario elaborar un consentimiento informado ni hoja de información al paciente.

Resultados.

Características basales.

Durante el periodo de abril de 2003 a enero de 2018, se realizaron un total de 68 paratiroidectomías en sujetos con ERC en diálisis (HD o DP) o en grado 5, con HPT2y3. Por periodos, el mayor número de paratiroidectomías fueron realizadas a partir del año 2010 (48 casos, 71%, 7 paratiroidectomías por año). Sesenta y cuatro sujetos (94%) completaron seguimiento a un año, 4 (6%) fallecieron durante el año de seguimiento después de cirugía y 8 (12%) recibieron un trasplante renal en el año posterior a la paratiroidectomía.

Las características basales de la cohorte se muestran en la Tabla 2. Así también, se muestran los resultados de la cohorte control, correspondiente a sujetos con HPT1 sometidos a paratiroidectomía durante el mismo periodo, cada uno pareado por edad y sexo con la cohorte de sujetos con HPT2y3 sometidos a paratiroidectomía. La cohorte de sujetos con HPT1 fue diferente en casi todas las características bioquímicas y clínicas, como es esperable por la presencia de la falla renal.

Tal como aparece en la Tabla 2, la población de sujetos con HPT2y3 tuvo una mediana de edad de 35 años (rango intercuartilar [RIC] 27 a 47 años), las proporciones entre hombres y mujeres fueron similares así como la de sujetos tratados con DP y HD. Casi la totalidad de casos (63, 93%) tuvieron HPT secundario refractario a tratamiento médico. En 29 casos (42%) se reportaron síntomas tales como calcifilaxis, fracturas o tumores pardos. Se observó anemia por debajo de las metas de tratamiento (hemoglobina <10 g/dL) en 33 sujetos (48%). Como se observa en la tabla, las concentraciones medias de P fueron de 6.1 ± 1.9 mg/dL, 20 sujetos (30%) tenían concentraciones de P >7 mg/dL. La cohorte de HPT2y3 tuvo un hiperparatiroidismo grave, con concentraciones medianas de iPTH de 1533 (1105-2000) pg/mL, 10 sujetos (15%) tuvieron iPTH menor a 800 pg/mL. Se observaron 3 casos de sujetos en diálisis, con iPTH menor de 300 pg/mL

pero con hipercalcemia mayor a 10.5 mg/dL de Ca corregido referidos a cirugía y cuya historia pudiera corresponder a hiperparatiroidismo primario no diagnosticados previamente.

Previo a la cirugía, 33 (49%) sujetos recibieron profilaxis con calcitriol; en 14/33 (42%) de los casos la dosis prescrita fue 0.25 µg/día y solo 6/33 (18%) recibieron dosis de profilaxis mayores de 1 µg/día. Sesenta y cuatro sujetos (94%) eran anúricos previo a la cirugía.

La intervención quirúrgica más frecuente fue paratiroidectomía 3½ (47/68, 69%). La muestra revisada por patología encontró en 15/68 (22%) casos discrepancia entre el número de glándulas reportadas por cirugía y las observadas en el estudio histológico, por presencia de grasa o tejido no paratiroideo confundido en quirófano como glándula reseca.

Tabla 2. Características basales de la cohorte, previo a paratiroidectomía			
Características basales*	Hiperparatiroidismo secundario o terciario (n=68)	Hiperparatiroidismo primario (n=134)	p
Edad, años	35 (27-47)	38 (31-48)	0.39
Sexo masculino, n	35 (52%)	64 (48%)	0.66
Peso, kg	62±15	67±14	0.025
Tiempo en diálisis, años	5 (3-8)	-	0.19
HPT2o, n	63 (93%)	-	-
HPT3o, n	5 (7%)	-	-
Modalidad de diálisis, n	HD: 30 (44%) DP: 35 (52%) Pre: 3 (4%)	-	-
Complicaciones del HPT, n	Calcifilaxis: 6 (9%) Tumores pardos: 6 (9%) Fracturas: 4 (6%)	Calcifilaxis: 0 (0%) Tumores pardos: 0 (0%) Fracturas: 4 (0%)	-
Número de glándulas resecaadas, n	3.5 glándulas: 47 (69%) 3.0 glándulas: 11 (16%) Otro: 10 (15%)	3.5 glándulas: 0 3.0 glándulas: 0 Otro: 134 (100%)	<0.001
Profilaxis con calcitriol, n	33 (49%)	9 (7%)	<0.001
Ca, mg/dL	9.8±1.1	12.0±1.9	<0.001
Ca corregido, mg/dL	10.1±1.0	11.9±1.9	<0.001
P, mg/dL	6.1±1.9	2.6±1.8	<0.001
Magnesio, mg/dL	2.5±0.5	2.0±0.4	<0.001
iPTH, pg/mL	1533 (1105-2000)	230 (134-427)	<0.001
Fosfatasa Alcalina, U/L	370 (143-901)	139 (93-260)	<0.001
25D, ng/mL	10.6 (6.7-23.6)	19.6 (12.9-24.3)	0.39
Albúmina, g/dL	3.6±0.6	4.0±0.9	<0.001
Hemoglobina, g/L	10.1 (8.9-11.8)	13.4 (11.7-14.9)	<0.001

* Según el tipo de variable se presentan medias ± desviación estándar, mediana (intervalo intercuartilar) o n (%).

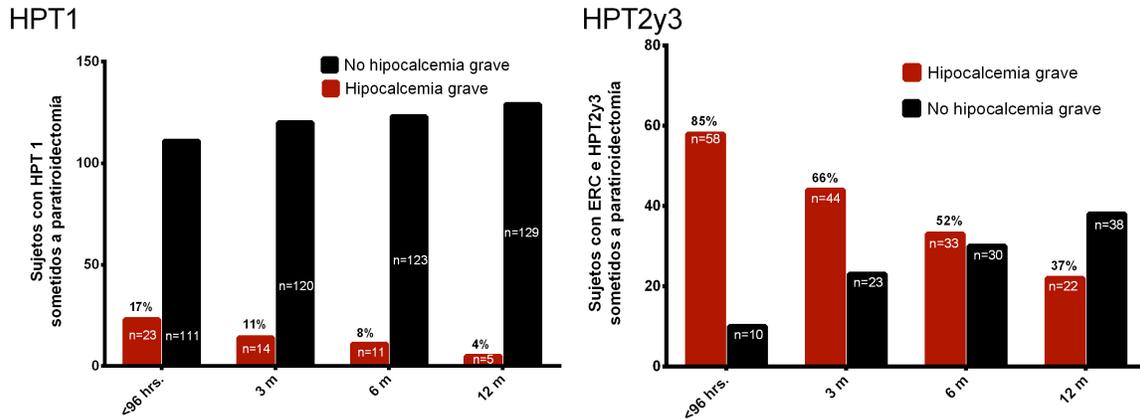
Definiciones: 25D, 25-hidroxi-vitamina D; DP, diálisis peritoneal; HD, hemodiálisis; HPT, hiperparatiroidismo; HPT2o y 3o, hiperparatiroidismo secundario y terciario; iPTH, hormona paratiroidea molécula intacta; Pre, prediálisis.

Desenlaces principales.

Se definieron dos desenlaces principales: (1) **hipocalcemia grave temprana** (Ca corregido <7.5 mg/dL o la necesidad de infusión continua intravenosa de Ca por hipocalcemia sintomática) 96 horas después de la paratiroidectomía y (2) **hipocalcemia grave persistente** definida como Ca corregido <7.5 mg/dL o la necesidad de ingerir más de 2.4 g de Ca elemental por hipocalcemia recurrente un año después de la paratiroidectomía.

La hipocalcemia grave fue un evento frecuente y persistente después de la paratiroidectomía en los sujetos HPT2y3. Como se observa en la Figura 3, la mayoría de los pacientes (58/68, 85%) tuvieron hipocalcemia grave temprana. Durante el año de seguimiento, estos sujetos tuvieron Ca corregido <7.5 mg/dL o la necesidad de ingerir más de 2.4 g/día de Ca elemental en 44/67 (66%) a los 3 meses, en 33/63 (52%) a los 6, y en 22/60 (37%) a los 12. En comparación, los pacientes con HPT1 presentaron hipocalcemia grave temprana en 23 de 134 sujetos (17%), 14/134 (11%) a los 3 meses, 11/134 (8%) a los 6, y 5/134 (4%) a los 12 (Figura 2). El riesgo estimado por razones de verosimilitud de presentar hipocalcemia grave postparatiroidectomía en los sujetos con HPT2y3 comparado con HPT1 fue de 28 veces dentro de las 96 horas postcirugía (intervalo confianza 95% [IC95%] 13-62) y los riesgos de persistir con hipocalcemia grave a los 3 meses fue de 10 (IC95% 5-22), de 12 a los 6 meses (IC95% 6-27) y de 15 a los 12 meses (IC95% 5-42).

Figura 2. Proporciones de hipocalcemia grave posterior a paratiroidectomía en hiperparatiroidismo 1ario comparado con hiperparatiroidismo 2ario y 3ario.



Hipocalcemia grave temprana.

En los sujetos con HPT2y3, la hipocalcemia grave temprana se diagnosticó antes de las primeras 12 horas posquirúrgicas en 23/58 sujetos (39%), al presentarse síntomas de hipocalcemia. El resto de casos fueron diagnosticados entre las 12 y 48 horas después de cirugía en 22/58 (38%) y entre las 48 y 96 horas en 13/58 (22%). Todos los episodios de hipocalcemia ocurrieron en las primeras 72 h. post-paratiroidectomía. Las características de los sujetos con postparatiroidectomía por HPT2y3 con hipocalcemia grave temprana se muestran en la Tabla 3. Las características de los sujetos postparatiroidectomía por HPT1 con hipocalcemia grave temprana se muestran en la Tabla 4. La hipocalcemia grave temprana en HPT1 postparatiroidectomía fue un evento menos frecuente comparado con aquellos sujetos con HPT2y3 (hipocalcemia grave temprana en HPT1 23/133 de [11%] Vs. en HPT2y3 de 58/68 [85%], $p < 0.001$) y con una aparición más frecuente entre las 48 y 96 horas postparatiroidectomía (14/23 (61%) en HPT1 Vs. 13/58, (22%) en HPT2y3, $p < 0.001$).

La hipofosfatemia ($P < 2.2$ mg/dL) dentro de las primeras 96 h post-paratiroidectomía ocurrió en 32 (26%) de los casos HPT1 y en sólo 2 casos (3%) de los HPT2y3. En estos últimos, la hipofosfatemia coincidió con hipocalcemia grave temprana ($p < 0.001$). La hipofosfatemia dentro de las 96 h post-paratiroidectomía en HPT1 frecuentemente se acompañó de hipocalcemia leve (Ca corregido entre 8.0 a 8.5 mg/dL) en 27 de 32 casos (84%) y solamente los 5 casos (16%) restantes presentaron hipocalcemia grave temprana. Como se aprecia en la Tabla 3, la hipofosfatemia fue un evento postquirúrgico tardío en los casos de HPT2y3, detectado después de 48 horas paratiroidectomía. Ninguno de los casos con hipocalcemia grave temprana tuvo concentraciones de $P < 2.2$ mg/dL durante las primeras 48 h post quirúrgicas. La media de disminución de P a las dos semanas fue de -2.9 ± 2.6 mg/dL en el grupo con hipocalcemia grave temprana y de -1.45 ± 1.4 mg/dL en grupo sin hipocalcemia grave ($p = 0.024$). Después de 2 semanas, 18/58 (31%) sujetos con hipocalcemia grave temprana presentaron concentraciones de P menores a 2.2 mg/dL.

Los sujetos con hipocalcemia grave temprana e HPT2y3 fueron más jóvenes (mediana 32 [RIC 27-43] Vs. 52 años [RIC 40-56]) y tuvieron concentraciones más altas de FA total (355 [RIC 182-721] Vs. 105 U/L [RIC 55-565]) significativamente en comparación con los sujetos que no presentaron hipocalcemia grave temprana. Otras características como el sexo, el tiempo en diálisis o las concentraciones de iPTH prequirúrgicas no fueron distintas entre los grupos. Hubo una tendencia no significativa a presentar mayor hipocalcemia grave temprana en los pacientes tratados con DP y con concentraciones de Ca corregido prequirúrgico menores.

En la Figura 3 se muestran las concentraciones pre y postparatiroidectomía de Ca corregido, P, iPTH y FA en los sujetos con y sin hipocalcemia grave temprana e HPT2y3.

Tabla 3. Características de la muestra para sujetos que desarrollaron hipocalcemia grave temprana (<96 h.) y tardía (12 meses) después de paratiroidectomía en HPT2y3.

Características*	Hipocalcemia ≤96 h. post PTX (n=58)	No hipocalcemia ≤96 h. post PTX (n=10)	p	Hipocalcemia 12m post PTX (n=5)	No hipocalcemia 12m post PTX (n=129)	p
Edad, años	32 (27-43)	52 (40-56)	0.03	28 (26-33)	40 (31-53)	0.02
Sexo masculino, n	31 (53%)	4 (40%)	0.51	12 (55%)	19 (50%)	0.20
Tiempo en diálisis, años	5 (3-8)	8 (4-14)	0.19	5 (4-7)	5 (3-9)	0.81
Modalidad de diálisis.	HD: 23 (40%) DP: 33 (57%) Pre: 2 (3%)	HD: 7 (70%) DP: 2 (20%) Pre: 1 (10%)	0.071	HD: 10 (45%) DP: 12 (55%) Pre: 0 (0%)	HD: 16 (42%) DP: 20 (53%) Pre: 2 (5%)	0.83
Ca (t0) mg/dL	9.7±1.0	10.6±0.8	0.053	9.9±1.0	10.2±0.9	0.28
P (t0), mg/dL	6.2±2.0	5.2±1.4	0.72	6.2±2.06	6.1±1.9	0.71
iPTH (t0), ng/mL	1570 (1160-2032)	1114 (714-2102)	0.12	1778 (1322-2278)	1445 (1100-1941)	0.12
FA (t0), U/L	355 (182-721)	105 (55-565)	0.006	523 (239-1130)	230 (117-460)	0.003
Mg (t0), mg/dL	2.4 (2.1-2.9)	2.4 (2.1-2.9)	0.97	2.5±0.5	2.4±0.5	0.81
Peso de las glándulas, g	1.6 (1.0-4.9)	2.3 (1.0-3.1)	0.45	1.9 (1.3-3.2)	1.5 (0.8-3.3)	0.42
P (12h), mg/dL	5.6±1.7	5.2±1.0	0.28	5.2±1.6	5.8±1.6	0.19
P (24h), mg/dL	5.1±1.8	4.7±1.2	0.36	4.9±1.8	5.2±1.6	0.52
P (48h), mg/dL	4.6±1.8	4.6±1.5	0.99	4.2±1.6	4.8±1.6	0.18
P (2sem), mg/dL	3.3±2.0	3.9±1.4	0.29	2.6±1.3	3.9±2.2	0.035
P (3m), mg/dL	3.6±1.9	4.4±1.9	0.27	3.1±1.7	4.1±2.0	0.083
P (6m), mg/dL	4.2±1.7	4.5±1.5	0.65	3.9 ±1.8	4.4±1.6	0.32
Ca (2sem), mg/dL	9.2±2.0	9.1±1.3	0.77	9.1±1.8	9.1±2.0	0.98
iPTH (2sem), mg/dL	67 (16-219)	352 (45-1159)	0.11	46 (9-93)	97 (34-279)	0.16
FA (2sem), U/L	707 (209-1703)	114 (114-72)	0.64	1109 (632-2042)	420 (171-724)	0.057
Mg (2sem), mg/dL	2.5 (2.2-2.7)	2.6 (1.8-2.9)	0.98	2.6 (2.4-2.9)	2.4 (2.1-2.7)	0.18
CaCO ₃ (2sem), g/día	15 (6-21)	6 (1.5-8)	0.046	9 (4.5-28)	6 (1.8-19.5)	0.26
Calcitriol (2sem), µg/día	0.75 (0.50-1.9)	0 (0-0.5)	0.011	1.0 (0.75-1.5)	0.5 (0-1.5)	0.045
Días de hospitalización post PTX.	6 (4-10)	3 (2-6)	0.92	6 (3-9)	6 (4-11)	0.91

* Según el tipo de variable se presentan medias ± desviación estándar, mediana (intervalo intercuartilar) o n (%).

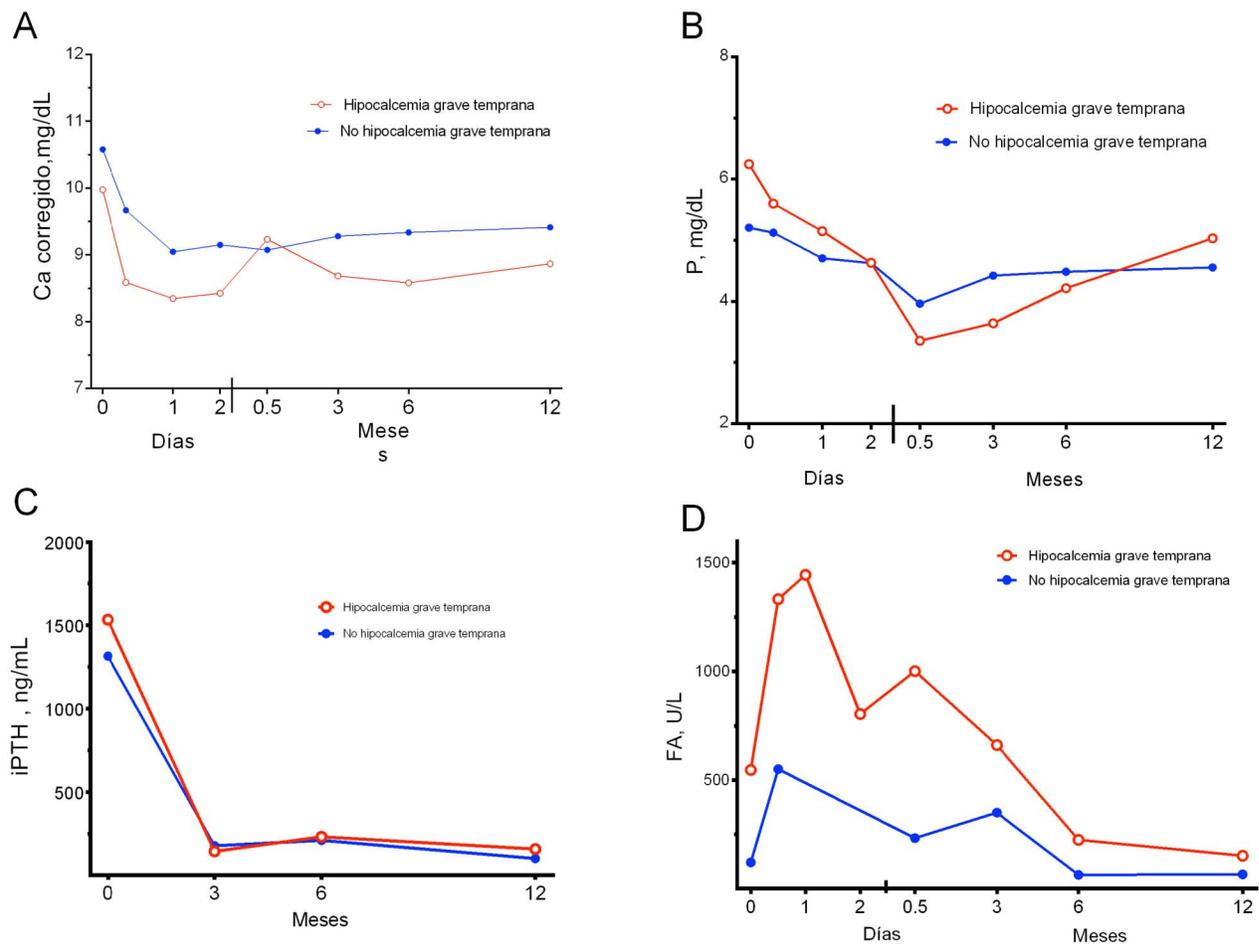
Definiciones: Ca, Ca corregido; CaCO₃, carbonato de Ca; DP, diálisis peritoneal; FA, fosfatasa alcalina; h, horas; HD, hemodiálisis; iPTH, hormona paratiroidea molécula intacta; m, meses; Mg, magnesio; P, P; Pre, prediálisis; PTX, paratiroidectomía; sem, semana; t0, tiempo cero.

Tabla 4. Características de la muestra para sujetos que desarrollaron hipocalcemia grave temprana (<96 h.) y tardía (12 meses) después de paratiroidectomía en HPT1.

Características*	Hipocalcemia ≤96 h. post PTX (n=23)	No hipocalcemia ≤96 h. post PTX (n=111)	p	Hipocalcemia 12m post PTX (n=5)	No hipocalcemia 12m post PTX (n=131)	p
Edad, años	38 (30-44)	37 (31-48)	0.57	37 (31-48)	38 (35-46)	0.57
Sexo masculino, n	12 (52%)	52 (47%)	0.41	3 (60%)	61 (46%)	0.57
Ca (t0) mg/dL	12.5±2.3	11.8±1.8	0.22	12.1±1.1	11.9±1.9	0.72
P (t0), mg/dL	2.5±0.7	2.5±0.7	0.96	2.8±0.6	2.5±0.7	0.25
iPTH (t0), ng/mL	296 (194-466)	212 (129-419)	0.12	193 (89-213)	235 (139-447)	0.12
FA (t0), U/L	294 (103-492)	111 (83-167)	0.009	293 (92-360)	139 (87-263)	0.45
Mg (t0), mg/dL	1.9±0.5	2.0±0.4	0.52	2.0±0.2	2.0±1.9	0.68
P (12h), mg/dL	2.9±0.7	2.7±0.9	0.53	2.6±0.6	2.8±0.8	0.69
P (24h), mg/dL	2.9±0.7	3.1±1.0	0.21	2.9±0.6	3.1±0.9	0.55
P (48h), mg/dL	3.0±0.8	3.2±0.9	0.52	3.6±1.0	3.1±0.8	0.37
P (2sem), mg/dL	3.3±1.1	3.2±0.7	0.65	3.9±1.5	3.1±0.7	0.40
P (3m), mg/dL	3.3±1.2	3.2±0.7	0.90	3.6±0.5	3.2±0.8	0.33
P (6m), mg/dL	3.7±1.2	3.3±0.7	0.27	4.0±1.4	3.2±0.8	0.40
Ca corregido (2sem), mg/dL	8.8±1.4	9.1±0.8	0.39	8.8±0.5	9.1±0.9	0.34
iPTH (2sem), mg/dL	31 (26-64)	69 (43-115)	0.083	66 (59-74)	53 (40-78)	0.45
FA (2sem), U/L	300 (93-893)	187 (105-435)	0.94	-**	239 (115-497)	
Mg (2sem), mg/dL	1.9±0.3	2.0±0.5	0.43	**	**	
CaCO ₃ (2sem), g/día	3 (0-16)	0 (0-2.2)	0.002	6 (1.5-21.3)	0 (0-3)	<0.001
Calcitriol (2sem), µg/día	0 (0-0.25)	0 (0-0)	0.005	0.25 (0-0.25)	0 (0-0)	0.031

* Según el tipo de variable se presentan medias ± desviación estándar, mediana (intervalo intercuartilar) o n (%). Definiciones: Ca, Ca corregido; CaCO₃, carbonato de Ca; DP, diálisis peritoneal; FA, fosfatasa alcalina; h, horas; HD, hemodiálisis; iPTH, hormona paratiroidea molécula intacta; m, meses; Mg, magnesio; P, P; Pre, prediálisis; PTX, paratiroidectomía; sem, semana; t0, tiempo cero.** No se consigna pues sólo existían 2 datos

Figura 3. Cambios en las concentraciones de Ca corregido (A), P (B), iPTH (C) y FA (D) en los sujetos con y sin hipocalcemia grave temprana después de paratiroidectomía por HPT2y3.



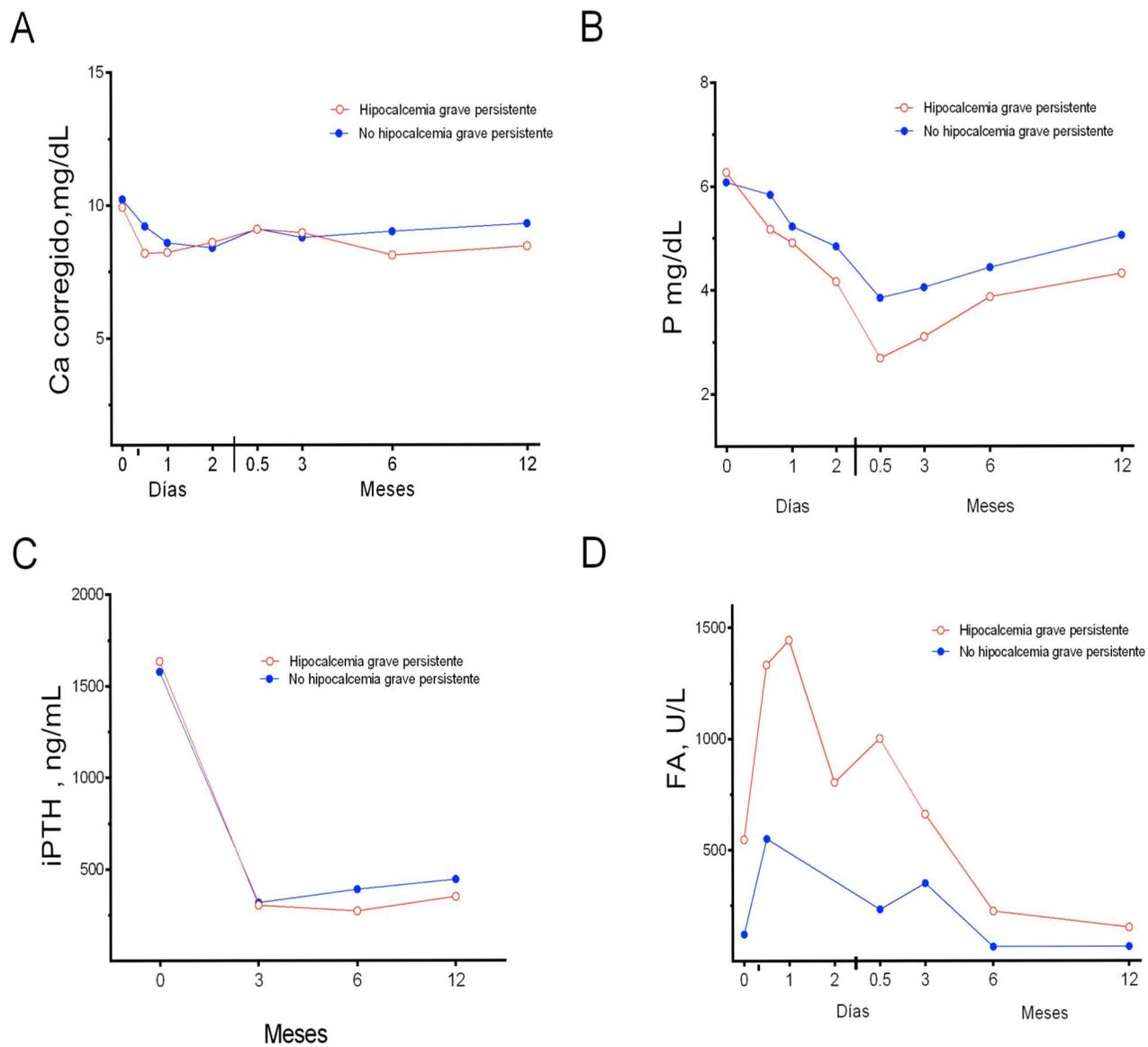
Hipocalcemia grave persistente.

La hipocalcemia grave persistente definida como aquella con una duración de un año o más, se presentó en 22 de los 58 sujetos (38%) con HPT2y3 con hipocalcemia temprana. De ellos, al final del año de seguimiento, 16/22 (72%) tenían niveles de PTH menores a 54 pg/mL. El evento de hipocalcemia grave persistente fue poco frecuente en los sujetos con HPT1, ocurriendo en 5 (4%) cuyos valores de iPTH se encontraban en cifras con un rango de 21 a 61 pg/mL.

En la Tabla 3 se describen las características de la muestra con hipocalcemia grave a los 12 meses. Similar a los sujetos con hipocalcemia grave temprana, los sujetos que desarrollaron hipocalcemia grave persistente tuvieron significativamente menor edad y mayores concentraciones de FA. Otras características tales como el tiempo en diálisis, las concentraciones de iPTH y el tipo de terapia sustitutiva no tuvieron asociación con el riesgo de hipocalcemia grave persistente. Entre las variables del seguimiento, los sujetos con hipocalcemia grave persistente presentaron concentraciones de P a las 2 semanas post cirugía menores en comparación con aquellos que sin hipocalcemia grave persistente (2.6 ± 1.3 Vs. 3.9 ± 2.2 mg/dl, $p=0.035$, Tabla 3 y Figura 5).

En la Figura 4 se muestran las concentraciones prequirúrgicas y posterior a la paratiroidectomía de Ca corregido, P, iPTH y FA en los sujetos con y sin hipocalcemia grave persistente e HPT2y3.

Figura 4. Cambios en las concentraciones de Ca corregido (A), P (B), iPTH (C) y FA (D) en los sujetos con y sin hipocalcemia grave persistente (> 1 año) después de paratiroidectomía.



Factores de riesgo asociado a hipocalcemia grave temprana y persistente en sujetos con HPT2y3 sometidos a paratiroidectomía.

La Tabla 5 contiene los resultados del análisis por regresión logística univariado y multivariado de los factores asociados a hipocalcemia grave temprana y persistente en sujetos con HPT2y3. En el análisis univariado, el empleo de DP y las concentraciones de FA prequirúrgicas estuvieron asociados a un mayor riesgo de hipocalcemia grave temprana, el único factor protector fue la mayor edad. Tal como se describe en la Tabla 2, los cuartiles de FA en U/L se fijaron cuartil 1, <143; cuartil 2, 143-369; cuartil 3, 370-901; cuartil 4 >901. Entre los factores de riesgo para hipocalcemia grave persistente, las mayores concentraciones de FA se asociaron con mayor riesgo de hipocalcemia grave persistente. Similar a lo ocurrido con la hipocalcemia grave temprana, la mayor edad fue un factor protector. Se observó también que las mayores concentraciones de P a las 2 semanas, fueron un factor protector para el desarrollo de hipocalcemia grave temprana.

En el análisis multivariado, los mejores modelos para hipocalcemia grave temprana y persistente mostraron que las concentraciones más elevadas antes de cirugía de FA fueron el único factor bioquímico asociado al riesgo para ambas entidades. En ambas situaciones, por cada cuartil superior al primer cuartil, el riesgo se incrementó 9 veces tanto para hipocalcemia grave temprana y persistente. La edad fue un factor protector en ambos modelos y el riesgo por cada década por arriba de 20 años fue de 46%. En un segundo modelo, la única variable bioquímica de seguimiento asociada a hipocalcemia grave persistente fueron las concentraciones P a las 2 semanas posteriores a la cirugía. Por cada 1 mg/dL de P mayor a 1 mg/dL, el riesgo de hipocalcemia grave persistente disminuyó casi 37%.

Tabla 5. Análisis de factores de riesgo para el desarrollo de hipocalcemia grave temprana (<96 h.) y persistente (12 meses) después de paratiroidectomía.

Parámetros	Univariado OR (IC 95%)	p	Multivariado, modelo 1 [^] OR (IC 95%)	p	Multivariado, modelo 2 ⁺ OR (IC 95%)	p
Hipocalcemia grave temprana (n=58/68)						
Edad, por cada 10 años.	0.24 (0.34-0.89)	0.015	0.64 (0.37-1.12)	0.12	-	-
Sexo masculino.	1.7 (0.44-6.85)	0.43	0.91 (0.16-5.27)	0.91	-	-
Tiempo en diálisis, años.	0.43 (0.85-1.07)	0.43	-	-	-	-
Diálisis con DP	5.3 (1.03-27.07)	0.046	-	-	-	-
Cuartil de FA*, U/L	9.8 (2.23-43.54)	0.003	9.4 (1.9-46.5)	0.006	-	-
Ca (t0), mg/dL	0.52 (0.24-1.12)	0.094	-	-	-	-
P (t0), mg/dL	1.4 (0.91-2.0)	0.14	-	-	-	-
Mg (t0), mg/dL	1.02 (0.22-4.69)	0.98	-	-	-	-
iPTH (t0), ng/mL	0.31 (1.0-1.001)	0.31	-	-	-	-
Vitamina 25D, ng/mL	0.62 (0.81-1.13)	0.62	-	-	-	-
Hb (t0), g/L	0.97 (0.72-1.3)	0.82	-	-	-	-

*Cuartiles de FA (U/L): cuartil 1, <143; cuartil 2, 143-369; cuartil 3, 370-901; cuartil 4 >901. [^]R²=0.29, ⁺R=0.33

Definiciones: Ca, Ca corregido; DP, diálisis peritoneal; FA, fosfatasa alcalina; Hb, Hemoglobina; IC, intervalo de confianza; iPTH, hormona paratiroidea molécula intacta; Mg, magnesio; OR, odds ratio; P, P; sem, semana; t0, tiempo cero.

Tabla 5 (cont.). Análisis de factores de riesgo para el desarrollo de hipocalcemia grave temprana (<96 h.) y persistente (12 meses) después de paratiroidectomía.

Parámetros	Univariado OR (IC 95%)	p	Multivariado, modelo 1 [^] OR (IC 95%)	p	Multivariado, modelo 2 ⁺ OR (IC 95%)	p
Hipocalcemia persistente a 12 meses (n=22/58)						
Edad, por cada 10 años.	0.47 (0.26-0.82)	0.008	0.47 (0.25-0.87)	0.016	0.45 (0.24-0.85)	0.13
Sexo masculino.	1.2 (0.41-3.44)	0.73	0.86 (0.26-2.91)	0.86	1.75 (4.56-6.71)	0.42
Tiempo en diálisis, años.	0.95 (0.84-1.07)	0.36	-	-	-	-
Cuartil de FA*, U/L	1.92 (1.11-3.34)	0.02	1.85 (1.01-3.39)	0.047	-	-
Ca (t0), mg/dL	0.70 (0.39-1.28)	0.70	-	-		
P (t0), mg/dL	1.05 (0.80-1.40)	0.71	-	-		
P (2sem), mg/dL	0.46 (0.46-0.99)	0.046	-	-	0.623 (0.40-0.98)	0.039
Mg (t0), mg/dL	1.14 (0.38-3.49)	0.81	-	-		
iPTH (t0), ng/mL	1.0 (1.0-1.001)	0.31		-		
Hb (t0), g/L	0.85 (0.67-1.10)	0.22	-	-		

* Cuartiles de FA (U/L): cuartil 1, <143; cuartil 2, 143-369; cuartil 3, 370-901; cuartil 4 >901

[^] R²=0.29, ⁺ R=0.33

Definiciones: Ca, Ca corregido; DP, diálisis peritoneal; FA, fosfatasa alcalina; Hb, Hemoglobina; IC, intervalo de confianza; iPTH, hormona paratiroidea molécula intacta; Mg, magnesio; OR, odds ratio; P, P; sem, semana; t0, tiempo cero.

En la Tabla 6 se presentan los resultados del análisis por regresión logística univariado y multivariado de los factores asociados a hipocalcemia grave temprana en sujetos con HPT1. En el análisis univariado, las concentraciones mas elevadas antes de cirugía de FA también estuvieron asociados a un mayor riesgo de hipocalcemia grave temprana. Los cuartiles de FA en U/L para HPT1 se fijaron cuartil 1, <93; cuartil 2, 93-139; cuartil 3, 140-260; cuartil 4 >260. En el análisis multivariado, el mejor modelo para hipocalcemia grave temprana mostró que las concentraciones prequirúrgicas mayores de FA fueron el único factor bioquímico asociado al riesgo para hipocalcemia grave. Por cada cuartil superior al primero, el riesgo de incrementó 1.8 veces.

Tabla 6. Análisis de factores de riesgo para el desarrollo de hipocalcemia grave temprana (<96 h.) después de paratiroidectomía en HPT1.

Parámetros	Univariado OR (IC 95%)	<i>p</i>	Multivariado OR (IC 95%)	<i>p</i>
Hipocalcemia grave temprana (n=23/134)				
Edad, por cada 10 años.	0.37 (0.6-1.2)	0.40	0.85 (0.60-1.5)	0.85
Sexo masculino.	1.2 (0.5-3.0)	0.64	1.1 (0.38-3.2)	0.87
Cuartil de FA*, U/L	1.9 (1.1-3.2)	0.017	1.8 (1.1-3.2)	0.023
Ca (t0), mg/dL	1.1 (0.9-1.4)	0.31	-	-
P (t0), mg/dL	1.0 (0.5-2.0)	0.96	-	-
Mg (t0), mg/dL	0.6 (0.1-2.3)	0.44	-	-
iPTH (t0), ng/mL	1.0 (1.0-1.0)	0.21	-	-
Vitamina 25D, ng/mL	1.0 (0.9-1.1)	0.98	-	-
<p>* Cuartiles de FA (U/L): cuartil 1, <93; cuartil 2, 93-139; cuartil 3, 140-260; cuartil 4 >260 Definiciones: Ca, Ca corregido; DP, diálisis peritoneal; FA, fosfatasa alcalina; Hb, Hemoglobina; IC, intervalo de confianza; iPTH, hormona paratiroidea molécula intacta; Mg, magnesio; OR, odds ratio; P, P; sem, semana; t0, tiempo cero.</p>				

Otros desenlaces secundarios postparatiroidectomía.

La mortalidad observada durante el año de seguimiento fue de 6% en HPT2y3. De los 4 casos que fallecieron, la causa de muerte reportada en 3 fue cardiovascular. En los sujetos con HPT1 no hubieron casos de muerte.



De los 68 casos sometidos a paratiroidectomía por HPT2y3, en 3 casos fue necesaria una 2da paratiroidectomía por persistencia del HPT secundario programada después de 9 meses del procedimiento.

Se realizó densitometría ósea antes de la cirugía en 16 sujetos (24%) (T score en cadera y columna de -2.3 ± 1.6 y -2.6 ± 1.6 , respectivamente). Al año de realizada la densitometría, 7 casos tenían repetición de la densitometría con T score en cadera y columna de -1.46 ± 0.9 y -1.5 ± 1.6 , respectivamente (incremento del puntaje de T score en columna de 0.65 ± 1.2 [$p=0.20$] y del puntaje T en cadera de 0.4 ± 0.3 [$p=0.50$]). De los 68 casos, solamente se documentó en uno de los pacientes una fractura de cadera durante el año de seguimiento.

En 8 casos de pacientes con ERC e HPT2y3 se realizó trasplante renal de donador fallecido durante el año de seguimiento. La mediana de tiempo entre la realización de paratiroidectomía y el trasplante renal fue de 4 meses (RIC 2 - 8 meses, rango 0.5 a 8.1 meses): 6/8 (75%) pacientes sometidos a trasplante tuvieron hipocalcemia grave temprana después de la paratiroidectomía e ingerían dosis altas de CaCO₃ (mediana 17 g, RIC 7-18750) a las 2 semanas después de paratiroidectomía. Sin embargo, 4 de los 6 (66%) pacientes sometidos a trasplante con hipocalcemia grave temprana, a los 6 meses habían recuperado sus concentraciones del Ca. Previo al trasplante, 4 tenían hiperparatiroidismo secundario recurrente con iPTH mayor a 500 ng/mL. (mediana de iPTH previa a trasplante 546 (RIC 163-659) ng/mL y mediana FA pretrasplante 229.5 (RIC 164-581) U/L. Tres meses después del trasplante, las dosis de CaCO₃ prescritas eran menores (mediana 0.5 g (RIC 0-3 g) Vs. 3 g [RIC 2-5]) y ambas cifras de iPTH (39 [20-66] pg/mL) y FA (112 [56-176]U/L), eran menores significativamente comparadas con respecto al basal ($p < 0.001$).

Discusión.

Este estudio por primera vez hace una comparación sobre la incidencia y factores de riesgo para desarrollo de hipocalcemia grave temprana y persistente en sujetos postoperados de paratiroidectomía por HPT2y3 e HPT1 con un seguimiento de un año en un solo centro.

La definición de SHH en pacientes postoperados de paratiroidectomía en HPT2y3 no está estandarizada a nivel mundial y es muy variable. Siempre incluye la presencia de hipocalcemia grave postoperatoria, pero también se ha descrito la presencia de hipofosfatemia. Sin embargo, éste último es variable y está mejor descrito en pacientes con HPT1. Como ejemplo de las múltiples definiciones y variables factores de riesgo descritos, en la Tabla 7 se presenta un resumen de los diferentes estudios donde se reporta la prevalencia y factores de riesgo para hipocalcemia o SHH después de paratiroidectomía por HPT2y3. Como se aprecia en la revisión, no existe un único criterio establecido. Es muy probable que en sujetos con HPT2y3 sometidos a paratiroidectomía $3 \frac{1}{2}$, una proporción no despreciable cursen con un componente de hipoparatiroidismo postquirúrgico, al ocurrir un fenómeno de necrosis en el $\frac{1}{2}$ de la glándula residual. Nuestros resultados muestran, que las casi tres cuartas parte de los pacientes con hipocalcemia grave persistente tenían concentraciones de iPTH por debajo de 56 pg/mL. Dado la variabilidad en las disminuciones en las concentraciones de P y las concernientes a la medición de la iPTH, es aconsejable manejar esta complicación como hipocalcemia grave y evitar el término de SHH pues varios casos pudieran tener hipoparatiroidismo postquirúrgico.

Nosotros optamos por utilizar un criterio estandarizado de hipocalcemia grave cuando el Ca se encuentra <7.5 mg/dL, que implicaría iniciar reposición de Ca IV de forma general, o si hay presencia de cualquier síntoma de hipocalcemia. Además, a diferencia de otros estudios, describimos el comportamiento de los sujetos con hipocalcemia temprana después de seguimiento por 12 meses. Consideramos que éstos tenían hipocalcemia si requerían una

suplementación de Ca oral mayor a la media descrita por Viaene [29] de 2.4 g/día de Ca elemental o 6 g/día de carbonato de Ca.

Considerando los criterios descritos, este estudio presenta una de las prevalencias más altas de hipocalcemia postquirúrgica temprana, en 85%, comparable solamente con la prevalencia reportada por Florescu [23]. Llama la atención que el 49% de los sujetos recibieron profilaxis preoperatoria, lo que sugiere que el riesgo de desarrollar hipocalcemia se consideró por anticipado, sin embargo no conocemos qué protocolo se utilizó y las dosis de calcitriol prequirúrgico fueron muy variables y en la mayoría de los casos parecen ser insuficientes o menores a las recomendadas.

En el análisis comprobamos una clara asociación entre los niveles elevados de FA y el desarrollo de hipocalcemia en diferentes contextos. Sin embargo, no se encontró asociación con los niveles de iPTH. Esto último probablemente se deba a la gran variabilidad de valores iPTH encontrados. Asimismo, comprobamos que la menor edad fue otro factor de riesgo para hipocalcemia grave post paratiroidectomía en HPT2y3, como se ha descrito en otros estudios, sin encontrar relación con otros factores previamente descritos como son el peso de las glándulas resecaadas.

Tabla 7. Diferentes definiciones y factores de riesgo para desarrollo de Síndrome de Hueso Hambriento o hipocalcemia postparatiroidectomía

Autor y año	Diseño y N de sujetos	Definición de SHH o hipocalcemia postparatiroidectomía.	Frecuencia (%)	Factores de riesgo preoperatorios
Sun, 2018 [30]	CR (129)	Ca <7.5 mg/dL en <2 días PO, ± síntomas	57.4%	Ca y PTH, ausencia de prurito
Ho, 2017 [17]	CR (62)	Ca <8.4 mg/dL por >4 días durante el primer mes PO.	27.4%	Menor edad, mayor IMC, FA, menor Ca
Yang, 2016 [20]	CP (157)	Ca <6 mg/dL	77%	Sexo masculino, mayor PTH y FA
Tsai, 2015 [22]	CP (420)	Ca <7.5 mg/dL en <3 días PO.	37%	Menor Ca, mayor P, FA y PTH
Kaya, 2015 [18]	CS (1)	Sólo se refiere hipocalcemia e hipofosfatemia	NR	NR
Altun, 2015 [31]	SC (3)	Sólo se refiere hipocalcemia e hipofosfatemia.	NR	Tamaño del tejido resecaado, edad mayor a 60 años, PTH elevada.
Takahashi, 2014 [32]	CP (13)	No especificado.	NR	NR
Florescu, 2014 [23]	CR (42)	Ca <7 mg/dL ± necesidad de suplemento de Ca VO o IV >11g/día durante hospitalización, hospitalización >8 días	86.6%	Necesidad de diálisis, menor edad, mayor FA y PTH.
Latus, 2013 [33]	CP (84)	Necesidad de Ca IV durante hospitalización.	51.2%	Menor edad y Ca
Goldfarb, 2012 [34]	CP (79)	Ca <7.5 mg/dL, uso de Ca IV o síntomas de hipocalcemia que requiere prolongar hospitalización o readmisión.	27.8%	Edad menor a 45 años.
Cheng, 2009 [35]	CP (81)	Ca <7 mg/dL ± síntomas + reposición de Ca IV o VO que requiere hospitalización >5 días.	NR	FA >200 UI/L
Torer, 2009 [36]	CP (36)	Ca ≤8 mg/dL	72%	Mayor edad, Ca y FA, peso, número de adenomas.
Goh, 2009 [37]	CP (79)	No definido.	NR	FA >500 UI/L
Viaene, 2008 [29]	CP (42)	Ca <7.5 mg/dL	45%	NR
Echenique-Elizondo, 2007 [38]	SC (35)	PTH <20 pg/mL con Ca normal o bajo.	5.71%	NR
Davenport, 2007 [27]	CR (37)	Descenso del Ca y necesidad de suplementación de Ca	20%	NR
Jofré, 2003 [19]	CP (148)	Ca < 8.0 mg/dL >8 días a pesar de altas dosis de Ca y calcitriol.	20%	Menor edad, mayor PTH y FA.

Nakagawa, 2000 [39]	CP (49)	Ca ionizado <3.5 mg/dL que requiere suplementos de Ca para llegar a niveles de 4.5 mg/dL	NR	PTH y FA
Cruz, 1997	SC (1)	Ca <6 mg/dL y/o requerimiento de suplemento IV de Ca.	NR	NR
Hardoff, 1996 [40]	SC (1)	Ca <8.5 m/dL y P <3 mg/dL al tercer día PO.	NR	NR
Koonsman, 1994 [41]	CP (77)	Ca <7 mg/dL para suplementar Ca IV o VO.	73%	NR

Se realizó una búsqueda exhaustiva en Medline, combinando los siguientes términos: *paratiroidectomía y enfermedad renal crónica, hiperparatiroidismo y enfermedad renal crónica, síndrome de hueso hambriento y enfermedad renal crónica, síndrome de hueso hambriento y diálisis, hipocalcemia y diálisis.*

Definiciones: Ca, Ca sérico, CR, cohorte retrospectiva; CP, cohorte prospectiva; FA, fosfatasa alcalina; IV, intravenoso; NR, no reportado; P, fósforo sérico; PO, postoperatorio; PTH, hormona paratiroidea; SC, serie de casos; SHH, síndrome de hueso hambriento; UI, unidades internacionales; VO, vía oral.

Las recomendaciones en guías internacionales sugieren plantear manejo quirúrgico del HPT2y3 cuando la iPTH sobrepasa los 1000 pg/mL (KDIGO 2009), particularmente si el tratamiento médico posible no ha logrado reducir los niveles antes referidos. Una posible explicación sobre la alta prevalencia de hipocalcemia grave en nuestra población es el retraso en el manejo del HPT2y3 y en no pocos casos la ausencia de disponibilidad de análogos de vitamina D o de calcimiméticos, que se representa en altos niveles de iPTH al momento de la cirugía (mediana de PTH 1533), con FA también significativamente elevadas (lo que sugiere un elevado recambio óseo concomitante, que se detendría súbitamente posterior a la cirugía). Aunque no se contó con mediciones de FA ósea en la cohorte, es muy probable que la FA tenga un origen óseo en la mayoría de las ocasiones, dada la ausencia de patología hepática conocida en los pacientes.

Después de revisar los reportes de estudios previos, aunándolos a nuestro estudio, podríamos decir claramente que los niveles elevados de FA son un factor de riesgo evidente para desarrollo de hipocalcemia postquirúrgica después de paratiroidectomía en HPT2y3. Esto representa una ventaja pues es un estudio de mas bajo costo y más sencillo de medir que la iPTH. Por la distribución no normal de la FA, dividimos la muestra en cuartiles para analizar el riesgo de

desarrollar hipocalcemia; con ello se concluye que la FA mayor a 143 U/L incrementa el riesgo 9.8 veces de desarrollar hipocalcemia temprana y 1.92 veces de persistir con hipocalcemia a los 12 meses. Pero si este mismo valor es mayor a 901 (cuartil 4), el riesgo de hipocalcemia temprana se incrementa hasta 29.4 veces y para hipocalcemia persistente hasta 5.8 veces. Esta fuerte asociación sugiere que, además de considerar los niveles de iPTH para proponer paratiroidectomía, debemos intentar evitar que la paratiroidectomía se retrase hasta tener niveles elevados de FA.

Nuestro estudio tiene las siguientes limitaciones; es un estudio retrospectivo con posibles sesgos debidos a la captura de datos en los expedientes clínicos, se practicó un muestreo por conveniencia de los pacientes con HPT2y3 y adicionalmente, existe una clara posibilidad de sesgo en la gravedad o tipo de pacientes atendidos en nuestro Instituto debido a que es un centro de referencia de tercer nivel de atención.

Nuestro estudio es relevante pues es el primero sobre prevalencia y factores de riesgo para hipocalcemia grave y su seguimiento a 12 meses, además de ser también el primero en población mexicana. Este estudio nos servirá para plantear a futuro objetivos específicos para tomar acción temprana (médica cuando sea posible y quirúrgica si indicada) cuando los niveles de iPTH sobrepasen los 1000 pg/dL, establecer protocolos de profilaxis estandarizados y evaluar su respuesta a futuro. Asimismo, abre el interés de buscar desenlaces en estos mismos pacientes a más de 1 año de seguimiento, así promover la evaluación y estudio continuado de pacientes con HPT2y3 que recibieron trasplante renal.

Conclusiones.

Los sujetos con HPT2y3 sometidos a paratiroidectomía tienen un alto riesgo de hipocalcemia grave en las primeras 96 h post cirugía la cual persiste en la casi mitad de los casos al año. A diferencia de los sujetos con HPT1 sometidos a paratiroidectomía, los sujetos con HPT2y3 generalmente no desarrollan hipofosfatemia temprana y desde el punto de vista clínico, es poco útil distinguir entre SHH e hipoparatiroidismo postquirúrgico. Los sujetos con mayor riesgo para hipocalcemia grave, especialmente en HPT2y3, son aquellos más jóvenes y con altos valores de FA. La iPTH pre y postquirúrgica no tuvo asociación significativa con el riesgo de hipocalcemia en ambas cohortes.

Referencias bibliográficas.

1. Gómez-Dantés H, Fullman N, Lamadrid-Figueroa H, et al. Dissonant health transition in the states of Mexico, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2016 Nov 12;388(10058):2386-2402.
2. Cueto-Manzano AM, Cortés-Sanabria L, Martínez-Ramírez HR, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in an Adult Population. *Archives of Medical Research*, 2014, Aug;45(6):507-13.
3. Alegre-Díaz J, Herrington W, López-Cervantes, M. Diabetes and Cause-Specific Mortality in Mexico City. *N Engl J Med* 2016;375:1961-71
4. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis, *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-2218.
5. 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 Int Suppl* 2009 Aug;(113):S1-130
6. Jain N, Reilly RF. Hungry bone syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017, 26:250-255
7. Komaba H, Kakuta T, Fukugawa M. Management of Secondary Hyperparathyroidism: how and why? *Clin Exp Nephrol*, 2017 Mar;21(Suppl 1):37-45.
8. Grabner A, Mazzaferro S, Cianciolo G, et al. Fibroblast Growth Factor 23: Mineral Metabolism and Beyond. *Contrib Nephrol (Basel) Karger*, 2017 (190); 83-95.
9. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Sep;21(9):1427-35.
10. Komaba H, Koizumi M, Fukugawa M. Parathyroid resistance to FGF23 in kidney transplant recipients: back to the past or ahead to the future? *Kidney Int* (2010) **78**, 953–955.
11. Mak RHK. Intravenous 1,25 dihydroxycholecalciferol corrects glucose intolerance in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1992 (41), 1049-54.

12. Kautzky-Willer A, Pacini G, Barnas U, et al. Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients. *Kidney Int*, 1995 (47), 200-6.
13. Tentori F, Margaret JB, Albert JM. Mortality Risk for Dialysis Patients With Different Levels of Serum Calcium, Phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*, 2008 (52);3: 519-30.
14. Apetril M, Goldsmith D, Nistor I. Impact of surgical parathyroidectomy on chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) – A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017, 12;11:e0187025.
15. Tang JA, Friedman J, Hwang MS, et al. Parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism: A systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2017 Sep - Oct;38(5):630-635.
16. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018;13(6):952-961
17. Ho LY, Wong PN, Sin HK, et al. Risk factors and clinical course of hungry bone syndrome after total parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrology*, 2017;18:12, 1-10.
18. Kaya C, Tam AA, Dirikoc A, et al. Hypocalcemia development in patients operated for primary hyperparathyroidism: can it be predicted preoperatively? *Arch Endocrinol Metab*. 2016 Oct;60(5):465-471.
19. Jofré R, López Gómez JM, Menárguez J, et al. Parathyroidectomy: Whom and when? *Kidney Int* 2003 (63); S97-S100
20. Yang M, Zhang L, Huang L, et al. Factors predictive of critical value of hypocalcemia after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with secondary hyperparathyroidism. *Renal Failure* 2016 (38); 1224-7.
21. Albright F, Reifenshtein EC. The parathyroid glands and metabolic bone disease: selected studies. Baltimore: Williams & Wilkins; 1948

22. Tsai WC, Peng YS, Chiu YL, et al. Risk factors for severe hypocalcemia after parathyroidectomy in prevalent dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Int Urol Nephrol*, 2015; 47(7):1203-7
23. Florescu MC, Islam KMM, Plumb TJ, et al. Calcium supplementation after parathyroidectomy in dialysis and renal transplant patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014 May 14;7:183-90.
24. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry Bone Syndrome: Clinical and Biochemical Predictors of Its Occurrence after Parathyroid Surgery. *Am J Med*, 1988 Apr;84(4):654-60.
25. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, et al. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2013 Feb 20;168(3):R45-53
26. Cruz DN, Perazella MA. Biochemical Aberrations in a Dialysis Patient Following Parathyroidectomy. *Am J Kidney Dis*. 1997 May;29(5):759-62
27. Davenport A, Stearns MP. Administration of pamidronate helps prevent immediate postparathyroidectomy hungry bone syndrome. *Nephrology* 2007;12:386-390.
28. Lee IT, Sheu WHH, Tu ST, et al. Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab*, 2006;24:255-258.
29. Viaene L, Evenepoel P, Bammens B. Calcium Requirements after Parathyroidectomy in Patients with Refractory Secondary Hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract* 2008;110:c80-c85.
30. Sun X, Zhang Z, Lu Y, et al. Risk factors for severe hypocalcemia after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Sci Rep*. 2018, 8(1):7743.
31. Altun E, Paydas S, Kaya B, et al. Prolonged Hypophosphatemia following Parathyroidectomy in Chronic Hemodialysis Patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2015;26(5):976-979

32. Takahashi H, Komaba H, Takahashi Y, et al. Impact of Parathyroidectomy on Serum FGF23 and Soluble Klotho in Hemodialysis Patients With Severe Secondary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014 (99); E652-E658.
33. Lauts J, Roesel M, Fritz P, et al. Incidence of and risk factors for hungry bone syndrome in 84 patients with secondary hyperparathyroidism. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2013 Jul 8;6:131-7.
34. Goldfarb M, Gondek SS, Lim SM, et al. Postoperative Hungry Bone Syndrome in Patients with Secondary Hyperparathyroidism of Renal Origin. *World J Surg*, 2012;36:1314-1319.
35. Cheng SP, Liu CL, Chen HH, et al. Prolonged Hospital Stay After Parathyroidectomy for Secondary Hyperparathyroidism. *World J Surg*, 2009;33:72-79.
36. Torer N, Torun D, Torer N, et al. Predictors of Early Postoperative Hypocalcemia in Hemodialysis Patients With Secondary Hyperparathyroidism. *Transplant Proceedings*, 2009;41:3642-3646.
37. Goh BL, Yudisthra MG, Hisham AN. Alkaline phosphatase predicts calcium requirements after total parathyroidectomy in patients receiving dialysis. *Br J Surg*, 2010;97:185-188.
38. Echenique-Elizondo M, Amondarain JA, Vidaur F, et al. Parathyroid Subcutaneous Pre-sternal Transplantation after Parathyroidectomy for Renal Hyperparathyroidism. Long-term Graft Function. *World J Surg*, 2007;31:1403-1409.
39. Nakagawa M, Emoto A, Nasu N, et al. Calcium Supplement necessary to correct hypocalcemia after total parathyroidectomy for renal osteodystrophy. *International Journal of Urology*, 2000;7:35-40
40. Hardoff R, Frajewicki V. Bone Scintigraphy in Hungry Bone Syndrome Following Parathyroidectomy. *J Nucl Med*, 1996;37:1371-1373
41. Koonsman M, Hughes K, Dickerman R, et al. Parathyroidectomy in Chronic Renal Failure. *Am J Surg*. 1994 Dec;168(6):631-4

Anexo 1. Carta de aprobación para el protocolo de investigación, por parte del Comité de Investigación así como el Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, A 23 DE ABRIL DE 2018

Oficio No. MCONTROL-0532/2018

REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627

DR. JUAN CARLOS RAMÍREZ SANDOVAL
INVESTIGADOR PRINCIPAL
DEPTO. DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
AV. VASCO DE QUIROGA No. 15
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080
PRESENTE

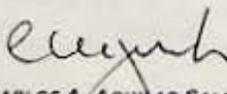
Por este medio, nos permitimos informarle que el *Comité de Investigación*, así como el *Comité de Ética en Investigación* del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, han revisado y aprobado el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

"DESENLACES CLÍNICOS TEMPRANOS DE LA PARATIROIDECTOMÍA EN SUJETOS CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO O TERCIARIO SECUNDARIO A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA COMPARADO CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO: ESTUDIO COMPARATIVO DE COHORTES HISTÓRICAS"
versión abril 2018
REF. 2591

La vigencia de la aprobación termina el día 23 de abril de 2019. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

POR FAVOR CUANDO TERMINE EL PROTOCOLO DEBERÁ ENVIAR CARTA DE AVISO DE CIERRE.

Sin más por el momento quedamos de usted.


DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

ATENTAMENTE,


DR. ARTURO GALINDO FRAGA
PRESIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

c.c.p. Dr. Gerardo Gamba Ayala, Director de Investigación
CAAS/IG/MS
Avenida Vasco de
Quiroga No. 15
Colonia Belisario
Dominguez Sección XVI
Delegación Tlalpan
Código Postal 14080
México, Distrito Federal
Tel: (52)54870900
www.incmnsz.mx

