



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**ISSSTE**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”**  
**NEFROLOGÍA**

**PREVALENCIA DE HIPERPARATIROIDISMO TERCARIO EN RECEPTORES  
DE TRASPLANTE RENAL EN EL PERÍODO DEL 2016 AL 2018 DEL CENTRO  
MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” ISSSTE**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL  
TITULO DE ESPECIALISTA  
EN:  
NEFROLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DR. DANIEL ALEJANDRO MORALES FERNÁNDEZ**



**TUTOR DE TESIS:  
DR. JOSÉ HORACIO CANO CERVANTES**

**RPI: 283.2023**  
**CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2024.**



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.

## HOJA DE FIRMAS

**Título de la tesis: Prevalencia de hiperparatiroidismo terciario en receptores de trasplante renal en el período del 2016 al 2018 del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE.**

**RPI: 283.2023**

Dra. Denisse Añorve Bailón, Subdirectora de Enseñanza e Investigación

Dr. Christian Gabriel Toledo Lozano, Encargado de la Coordinación de Investigación

Dr. José Luis Aceves Chimal, Encargado de la Coordinación de Enseñanza

Dr. Julio Manuel Flores Garnica, Jefe del Servicio de Nefrología

Dr. Mario Eduardo Alamilla Sánchez, Profesor Titular del Curso de Nefrología

Dr. José Horacio Cano Cervantes, Asesor de tesis

Dr. Daniel Alejandro Morales Fernández, Médico Residente tesista



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



**NUEVO  
ISSSTE**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
DIRECCIÓN  
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA**

**DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y NO PLAGIO  
TESIS PARA TITULACION**

La vulneración de los derechos de autor es un delito contra la propiedad de intelectual catalogado como plagio, el cual puede tener graves consecuencias, como la anulación de la matrícula y la anulación del título. y, por consiguiente, puede ser sancionada.

La adopción de ideas ajenas vertidas en un texto y presentarlas en uno propio se califica como plagio o robo de propiedad intelectual, el cual puede ser por copiar directamente, por hacer una traducción y no indicarla como tal o tomar una idea ajena sin indicar su bibliografía, lo cual va en contra del código de honor de la ciencia Bajo protesta de decir verdad los firmantes al calce de este documento deberán lo siguiente:

1. Se realizó revisión de la bibliografía publicada en la literatura nacional e internacional, seleccionando la considerada apropiada para respaldar el conocimiento científico en el que se basa la tesis titulada Prevalencia de hiperparatiroidismo terciario en receptores de trasplante renal en el periodo del 2016 al 2018 del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE y esta bibliografía fue citada apropiadamente en el texto.
2. Los hallazgos de la investigación fueron contrastados con la información científica publicada, la cual fue debidamente citada en el texto.
3. Para la divulgación de la información científica, nos conduciremos en todo momento protegiendo los derechos de autor, en términos de los artículos 1, 18 y 19 y demás disposiciones aplicables a la ley federal de derechos de autor, así como de su reglamento.

Nombre y firma autógrafa del tutor José Harrojo Cano Cervantes

Nombre y firma autógrafa del Médico Residente tesista Daniel A. Morales Fdez

Nombre y firma autógrafa del Jefe de Servicio Julio Manuel Flores Gamica

Fecha de entrega de tesis 12 Enero 2024

**El llenado de este documento deberá ser realizado a mano por las personas que lo firman**

Av. Luis Encinas 1919, P.O. Box 10100, Ciudad de México, México. Teléfono: 5623 4100  
Tel. Fax: 5623 4100, e-mail: issste@issste.gob.mx, www.issste.gob.mx

PROCESOS DE ATENCIÓN AL PACIENTE Y ASESORIA EN ATENCIÓN AL PACIENTE



## **AGRADECIMIENTOS**

Dedicado a mi familia: padres, esposa e hija por el apoyo incondicional durante mi formación, así también por el cariño y comprensión siempre brindados, infinitas gracias.

## RESUMEN

**Introducción:** El hiperparatiroidismo terciario (HPT3) se caracteriza por hipercalcemia e hiperparatiroidismo autónomo en el contexto de hiperparatiroidismo secundario persistente. Este se relaciona con aumento de la morbimortalidad y prevalencia reportada varía ampliamente entre la literatura, oscilando entre el 10 y el 70%, la cual se desconoce en nuestro centro médico por lo cual pretendemos determinarla.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de HPT3 en pacientes receptores de trasplante renal (TR).

**Metodología:** Se realizó un estudio retrospectivo, de los pacientes del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" receptores de TR durante el periodo de enero 2016 a diciembre 2018. Se definió HPT3 en aquellos pacientes con injerto funcional posterior a 1 año del TR con al menos un resultado de calcio sérico  $\geq 10.6$  mg/dl, PTH  $\geq 69$  pg/mL. Se evaluaron las características demográficas y bioquímicas basales, al año y a los 2 años de los pacientes después del TR y el tipo de tratamiento recibido.

**Resultados:** De los 108 pacientes receptores de TR solo 37 cumplieron los criterios de selectividad, siendo el género masculino el predominante en un 70%, con una mediana en la edad de 33 años, con etiología principal no filiada en un 78%, la principal comorbilidad encontrada fue la hipertensión arterial en un 94% y el tratamiento sustitutivo principal fue la diálisis peritoneal en un 54%, manteniéndose bajo ese tratamiento previo al trasplante una mediana de 39 meses, realizándose TR principalmente de donador vivo en un 70%. Posteriormente se realizó análisis por grupo encontrándose 9 pacientes con HPT3.

**Conclusiones:** Se encontró una prevalencia del 24% de HPT3 en pacientes receptores de trasplante renal.

**Palabras clave:** Prevalencia, hiperparatiroidismo terciario, trasplante renal.

## ÍNDICE

Glosario de abreviaturas	7
Introducción	8
Antecedentes	10
Planteamiento del problema	14
Pregunta de investigación	15
Justificación	15
Hipótesis de trabajo	16
Objetivo General	16
Objetivos Específicos	16
Metodología:	17
• Diseño del estudio	17
• Población	17
• Universo	17
• Tiempo de estudio	17
• Tiempo de ejecución	17
• Criterios de Inclusión	18
• Criterios de exclusión	18
• Criterios de eliminación	18
• Grupos de estudio	18
• Tipo de muestreo	18
• Cálculo de tamaño de muestra	19
• Tabla de Variables	19
• Técnicas y procedimientos	24
• Metodología de Análisis estadístico	24
• Aspectos Éticos y Legales	25
• Aspectos de Bioseguridad	25
• Conflictos de Interés	25
• Involucrados y responsabilidades	26
• Recursos y financiamiento	26
• Cronograma de actividades	27
Resultados	27
Discusión	33
Limitaciones y fortalezas	36
Conclusiones	36
Perspectivas	36
Referencias bibliográficas	37
Bibliografía	40

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

1,25 OHD: 1,25 hidroxivitamina D.

ERC: Enfermedad Renal Crónica.

ERC-EOM: Enfermedad renal crónica-enfermedad óseo metabólica.

eTFG: Tasa Estimada de Filtrado Glomerular.

FGF-23: Factor de crecimiento fibroblástico 23.

HPT1: Hiperparatiroidismo primario.

HPT2: Hiperparatiroidismo secundario.

HPT3: Hiperparatiroidismo terciario.

LRA: Lesión renal aguda.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PTH: Parathormona.

PTHrP: Péptido relacionado con la hormona paratiroidea.

TR: Trasplante renal.

TRR: Terapia de reemplazo renal.

## INTRODUCCIÓN

Se estima que hasta el 90% de los pacientes con enfermedad renal crónica desarrollan hiperparatiroidismo secundario en el momento en que se inicia la hemodiálisis (1). En la mayoría de los pacientes, la restauración de la función renal normal después del trasplante de riñón, conduce a una disminución progresiva de los niveles de hormona paratiroidea (PTH) durante los primeros 3 a 6 meses (2). Sin embargo, muchos pacientes no logran una normalización completa de sus niveles séricos de PTH, fosfato y calcio después del trasplante de riñón. La persistencia de estas anomalías puede manifestarse como hiperparatiroidismo terciario (HPT3), definido como un nivel elevado de PTH a pesar de un nivel elevado de calcio sérico y un nivel bajo de fósforo sérico (3).

El hiperparatiroidismo terciario se caracteriza por la presencia de hipercalcemia e hiperparatiroidismo autónomo en el contexto de un paciente con hiperparatiroidismo secundario (HPT2) persistente. El HPT3 puede estar presente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), sin embargo, ha sido predominantemente estudiado en pacientes con trasplante renal (TR) (4-5). La presencia de mutaciones monoclonales en la célula paratiroidea, aunado a la falta de involución y persistencia de hiperplasia policlonal postrasplante renal, promueve el desarrollo de una o más lesiones, la mayoría adenomas, productoras de paratohormona (PTH). La producción autónoma de PTH promueve hipercalcemia y, con ello, la presencia de síntomas y signos relacionados, sobre todo a nivel osteomuscular, neurológico, cardiovascular y gastrointestinal, sin embargo, algunos pacientes pueden cursar asintomáticos, implicando un reto diagnóstico. El HPT3 se relaciona con la presencia de calcificaciones extraesqueléticas o calcifilaxis, fracturas o dolor óseo, pérdida progresiva de la densidad mineral ósea, nefrocalcinosis, litiasis, disfunción o rechazo del injerto renal, alteraciones neuropsiquiátricas, enfermedad cardiovascular y aumento de la morbimortalidad (6).

Hay varias opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento del hiperparatiroidismo terciario después de un trasplante de riñón: observación, medicación oral calcimimética como cinacalcet o paratiroidectomía. La terapia médica o la cirugía se utilizan a menudo cuando existe preocupación clínica con respecto a la persistencia del hiperparatiroidismo terciario sintomático (7).

Las opciones de tratamiento tanto quirúrgico como farmacéutico se han asociado previamente con una disminución de la función del injerto, aunque los datos son controvertidos (8,9). Por esta razón, la implementación de un agente calcimimético a menudo se suspende hasta que los pacientes experimentan múltiples complicaciones como resultado de la hipercalcemia. Con respecto al tratamiento quirúrgico, muchos médicos abogan por esperar al menos 1 año después del trasplante de riñón exitoso antes

de considerar la paratiroidectomía (10), mientras que otros médicos creen que la cirugía no debe posponerse más de 3 a 6 meses(11-13).

El tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo terciario ha implicado típicamente paratiroidectomía total con autotrasplante en el antebrazo o paratiroidectomía subtotal; sin embargo, no existe consenso sobre cuál es el procedimiento óptimo (14). La paratiroidectomía total con autotrasplante a menudo conduce a una normalización más rápida del nivel de calcio sérico, y en el caso de enfermedad recurrente que requiera reoperación, la exploración del antebrazo es más simple que la reoperación en el cuello. Sin embargo, ambos procedimientos producen resultados similares con respecto a la resolución de los síntomas hipercalcémicos. Además, el hipoparatiroidismo es más probable después de la paratiroidectomía total con autotrasplante y, por lo tanto, muchos médicos están a favor de un procedimiento menos agresivo como la paratiroidectomía subtotal (15).

## ANTECEDENTES

### Definición

El HPT1 es un trastorno endocrino común que se caracteriza por hipercalcemia y niveles elevados o inapropiadamente normales de PTH. HPT1 resulta de la secreción excesiva de PTH de una o más de las glándulas paratiroides. El HPT1 es causado por un adenoma paratiroideo solitario en el 80% de los casos, mientras que la hiperplasia de cuatro glándulas representa el 10-15%, los adenomas múltiples en el 5% y el cáncer de paratiroides en <1% de los casos (31).

El HPT2 es un proceso adaptativo y, en última instancia, de mala adaptación que se desarrolla en respuesta a la disminución de la función renal, la alteración de la excreción de fosfato y la falta de bioactivación de la vitamina D. La desregulación de la homeostasis del calcio y el fósforo conduce a una disminución de la excreción renal de fosfato, incremento del fósforo sérico y disminución del calcio sérico, niveles elevados del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) y reducción de la síntesis de calcitriol, la forma activa de la vitamina D. Estos cambios dan como resultado una mayor síntesis y secreción de hormona paratiroidea (PTH) e hiperplasia paratiroidea, lo que contribuye al desarrollo de un círculo vicioso (32).

El HPT3 hace referencia al hiperparatiroidismo secundario persistente, aunado a hipercalcemia que se presenta a pesar de la corrección de la causa de HPT2, como es el caso del trasplante renal, y se relaciona con la secreción autónoma de PTH (32).

### Prevalencia

La prevalencia reportada de HPT3 varía ampliamente entre la literatura, oscilando entre el 10 y el 70%. La gran diferencia en la prevalencia informada se atribuye en parte a la variedad de definiciones de HPT3.

Whitney Sutton y col., realizaron un estudio de cohorte prospectivo, unicéntrico, en población estadounidense, para estimar la prevalencia de HPT 1 año después del TR. El HPT3 se definió como hipercalcemia ( $\geq 10$  mg/dl) y HPT (PTH  $\geq 70$  pg/ml) 1 año después del TR. Entre los receptores de TR 21.5% tenían HPT3 (33).

Lourdes Balcazar y col., realizaron un estudio retrospectivo, en el Centro Médico Nacional Siglo XXI en la Ciudad de México, en el cual se estimó la prevalencia de HPT3 1 año después del TR. El HPT3 se diagnosticó con hiperparatiroidismo persistente e hipercalcemia e inmunosupresión. Entre los receptores de TR 4% tenían HPT3 (34).

Larissa Kruger Gomes y col., realizaron un estudio retrospectivo, unicéntrico, en población brasileña, en el cual se evaluó la persistencia de HPT 1 año después del TR. Esta fue definida con un valor de PTH >100 pg/mL. Entre los pacientes después de 1 año de seguimiento 48% tuvieron persistencia de HPT (35).

## **Fisiopatogenia**

Davies y col., pioneros en las descripciones de casos de HPT3, propusieron que “los estados de HPT2 producen hiperplasia paratiroidea, la cual es reversible con el tratamiento de su causa precipitante, sin embargo, su duración prolongada puede condicionar la presencia de uno o más adenomas autónomos” (17).

Las alteraciones en el metabolismo mineral óseo son frecuentes en la ERC, condicionando una disminución en la calidad de vida y un aumento en la morbimortalidad. En 2006, Moe S y col. propusieron el término Enfermedad Renal Crónica-Enfermedad Óseo Metabólica (CKD-MBD, por sus siglas en inglés) para describir un síndrome clínico que se desarrolla a partir de un trastorno sistémico del metabolismo mineral y óseo debido a la ERC, manifestado por alteraciones óseas, metabólicas minerales y calcificaciones extraesqueléticas. El complejo de la enfermedad renal crónica-enfermedad ósea metabólica (ERC-EOM) incluye: 1) alteraciones bioquímicas del metabolismo mineral (hiperparatiroidismo, hipocalcemia, hiperfosfatemia), 2) alteraciones en la densidad mineral ósea y calidad del hueso (incluyendo la osteodistrofia renal, osteopenia y osteoporosis) y 3) presencia de calcificaciones vasculares, entidad que se asocia al aumento de la morbimortalidad por enfermedad ósea y cardiovascular (18,19).

En la ERC es característica la presencia de hiperparatiroidismo secundario, caracterizado por hiperfosfatemia, hipocalcemia, aumento del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), disminución de 1,25 OHD, así como resistencia a la acción de PTH, FGF-23 y vitamina D(20). El TR es el tratamiento de elección en ERC, permitiendo una mejoría multisistémica, sin embargo, se ha reportado la persistencia o progresión de enfermedad metabólica ósea en el receptor. Dentro de los factores relacionados destacan: el uso de fármacos que condicionan modificaciones en la función del osteoblasto y osteoclasto (glucocorticoides, inhibidores de calcineurina, inhibidores de bomba de protones), la presencia de ERC-EOM antes del TR, la pérdida ósea relacionada con la edad o con hipogonadismo, hipovitaminosis D y las modificaciones del metabolismo mineral por la restauración de la función renal y reducción de resistencias a hormonas calciotrópicas (PTH, FGF23 y vitamina D) (21-23).

Después del TR, existe una serie de cambios en el metabolismo mineral óseo con miras a la búsqueda de la homeostasis. Gradualmente, se espera la reducción de PTH y FGF23 hasta la normalización del eje dentro del primer año postrasplante, sin embargo, este

panorama no está presente en todos los casos. La hipercalcemia es común después del TR (11-31% dentro del primer año), siendo transitoria, asintomática y leve. La hipercalcemia severa, sintomática y persistente se relaciona con la secreción autónoma de PTH, incluso, la hipercalcemia persistente después del primer año postrasplante, aunque sea leve, es poco probable que se resuelva espontáneamente (21-23).

En cuanto a PTH, se espera una reducción gradual de sus concentraciones dentro de los primeros 6 meses postrasplante; 25-50% pueden persistir con hiperparatiroidismo después del primer año postrasplante, asociándose con osteopenia, osteoporosis, fracturas, calcificaciones vasculares, enfermedad cardiovascular, disfunción o pérdida del injerto, calcinosis y aumento en la mortalidad (7-8).

La presencia de hiperparatiroidismo al sexto mes postrasplante e hipovitaminosis D son los principales factores asociados con hiperparatiroidismo persistente, lo cual predispone a su vez a HPT3(24-26). La presencia de hipercalcemia postrasplante, hiperparatiroidismo severo durante ERC (PTH >1000 pg/ml), prolongada duración de diálisis, paratiroidectomía fallida pretrasplante y uso de calcimiméticos son factores de riesgo para HPT3 (27).

### **Cuadro clínico**

El diagnóstico del HPT3 en el paciente con TR es un reto que incluye la conjunción de los datos clínicos y bioquímicos. Las manifestaciones las podemos clasificar en esqueléticas y extraesqueléticas.

#### **Manifestaciones esqueléticas**

La PTH se une al receptor de PTH/PTHrP en los osteoblastos y, por lo tanto, al estimular indirectamente la actividad osteoclástica, conduce a una enfermedad ósea de alto recambio. Se ha informado que las fracturas por fragilidad son de 2 a 4 veces más frecuentes en pacientes con HPT2 en comparación con poblaciones normales de la misma edad y sexo. Este mayor riesgo se asocia con un mayor riesgo de mortalidad y se ha observado una asociación entre los niveles de PTH y el riesgo de fracturas; se ha demostrado que los niveles de PTH intacta por encima de 900 pg/ml se asocian de forma independiente con un mayor riesgo de fracturas incidentes. Sin embargo, hay que recordar que la fragilidad ósea en la ERC puede tener varias causas además del HPT2; tales como acidosis metabólica, anemia, hipogonadismo, inflamación, amiloidosis asociada a microglobulina beta 2, deficiencia de vitamina D, inhibición de la formación ósea secundaria a la inhibición de Wnt en osteocitos, etc., por nombrar algunos (46).

## Manifestaciones extraesqueléticas

Los niveles elevados de PTH pueden estar asociados con un aumento del impulso simpático, y el estrés endotelial y el HPT pueden desempeñar un papel causal en el desarrollo de calcificaciones vasculares, eventos cardiovasculares isquémicos e insuficiencia cardíaca. A diferencia de la calcificación de la íntima observada en personas de edad avanzada con función renal normal, lo que se observa en pacientes con ERC es la calcificación de la capa medial (46).

Se ha descubierto que los niveles elevados de PTH se asocian de forma independiente con la anemia, que es una característica distintiva de la ERC, y el HPT2 grave se asocia con una resistencia al tratamiento con eritropoyetina en la ERC. Debe tenerse en cuenta que no hay una relación causal clara entre el HPT2 y estas manifestaciones extraesqueléticas, tampoco se ha demostrado que la corrección del HPT2 pueda resultar en una remisión completa de estas condiciones clínicas (46).

En cuanto al HPT3 que, que se trata de un HPT autónomo en el contexto de un HPT2 persistente en el paciente trasplantado renal, los síntomas incluyen: litiasis en el injerto, nefrocalcinosis, calcificaciones extraesqueléticas, calcifilaxis, fracturas, dolor óseo, fatiga, miopatía severa, prurito incoercible, síntomas neurocognitivos (alteraciones del estado mental) y gastrointestinales (ulcera péptica) (6).

## Tratamiento

El tratamiento de elección es la paratiroidectomía subtotal.

Dentro de las recomendaciones para el tratamiento quirúrgico en HPT3 se encuentran:

Hipercalcemia asintomática y persistente después del primer año post-trasplante.

Hipercalcemia grave ( $> 11,5$  mg/dL) dentro del primer año después del trasplante renal

Hipercalcemia sintomática en cualquier momento después del trasplante renal (algunos autores proponen una evolución de 6 meses posterior al trasplante renal exitoso).

La pérdida rápida de la densidad mineral ósea, hipercalciuria e hiperfosfaturia persistentes y una glándula paratiroides con un peso mayor a 500 mg por ultrasonido, se consideran dentro de los criterios quirúrgicos(28).

Los criterios para considerar una cirugía exitosa comprenden la normalización de las concentraciones de calcio sérico y PTH a los 6 meses post-paratiroidectomía, junto a la

mejoría clínica. La tasa de curación varía entre el 90 y el 96%, siendo la tasa de recurrencia del 5 al 10% (29).

En relación al tratamiento farmacológico, se ha propuesto el uso de cinacalcet, que también ha demostrado éxito en la normalización del calcio sérico, sin embargo, no logra la normalización de PTH, tiene un costo elevado y su efecto no se mantiene luego del cese de su administración, siendo superior el efecto de la paratiroidectomía(30).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El hiperparatiroidismo terciario en pacientes receptores de trasplante renal, supone un riesgo de empeoramiento de la enfermedad ósea, calcificación vascular, disminución del volumen y pérdida de la función del aloinjerto renal como resultado de la calcificación tubulointerstitial, además, cuando las anomalías metabólicas persisten un año después del trasplante, la resolución espontánea se vuelve poco probable y existe un mayor riesgo de disfunción del aloinjerto, por lo que es un factor importante que se tiene que detectar y tratar de forma oportuna debido a la repercusión en la supervivencia del aloinjerto y calidad de vida subsecuente de los pacientes.

Existen estudios publicados donde la prevalencia varía ampliamente desde un 10% hasta un 70% y esto es relevante ya que hasta el momento no hay un consenso en cuanto a la definición de hiperparatiroidismo terciario, y cada uno de estos estudios ha utilizado diferentes criterios para definición y diagnóstico del hiperparatiroidismo terciario, así también el tamaño de la muestra varía ampliamente y se incluyen estudios tanto retrospectivos como prospectivos por lo cual es necesario determinar la prevalencia de esta patología en los pacientes atendidos en nuestro Centro Médico Nacional que es un hospital de referencia importante para trasplante renal.

También es importante determinar las características demográficas de los pacientes con hiperparatiroidismo terciario receptores de trasplante renal  $\geq 18$  años de edad, determinar el número de pacientes que desarrollan la enfermedad 1 año después del trasplante, conocer el tipo de tratamiento recibido y comparar las características demográficas y bioquímicas de los pacientes al año y 2 años después del trasplante.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia de hiperparatiroidismo terciario en receptores de trasplante renal en el período del 2016 al 2018 del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE?

## **JUSTIFICACIÓN**

Dado que el hiperparatiroidismo terciario en pacientes receptores de trasplante renal representa un factor de riesgo importante en la repercusión del estado metabólico, cardiovascular y en la pérdida de la función del aloinjerto renal, es necesario tener en cuenta en primera instancia la prevalencia existente en centros de referencia a nivel nacional en México que puedan marcar la pauta sobre la trascendencia del problema e implementar medidas para un diagnóstico e intervención oportuna.

En México, en el Centro Médico Nacional Siglo XXI se realizó un estudio retrospectivo donde la prevalencia reportada fue del 4%. Hasta el momento no existen estudios relacionados a este tema en nuestro Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” que es uno de los principales nosocomios en el país que realiza trasplante de órgano renal, por lo cual sería importante determinar si de acuerdo con nuestro tipo de población y definición utilizada encontramos una prevalencia diferente.

Se decide llevar a cabo el presente trabajo de investigación recabando los datos de los pacientes trasplantados de riñón durante el periodo de enero 2016 a diciembre 2018, ya que de ellos se encuentra más información en el expediente electrónico, y poder determinar la prevalencia y las características asociadas de los pacientes con hiperparatiroidismo terciario.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

La prevalencia de hiperparatiroidismo terciario es entre el 10 y el 70% en los pacientes receptores de trasplante renal en el período del 2016 al 2018 del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la prevalencia de hiperparatiroidismo terciario en pacientes receptores de trasplante renal en el período del 2016 al 2018 del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar las características demográficas de los pacientes con hiperparatiroidismo terciario receptores de trasplante renal  $\geq 18$  años de edad (edad, sexo, etiología de la ERC, comorbilidades, tipo de terapia de reemplazo renal, tiempo en terapia de reemplazo renal, tipo de injerto; niveles séricos de calcio, fosforo, parathormona y creatinina previos al trasplante, al año 1 y al año 2).
2. Determinar el número de pacientes que desarrollan hiperparatiroidismo terciario 1 año después del trasplante.
3. Conocer el tipo de tratamiento recibido para el hiperparatiroidismo terciario.
4. Comparar las características demográficas y bioquímicas de los pacientes al año y 2 años después del trasplante.

# METODOLOGÍA

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo, observacional, analítico, descriptivo y longitudinal (enero 2016 a diciembre 2018).

## POBLACIÓN

Pacientes del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” receptores de trasplante renal durante el periodo de enero 2016 a diciembre 2018, los cuales se investigaran partir del expediente clínico.

## UNIVERSO

Pacientes  $\geq 18$  años de edad, receptores de trasplante renal durante el periodo del 2016 al 2018, con PTH  $\geq 69$  pg/ml, y calcio sérico  $\geq 10.6$  mg/dl.

## TIEMPO DE ESTUDIO

Del 1ro de enero al 31 diciembre de 2023.

## TIEMPO DE EJECUCIÓN

Del 1ro de enero al 31 diciembre de 2023.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Receptores de trasplante renal  $\geq 18$  años durante el periodo del 2016 al 2018 del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, que tengan expediente completo y seguimiento mayor a 1 año.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes en tratamiento con suplementos de calcio, vitamina D, diuréticos tipo tiazida durante la semana previa a la toma de muestras de laboratorio.
- Historia de malignidad previa al trasplante.
- Historia de paratiroidectomía previa al trasplante.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que no cuenten con resultados de laboratorio entre los meses 11 y 14, y entre los meses 23 y 26 posteriores al trasplante.
- Pacientes con disfunción crónica de injerto renal posterior a 1 año del trasplante.
- Pacientes sujetos a trasplantectomía (retiro del injerto) posterior a 1 año del trasplante.

## **GRUPOS DE ESTUDIO**

Pacientes receptores de trasplante renal en el período de enero de 2016 a diciembre de 2018 que cursaron con hiperparatiroidismo terciario posterior al trasplante.

## **TIPO DE MUESTREO**

A conveniencia, a partir de los criterios de inclusión comentados.

## CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA

Para maximizar el poder del estudio se tomaron todos los casos. 108 trasplantes en el periodo de interés.

$$n = \left\lceil \frac{Z_{\alpha/2}^2 \hat{p}(1 - \hat{p})}{d^2} \right\rceil$$

Tomando la p como la proporción a estudiar, calculada en 50%, ya que el intervalo es amplio de 10 a 70, el tamaño muestral para alfa de 0.05 y margen de error de 0.1, sería de 97 pacientes (33).

## TABLA DE VARIABLES

Nombre variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el momento de la participación en el estudio, tomada durante la revisión del expediente.	Cuantitativa, discreta.	Años
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.	Sexo determinado como hombre o mujer documentado en el expediente.	Cualitativa, nominal dicotómica.	1=Hombre 2=Mujer
Comorbilidades	Presencia y tipo de enfermedades asociadas	Enfermedades descritas en el expediente dentro de antecedentes personales patológicos, tal como hipertensión	Cualitativa, nominal politómica.	0=Ninguna 1=Diabetes mellitus 2=Hipertensión arterial sistémica 3=Diabetes mellitus + Hipertensión arterial sistémica

		arterial sistémica y/o diabetes mellitus.		
Etiología de la enfermedad renal crónica	Causa que originó la aparición de la enfermedad renal crónica	Etiología descrita como la causa de la enfermedad renal crónica documentada en el expediente.	Cualitativa, nominal politómica.	1=No filiada 2=Diabetes mellitus 3=Hipertensión arterial sistémica 4=Glomerulopatía 5=Obstruccion (litiasis renal) 6=Enfermedad renal poliquística 7=Preeclampsia
Tipo de terapia de reemplazo renal	Terapia que sustituye la función renal ante la incapacidad de los riñones para llevarla a cabo,	Terapia de reemplazo renal con la que se encontraba previa al trasplante renal, ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal, documentada en el expediente.	Cualitativa, nominal dicotómica.	1=Diálisis peritoneal 2=Hemodiálisis
Tiempo en terapia de reemplazo renal	Período de tiempo en el que inició hemodiálisis o diálisis peritoneal.	Tiempo en meses desde el inicio de diálisis peritoneal o hemodiálisis hasta el trasplante renal documentada en el expediente.	Cuantitativa, discreta.	Meses

Tipo de injerto	Origen del órgano trasplantado.	Origen del riñón trasplantado.	Cualitativa, nominal dicotómica.	1=Trasplante cadavérico 2=Trasplante vivo
Calcio previo al trasplante	Elemento químico, encargado del metabolismo mineral óseo.	Elemento documentado en el expediente previo al trasplante renal, con rangos entre 8.3 a 10.6 mg/dl.	Cuantitativa, continua.	mg/dL
Calcio al año 1 del trasplante	Elemento químico, encargado del metabolismo mineral óseo.	Elemento documentado en el expediente posterior a 1 año del trasplante renal, con rangos entre 8.3 a 10.6 mg/dl.	Cuantitativa, continua.	mg/dL
Calcio al año 2 del trasplante	Elemento químico, encargado del metabolismo mineral óseo.	Elemento documentado en el expediente posterior a 2 años del trasplante renal, con rangos entre 8.3 a 10.6 mg/dl.	Cuantitativa, continua.	mg/dL
Fosforo previo al trasplante	Elemento químico, encargado del metabolismo mineral óseo.	Elemento documentado en el expediente previo al trasplante renal, con rangos entre 2.4 a 5.1 mg/dl.	Cuantitativa, continua.	mg/dL

Fosforo al año 1 del trasplante	Elemento químico, encargado del metabolismo mineral óseo.	Elemento documentado en el expediente posterior a 1 año del trasplante renal, con rangos entre 2.4 a 5.1 mg/dl.	Cuantitativa, continua.	mg/dL
Fosforo al año 2 del trasplante	Elemento químico, encargado del metabolismo mineral óseo.	Elemento documentado en el expediente posterior a 2 años del trasplante renal, con rangos entre 2.4 a 5.1 mg/dl.	Cuantitativa, continua.	mg/dL
Parathormona previa al trasplante	Hormona liberada por la paratiroides que lleva el control del calcio y fósforo.	Niveles de parathormona documentada en el expediente previo al trasplante renal, con rangos entre 10 a 69 pg/ml.	Cuantitativa, continua.	pg/mL
Parathormona al año 1 del trasplante	Hormona liberada por la paratiroides que lleva el control del calcio y fósforo.	Niveles de parathormona documentada en el expediente posterior a 1 año del trasplante renal, con rangos entre 10 a 69 pg/ml.	Cuantitativa, continua.	pg/mL
Parathormona al año 2 del trasplante	Hormona liberada por la paratiroides que lleva el control del calcio y fósforo.	Niveles de parathormona documentada en el expediente posterior a 2 años del trasplante renal,	Cuantitativa, continua.	pg/mL

		con rangos entre 10 a 69 pg/ml.		
Creatinina sérica previa al trasplante	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y a nivel sérico y que se excreta por la orina.	Creatinina sérica documentada en el expediente previo al trasplante renal, con rangos entre 0.6 a 1.2 mg/dl.	Cuantitativa, continua.	mg/dL
Creatinina sérica al año 1 del trasplante	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y a nivel sérico y que se excreta por la orina.	Creatinina sérica documentada en el expediente posterior a 1 año del trasplante renal, con rangos entre 0.6 a 1.2 mg/dl.	Cuantitativa, continua.	mg/dL
Creatinina sérica al año 2 del trasplante	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y a nivel sérico y que se excreta por la orina.	Creatinina sérica documentada en el expediente posterior a 2 años del trasplante renal, con rangos entre 0.6 a 1.2 mg/dl.	Cuantitativa, continua.	mg/dL
Tratamiento del hiperparatiroidismo o terciario	Conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar	Manejo recibido posterior al diagnóstico de HPT3	Cualitativa, nominal politómica.	1=Observación 2=Cinacalcet 3=Paratiroidectomía

	una enfermedad.	documentado en el expediente.		
Hiperparatiroidismo o terciario	Presencia de hipercalcemia e HPT autónomo en el contexto de un paciente con HPT2 persistente.	Injerto funcional posterior a 1 año del TR con al menos un resultado de calcio sérico $\geq 10.6$ mg/dl, PTH $\geq 69$ pg/mL.	Cualitativa, nominal dicotómica.	1=Si 2=No

## TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Se realizó la revisión bibliográfica del tema de interés, posteriormente se sometió el protocolo de investigación a evaluación por los integrantes de las Comisiones de Investigación, de Ética en Investigación y de Bioseguridad del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE, quienes aprobaron y dictaminaron precedente de realización, paso a seguir se revisó la libreta de registro de pacientes trasplantados en el periodo de estudio, se realizó una lista, y posteriormente la revisión de los expedientes físicos y electrónicos del sistema SIAH, con la información se llenó una hoja de recolección de datos por cada paciente, para posterior concentración en la base de datos de Excel y análisis estadístico. Realizamos el análisis estadístico mencionado abajo, obteniendo los resultados para redactar el manuscrito final.

## METODOLOGÍA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó prueba para distribución de las variables cuantitativas de la población a partir de Shapiro Wilks.

Al análisis descriptivo de las características demográficas se realizó a partir de medidas de tendencia central (Mediana), y dispersión (Percentiles 25-75%), dependiendo la distribución de la población obtenida y variables cualitativas mediante valores absolutos (n y porcentaje).

El análisis inferencial se realizó a partir de diferencia de medias en muestras relacionadas (Prueba de rangos con signo de Wilcoxon), e independientes (U Mann Whitney), para

varias muestras relacionadas (Friedman), y a partir de la distribución de la población y para variable cualitativa por chi cuadrada.

Se considero estadísticamente significativo con valor  $p\alpha < 0.05$ .

## **ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES**

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del Capítulo I, Título segundo: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud el presente proyecto es descriptivo y documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

## **ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD**

El presente estudio es descriptivo, basado en la recopilación de datos de expediente clínico, por lo que no supone riesgo para los sujetos estudiados.

El estudio se ajustará a los lineamientos establecidos en la NOM-012-SSA3-2012 y en la Ley General de Salud Art. XVII en materia de investigación de salud, que considera a la presente investigación sin riesgo, puesto que solo se evaluará información documental registrada en el expediente clínico.

## **CONFLICTOS DE INTERÉS**

Los autores de este proyecto niegan conflictos de intereses.

## INVOLUCRADOS Y RESPONSABILIDADES

Dr. José Horacio Cano Cervantes

Investigador principal, asesoramiento en la realización del protocolo, en la selección de los pacientes, en la adecuada recolección de datos y análisis estadístico.

Dr. Daniel Alejandro Morales Fernández

Ejecución del protocolo de estudio, revisión bibliográfica, revisión de expedientes clínicos, selección de pacientes, recolección de datos y realización de base de datos, análisis estadístico.

## RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

- Censos, listas de atención de pacientes.
- Expedientes clínicos.
- Computadora con sistema SIAH y paquete Microsoft Office que incluya procesador de textos y base de datos.
- Acceso a revistas médicas internacionales.

No se requirió de recursos financieros.

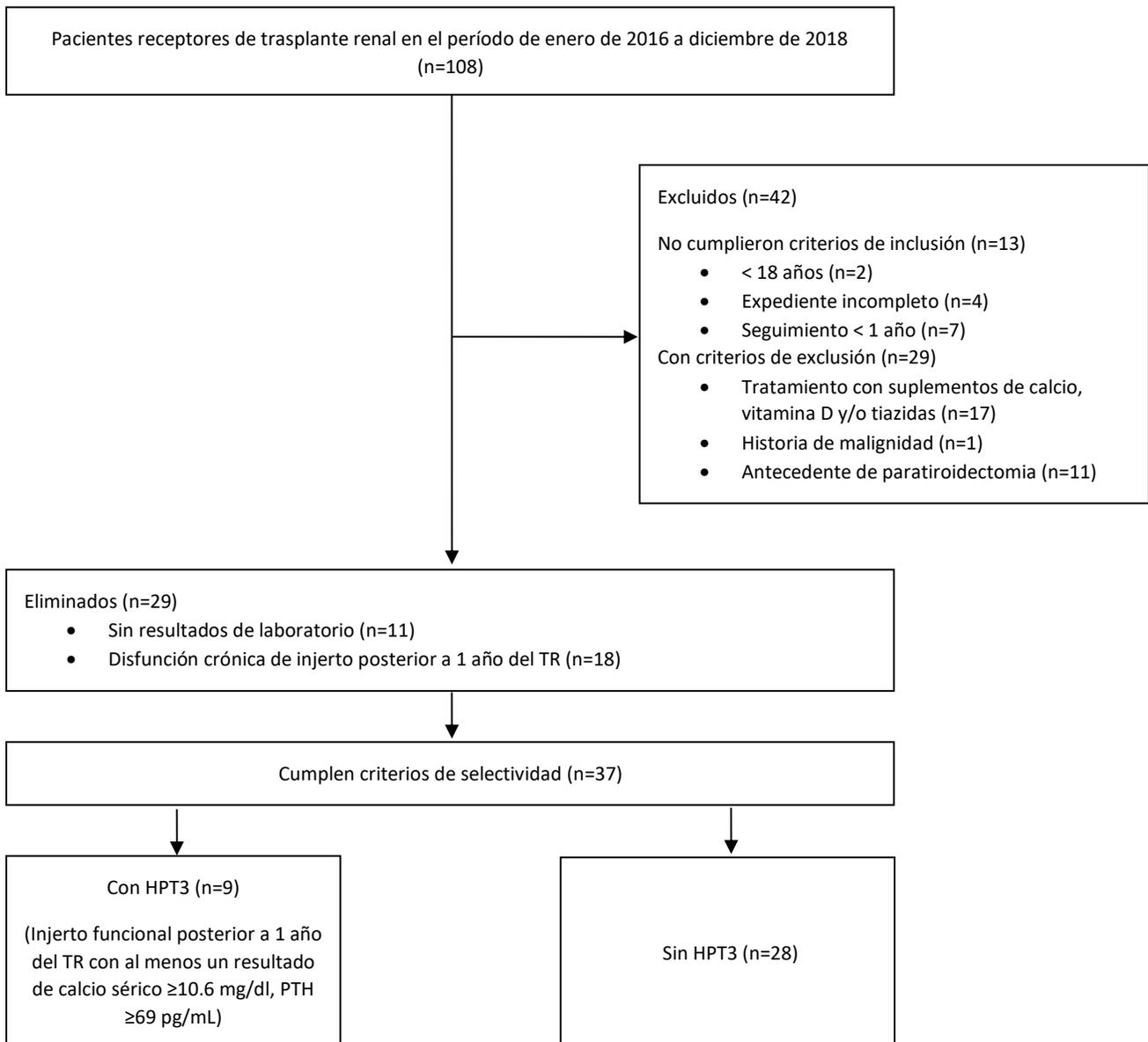
## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	MES CALENDARIO 2023											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Revisión bibliográfica (Dr. Daniel Morales)	■	■	■									
Sometimiento a comité.				■	■							
Recolección de datos (Dr. Daniel Morales)						■	■					
Análisis estadístico (Dres. Horacio Cano y Daniel Morales)								■				
Redacción del manuscrito final (Dres. Horacio Cano y Daniel Morales)										■	■	■

## RESULTADOS

De los 108 pacientes receptores de trasplante renal solo 37 cumplieron los criterios de selectividad [Figura 1], siendo el género masculino el predominante en un 70%, con una mediana en la edad de 33 años, con etiología principal no filiada en un 78%, seguida por glomerulopatía en un 13%, la principal comorbilidad encontrada fue la hipertensión arterial en un 94% y el tratamiento sustitutivo principal fue la diálisis peritoneal en un 54%, manteniéndose bajo ese tratamiento previo al trasplante una mediana de 39 meses, realizándose trasplante renal principalmente de donador vivo en un 70%. [Cuadro 1]

[Figura 1] Diagrama de flujo de estudio



Cuadro 1. Características basales generales

Variable	Valores*
Sexo	
• Femenino	10 (27)
• Masculino	27 (70.3)
Edad	33 (25 – 44)
Etiología	
• No Filiada	29 (78.4)
• Glomerulopatía	5 (13.5)
• Obstructiva	1 (2.7)
• Poliquística	1 (2.7)
• Preeclampsia	1 (2.7)
Comorbilidades	
• Diabetes Tipo 2	2 (5.4)
• Hipertensión Arterial Sistémica	35 (94.6)
Tipo TRR	
• Diálisis Peritoneal	20 (54.1)
• Hemodiálisis	17 (45.9)
Tiempo TRR	39 (26.5 – 65)
Tipo Injerto	
• Cadavérico	11 (29.7)
• Vivo	26 (70.3)
Hiperparatiroidismo Terciario	9 (24.3) (IC 95% 10.48% - 38.12%)
Tratamiento	
• Observación	28 (75.7)
• Cinacalcet	6 (16.2)
• Paratiroidectomía	3 (8.1)
*Variables cuantitativas presentadas como mediana y percentiles (p25 y p75), y variables cualitativas como n y porcentaje (%).	

A la valoración de las características bioquímicas seriadas previo tratamiento, al año y a los 2 años, se encontraron diferencias significativas en los valores de calcio, fósforo, hormona paratiroidea y creatinina. [Cuadro 2]

Cuadro 2. Diferencias bioquímicas previo al tratamiento, al año y a los 2 años

Variable	Valores*	p**
Calcio Pre Tratamiento	10 (9.4 – 10.2)	<b>0.003</b>
Calcio 1 año	10.8 (10.7 – 11.2)	
Calcio 2 años	10.2 (9.9 – 10.4)	
Fosforo Pre Tratamiento	7.4 (5.7 – 8.5)	<b>0.0001</b>
Fosforo 1 años	3 (2.7 – 3.4)	
Fosforo 2 años	2.9 (2.4 – 3.2)	
PTH Pre Tratamiento	877 (583.5 – 1336)	<b>0.0001</b>
PTH 1 año	160 (105.5 – 199.5)	
PTH 2 años	68 (46 – 106.5)	
Creatinina Pre Tratamiento	13.1 (9.4 – 15.3)	<b>0.0001</b>
Creatinina 1 año	1.1 (0.9 – 1.3)	
Creatinina 2 años	1.2 (1 – 1.5)	

\*Variables cuantitativas presentadas como mediana y percentiles (p25 y p75), y variables cualitativas como n y porcentaje (%). \*\*Análisis inferencial por Wilcoxon y Friedman.

Posteriormente se realizó análisis por grupo ante la presencia de HPT3, encontrándose una prevalencia del 24% con diferencias significativas en las características demográficas por el tiempo que llevaban con tratamiento sustitutivo, siendo este mayor en aquellos que presentaban la enfermedad 54 vs 36 meses y de forma asociada con el tratamiento implementado siendo la vigilancia el predominante en aquellos que no presentaban y el HTP3 [Cuadro 3]

Cuadro 3. Características generales entre pacientes con HPT3 y sin HPT3

Variable	HPT 3*	No HPT3*	p**
Sexo			
• Femenino	2 (22.2)	8 (28.5)	0.7
• Masculino	7 (77.7)	20 (71.4)	
Edad	32 (26.5 – 45)	33 (25 – 44)	0.7
Etiología			
• No Filiada	6 (66.6)	23 (82.1)	0.3
• Glomerulopatía	2 (22.2)	3 (10.7)	
• Obstructiva	1 (11.1)	0	
• Poliquística	0	1 (3.5)	
• Preeclampsia	0	1 (3.5)	
Comorbilidades			
• Diabetes Tipo 2	1 (11.1)	1 (3.5)	0.4
• Hipertensión Arterial Sistémica	8 (88.8)	27 (96.4)	
Tipo TRR			
• Diálisis Peritoneal	3 (33.3)	17 (60.7)	0.2
• Hemodiálisis	6 (66.6)	11 (39.2)	
Tiempo TRR	54 (37.5 – 87)	36 (22.5 – 59)	<b>0.05</b>
Tipo Injerto			
• Cadavérico	4 (44.4)	7 (25)	0.4
• Vivo	5 (55.5)	21 (75)	
Tratamiento			
• Observación	4 (44.4)	24 (85.7)	<b>0.004</b>
• Cinacalcet	2 (22.2)	4 (14.2)	
• Paratiroidectomía	3 (33.3)	0	

\*Variables cuantitativas presentadas como mediana y percentiles (p25 y p75), y variables cualitativas como n y porcentaje (%). \*\*Análisis inferencial por U Mann Whitney.

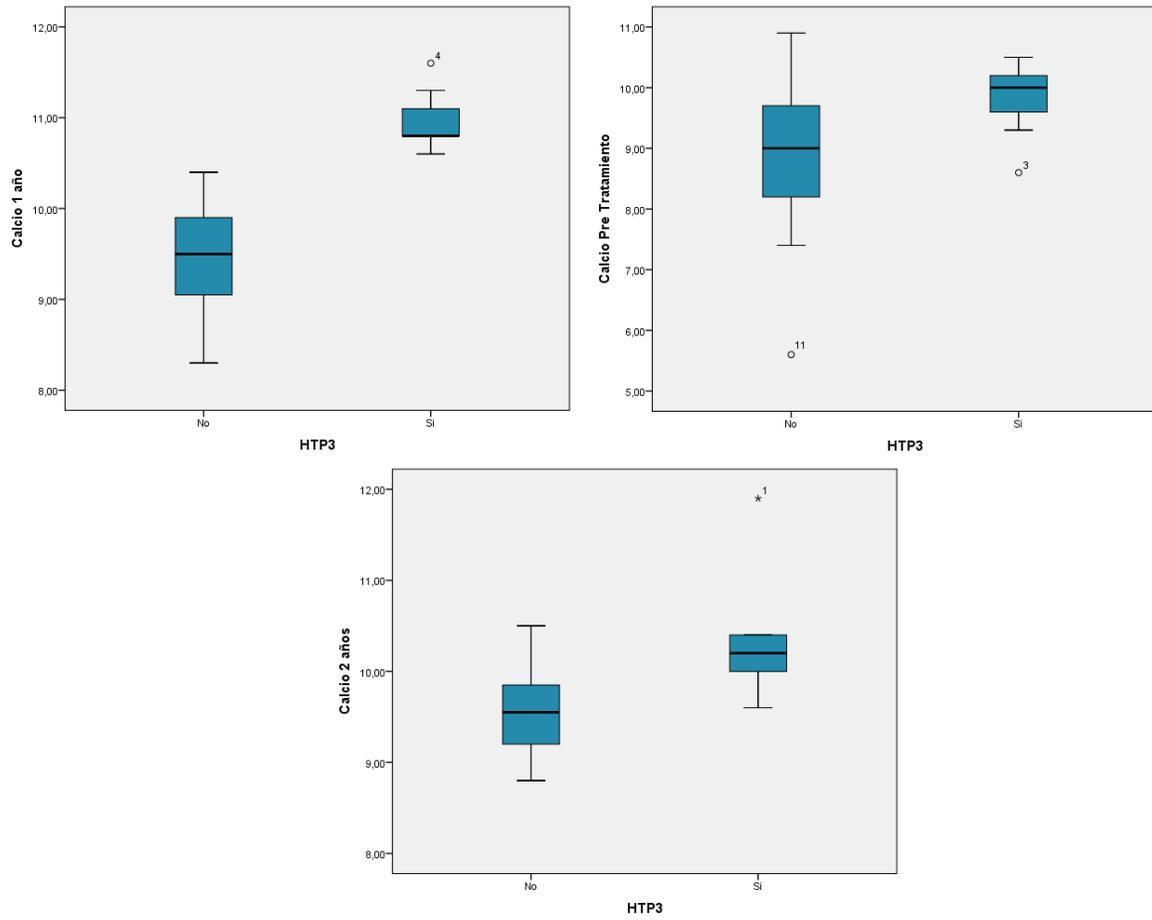
En el comparativo a los valores de la bioquímica por grupos, se encontraron diferencias entre los valores iniciales de calcio, al año y a los 2 años, así como en el valor de fósforo a los 2 años y en los valores de PTH inicial y al año. [Cuadro 4] [Gráfica 1 y 2]

Cuadro 4. Características bioquímicas entre pacientes con HPT3 y sin HPT3

Variable	Si HTP3*	No HTP3*	p**
Calcio Pre Tratamiento	10 (9.4 – 10.2)	9 (8.1 – 9.7)	<b>0.02</b>
Calcio 1 año	10.8 (10.7 – 11.2)	9,5 (9 – 9.9)	<b>0.001</b>
Calcio 2 años	10.2 (9.9 – 10.4)	9.5 (9.2 – 9.8)	<b>0.001</b>
Fosforo Pre Tratamiento	7.4 (5.7 – 8.5)	6.1 (4.9 – 7.8)	0.2
Fosforo 1 años	3 (2.7 – 3.4)	3.1 (2.8 – 3.5)	0.6
Fosforo 2 años	2.9 (2.4 – 3.2)	3.2 (2.9 – 3.7)	<b>0.03</b>
PTH Pre Tratamiento	877 (583.5 – 1336)	527 (207.5 – 777.2)	<b>0.05</b>
PTH 1 año	160 (105.5 – 199.5)	75.5 (48.2 – 121.2)	<b>0.001</b>
PTH 2 años	68 (46 – 106.5)	73 (59 – 99)	0.6
Creatinina Pre Tratamiento	13.1 (9.4 – 15.3)	15.4 (11.4 – 18)	0.4
Creatinina 1 año	1.1 (0.9 – 1.3)	1.1 (0.9 – 1.3)	0.9
Creatinina 2 años	1.2 (1 – 1.5)	1.3 (1 – 1.4)	0.8

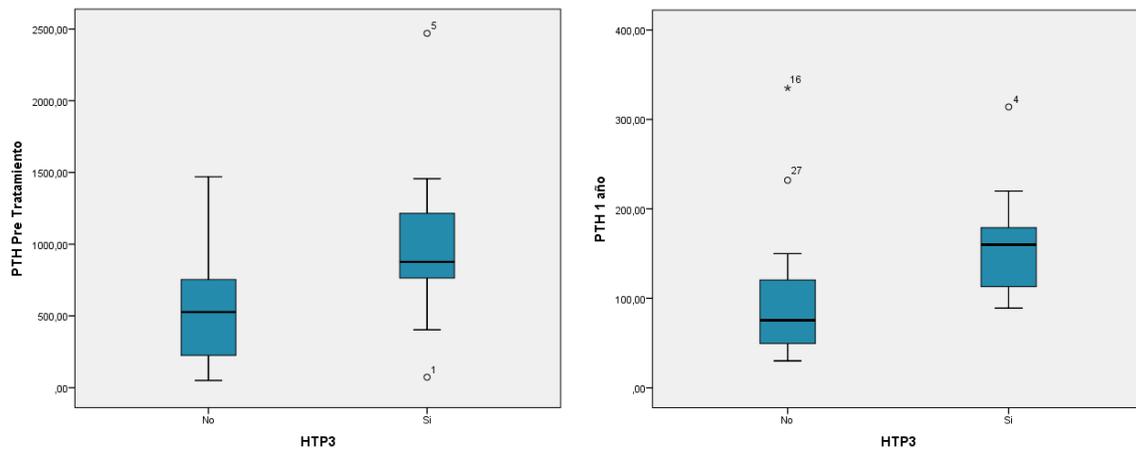
\*Variables cuantitativas presentadas como mediana y percentiles (p25 y p75), y variables cualitativas como n y porcentaje (%). \*\*Análisis inferencial por U Mann Whitney.

Gráfica 1. Valores Calcio



Gráfica cajas y bigotes valores de Calcio en pacientes con y sin HPT3.

Gráfica 2. Valores PTH



Gráfica cajas y bigotes de Fósforo en pacientes con y sin HPT3.

## DISCUSIÓN

El hiperparatiroidismo terciario (HTP3) en pacientes receptores de trasplante renal, representa un factor de riesgo importante al estado metabólico cardiovascular y la pérdida en la función del aloinjerto (33).

Estudios de cohorte realizados en EUA por la Escuela de Medicina Johns Hopkins por Whitney Sutton et al., sobre la prevalencia y el factor de riesgo secundario a el HTP3, se obtuvieron un total de 849 pacientes con trasplante renal con recolección desde 2008 al 2020, bajo la definición de hipercalcemia ( $>10\text{mg/dL}$ ) y PTH  $>70\text{pg/mL}$ , al año de realizado el procedimiento, encontrándose que hasta un 61.7% tenían hiperparatiroidismo persistente y hasta un 21.5% tenían HTP3, la presencia de HTP previo al trasplante otorgaba un RR de 1.7 de presentar un HTP3 y hasta un 61.5% de los pacientes no recibieron tratamiento farmacológico, al compararse con nuestra población, la principal diferencia encontrada es la cantidad de pacientes que se lograron recolectar, siendo solo de 37 pacientes ya que estos solo fueron recolectados durante 2 años 2016-2018, sin embargo en la prevalencia a la presencia de HTP3 no fue significativamente mayor en nuestra población siendo un 24%, probablemente secundario a que nuestra población es pequeña. A diferencia del estudio realizado por Lourdes Balcazar y col., quienes realizaron un estudio retrospectivo, en el Centro Médico Nacional Siglo XXI en la Ciudad de México, en el cual se estimó la prevalencia de HPT3 1 año después del TR siendo esta de un 4% (IC 95% 0% – 9%), comparándolo con nuestro estudio que tuvimos una prevalencia del 24% siendo esta significativamente mayor (33,34).

Otra explicación factible es la etnia estudiada, en el estudio de Rebecca L Green et al, “Does race impact outcomes after parathyroidectomy for secondary and tertiary hyperparathyroidism”, se estudia las diferencias raciales que justifican la heterogeneidad entre los diversos tratamientos y desenlaces, realizándose una cohorte con recolección desde 2015 -2019 con diagnóstico de HPT2 y HTP3 que amerito tratamiento quirúrgico, dividiendo la población entre blanco y no-blanco, con un total de 1150 pacientes, encontrándose que la morbilidad, estancia intrahospitalaria mayor a 3 días, niveles elevados de fosfatasa alcalina y reoperaciones en el grupo no-blanco, en comparativo con nuestra población, no se estudió de forma directa las complicaciones asociadas al procedimiento, pero si el seguimiento del paciente y no se encontraron segundos tiempos quirúrgicos y los valores de PTH, Ca, P y Creatinina, así como la integridad del aloinjerto, se mantuvo con adecuada evolución a 2 años, sin embargo esto puede ver sesgado ante el hecho de que solo un 33% de la población amerito el procedimiento quirúrgico, sin embargo, el estudio de Rebecca L Green nos abre la puerta a pensar que el componente genético racial, puede inferir en la evolución de los pacientes y en la presencia o ausencia de HTP3 así como en el compromiso en el aloinjerto (36).

Este componente genético puede explorarse un poco a partir del estudio realizado por Lei Li et al, "Specific genetic aberrations of parathyroid in Chinese patients with tertiary hyperparathyroidism using whole-exome sequencing", donde se aborda al paciente con HTP3 en pacientes post trasplantados, siendo valorados 11 pacientes bajo análisis secuencial del exoma, para valorar diversas mutaciones génicas, encontrándose hasta 17,401 mutaciones, siendo de estos solo 179 significativas, con niveles de expresión bajos para los genes PRKDC, TBX20, ATAD5 y NOX3, otorgándonos una luz para la comprensión al desarrollo y progresión del HTP3 (37).

A la valoración de los factores predisponentes para la persistencia en la hipercalcemia posterior a paratiroidectomía en pacientes con trasplante renal, Byung-Chan Kim et al, en su estudio "Predictive factors for persistent hypercalcemia following parathyroidectomy in patients with persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation: A retrospective cohort study", se obtuvieron un total de 100 pacientes en seguimiento desde 2011 -2022, un 22% de los pacientes persistían con hipercalcemia pese a tratamiento quirúrgico, se encontró que los principales factores de riesgo para ese desenlace fue que los valores de PTH disminuyeran >88% en el post operatorio o que el retiro de las paratiroides fuera <2 glándulas, dentro de nuestra población, el tipo de tratamiento no fue evaluado de forma individual, sin embargo se observa que los pacientes persisten con hipercalcemia aunque con tendencia a la disminución en los valores, pero con disminución significativa en los niveles de PTH al seguimiento en 2 años (38).

Ante la prevalencia, las potenciales complicaciones cardiovasculares y las lesiones al aloinjerto, asociadas a el HTP3, es de vital importancia predecir si este puede presentarse, previo al trasplante renal, Namki Hong et al, en su estudio "Machine Learning-Derived Integer-Based Score and Prediction of Tertiary Hyperparathyroidism among Kidney Transplant Recipients: An Integer-Based Score to Predict Tertiary Hyperparathyroidism", se intenta integrar un score a partir de algoritmos, basados en 669 pacientes bajo trasplante renal en Seoul Korea, se evaluaron las características de, tiempo en diálisis, valores PTH y Ca pre tratamiento, con un puntaje de 0-15, encontrándose que puntajes mayores a 13, proporcionaban un AUC 0.94, al realizarse la medición más de 2 ocasiones durante los 12 meses previos al trasplante (39).

En el estudio de Caitlin E Egan et al, "Treatment of secondary Hyperparathyroidism and Posttransplant Tertiary Hyperparathyroidism", se obtuvieron un total de 41 pacientes a los que se les comparo a partir de su desenlace a partir del tratamiento otorgado por paratiroidectomía (44%) vs cinacalcet (56%), encontrándose que los valores de PTH eran mucho menores en aquellos bajo procedimiento quirúrgico 60 vs 170 pg/mL, sin afectar de forma directa sobre la supervivencia con un seguimiento de hasta 56 vs 34 meses,

concluyendo que el tratamiento quirúrgico permitía un mejor control en los valores de PTH y en la presencia de HTP3 (40).

Resultados que se mantienen sustentables en el estudio de Muhammed Ahmed Elhadedy et al, "Management of pre-renal transplant secondary hyperparathyroidism: parathyroidectomy versus cinacalcet", se obtuvieron un total de 334 pacientes bajo trasplante renal del 2007-2014 en UK, realizándose un comparativo entre quirúrgico vs cinacalcet, encontrándose que los valores de calcio y PTH tenían un mejor control y disminución en el grupo quirúrgico al seguimiento a 1 año, sin influenciarse en la supervivencia de los pacientes (41).

Así como en el estudio de Suyun Jung et al, "Parathyroidectomy versus cinacalcet in the treatment of tertiary hyperparathyroidism after kidney transplantation: a retrospective study", donde los valores de PTH y calcio, se disminuyen de forma efectiva en pacientes con HTP3 (42).

A la valoración del procedimiento quirúrgico parcial o completa, Hye Ryeon Choi et al, en su estudio "Outcomes of Subtotal Parathyroidectomy versus Total Parathyroidectomy With Autotransplantation for Tertiary Hyperparathyroidism: Multi-institutional Study", se obtuvieron un total de 150 pacientes post trasplante sin diferencias demográficas, no se encontraron diferencias entre la persistencia y recurrencia del HTP, sin embargo si al desarrollo de hipoparatiroidismo cuando este procedimiento quirúrgico era total, lo que permite inferir que el procedimiento parcial, es el que permite una mejor evolución posterior al trasplante renal (43).

Sin embargo los estudios que abordan a largo tiempo la morbilidad y mortalidad de los pacientes con paratiroidectomía es limitado, K Van Den Heede et al, en su estudio "Morbidity and long-term outcome of surgery for renal hyperparathyroidism: results from a prospective cohort", se aborda esta pregunta bajo un seguimiento de pacientes con HTP3 desde 2009-2021 en Bélgica, abordándose como principales complicaciones, la hipocalcemia, lesión en nervio laríngeo y reintervención quirúrgica, recolectándose 66 pacientes, con mediana en seguimiento a 15 meses post quirúrgico, con una base prevalencia en las complicaciones y al seguimiento a 63 meses, la supervivencia se encontraba en un 62% y solo un 18% tuvo recurrencia, lo que permite confirmar la seguridad a largo plazo del procedimiento quirúrgico (44).

Al compararse con nuestra población solo se obtuvieron 9 pacientes con HTP3, y el principal tratamiento otorgado fue la vigilancia y seguimiento hasta en un 44%, solo en un 33% de ellos se realizó procedimiento quirúrgico y un 22% se encontró bajo tratamiento con cinacalcet, encontrándose diferencias significativas en los valores de PTH al seguimiento de 2 años 877 vs 160 vs 68 pg/mL, sin lograrse realizar una valoración

entre tratamientos ante el riesgo de que al análisis se incurriera en un error estadístico tipo 2.

## **LIMITACIONES Y FORTALEZAS**

Para nuestro estudio tuvimos las siguientes limitaciones: fue un estudio retrospectivo donde los datos se recabaron de los expedientes principalmente, de los cuales algunos datos no se pudieron obtener por lo que disminuyó el número de pacientes para el análisis lo cual pudo sesgar nuestro resultado. En cuanto a las fortalezas, determinamos una prevalencia similar a la reportada en la literatura y pudimos evaluar las características de los pacientes que desarrollaron HPT3 así como su tratamiento, para posteriormente realizar un plan para detección oportuna de la enfermedad e inicio de tratamiento para disminuir las complicaciones asociadas.

## **CONCLUSIONES**

Se encontró una prevalencia del 24% de hiperparatiroidismo terciario en pacientes receptores de trasplante renal, teniendo una mayor cantidad de tiempo en tratamiento de remplazo renal y presentando una adecuada evolución a los valores de calcio sérico, PTH y P posterior al tratamiento médico implementado principalmente la vigilancia.

## **PERSPECTIVAS**

Conocer la magnitud del problema e incidir de forma oportuna con medidas de prevención; así como iniciar con medidas de seguimiento y terapéuticas más estrechas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Memmos D, Williams G, Eastwood J, et al. The role of parathyroidectomy in the management of hyperparathyroidism in patients on maintenance haemodialysis and after renal transplantation. *Nephron* 1982; 30: 143.
2. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 551.
3. Schlosser K, Zielke A, Rothmund M. Medical and surgical treatment for secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Scand J Surg* 2004; 93: 288.
4. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, et al. Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17: 268.
5. Julian BA, Quarles LD, Niemann KM. Musculoskeletal complications after renal transplantation: pathogenesis and treatment. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 99.
6. Boom H, Mallat MJ, De Fijter JW, et al. Calcium levels as a risk factor for delayed graft function. *Transplantation* 2004; 77: 868.
7. Ozdemir FN, Afsar B, Akgul A, et al. Persistent hypercalcemia is a significant risk factor for graft dysfunction in renal transplantation recipients. *Transplant Proc* 2006; 38: 480.
8. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, et al. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 584.
9. Garcia A, Mazuecos A, Garcia T, et al. Effect of parathyroidectomy on renal graft function. *Transplant Proc* 2005; 37: 1459.
10. Rostaing L, Moreau-Gaudry X, Baron E, et al. Changes in blood pressure and renal function following subtotal parathyroidectomy in renal transplant patients presenting with persistent hypercalcemic hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 1997; 47: 248.
11. Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR, et al. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1730.

12. Schmid T, Müller P, Spelsberg F. Parathyroidectomy after renal transplantation: a retrospective analysis of long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2393.
13. Park JH, Kang SW, Jeong JJ, et al. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: a 31-year experience in a single institution. *Endocr J* 2011; 58: 827.
14. Triponez F, Clark OH, Vanrenthegem Y, et al. Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *Ann Surg* 2008; 248: 18.
15. Evenepoel, P, Claes, K, Kuypers, D, et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1281.
16. Milas M, Weber CJ. Near-total parathyroidectomy is beneficial for patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Surgery* 2004; 136: 1252.
17. Drakopoulos S, Koukoulaki M, Apostolou T, et al. Total parathyroidectomy without autotransplantation in dialysis patients and renal transplant recipients, long-term follow-up evaluation. *Am J Surg* 2009; 198: 178.
18. Rothmund M, Wagner PK, Schark C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World J Surg* 1991; 15: 745.
19. Gasparri G, Camandona M, Abbona GC, et al. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies. *Ann Surg* 2001; 233: 65.
20. Serra AL, Schwarz AA, Wick FH, et al. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1315.
21. Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, et al. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1311.

22. Lewin E, Olgaard K. Parathyroidectomy vs calcimimetics for treatment of persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1766.
23. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
24. Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473.
25. Schlosser K, Endres N, Celik I, Fendrich V, Rothmund M, Fernández ED. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism: the choice of procedure matters! *World J Surg.* 2007;31(10):1947-53.
26. Tang JA, Friedman J, Hwang MS, Salapatas AM, Bonzelaar LB, Friedman M. Parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism: A systematic review. *Am J Otolaryngol.* 2017;38(5):630-5.
27. Shindo M, Lee JA, Lubitz CC, McCoy KL, Orloff LA, Tufano RP, et al. The Changing Landscape of Primary, Secondary, and Tertiary Hyperparathyroidism: Highlights from the American College of Surgeons Panel, “What’s New for the Surgeon Caring for Patients with Hyperparathyroidism”. *J Am Coll Surg.* 2016;222(6):1240-50.
28. Sharma J, Weber C. Early versus late parathyroidectomy for tertiary (posttransplant) hyperparathyroidism, p. 209-16. En: Angelos P, Grogan RH. *Difficult decisions in endocrine surgery: an evidence-based approach.* Springer, 2018.
29. Davies DR, Dent CE, Watson L. Tertiary hyperparathyroidism. *Br Med J.* 1968;3(5615):395-9.
30. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69(11):1945-53.
31. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Feb;14(2):115-125.

32. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Apr;6(4):913-21.
33. Sutton W, Chen X, Patel P, Karzai S, Prescott JD, Segev DL, McAdams-DeMarco M, Mathur A. Prevalence and risk factors for tertiary hyperparathyroidism in kidney transplant recipients. *Surgery*. 2022 Jan;171(1):69-76.
34. Balcázar-Hernández L, Vargas-Ortega G, González-Virla B, Cruz-López M, Rodríguez-Gómez R, Espinoza-Pérez R, Cuevas-García C, Mendoza-Zubieta V. Biochemical Characteristics of Bone Mineral Metabolism before and throughout the First Year after Kidney Transplantation, Persistent Hyperparathyroidism, and Risk Factors in a Latin Population. *Int J Endocrinol*. 2020 Mar 10;2020:6913506.
35. Gomes LK, Custódio MR, Contieri FL, Riella MC, Nascimento MM. Persistent disorders of mineral metabolism after one year of kidney transplantation. *J Bras Nefrol*. 2016 Jul-Sep;38(3):282-287.

## **BIBLIOGRAFÍA**

36. Green RL, Fagenson AM, Karhadkar SS, Kuo LE. Does race impact outcomes after parathyroidectomy for secondary and tertiary hyperparathyroidism? *Am J Surg*. 2023 Nov;226(5):652-659.
37. Li L, Sheng Q, Zeng H, Li W, Wang Q, Ma G, Xu X, Qiu M, Zhang W, Shan C. Specific genetic aberrations of parathyroid in Chinese patients with tertiary hyperparathyroidism using whole-exome sequencing. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Oct 3;14:1221060.
38. Kim BC, Kim H, Baek CH, Kim YH, Pak SJ, Kwon D, Cho JW, Lee YM, Sung TY, Chung KW, Kim WW. Predictive factors for persistent hypercalcemia following parathyroidectomy in patients with persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2023 Nov 17.
39. Hong N, Lee J, Kim HW, Jeong JJ, Huh KH, Rhee Y. Machine Learning-Derived Integer-Based Score and Prediction of Tertiary Hyperparathyroidism among Kidney Transplant Recipients: An Integer-Based Score to Predict Tertiary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Jul;17(7):1026-1035.

40. Egan CE, Qazi M, Lee J, Lee-Saxton YJ, Greenberg JA, Beninato T, Zarnegar R, Fahey TJ 3rd, Finnerty BM. Treatment of Secondary Hyperparathyroidism and Posttransplant Tertiary Hyperparathyroidism. *J Surg Res.* 2023 Nov;291:330-335.
41. Elhadedy MA, El-Kannishy G, Refaie AF, Sheashaa HA, Halawa A. Management of pre-renal transplant secondary hyperparathyroidism: parathyroidectomy versus cinacalcet. *Drugs Context.* 2023 Apr 5;12:2022-11-5.
42. Jung S, Kim H, Kwon H, Shin S, Kim YH, Kim WW, Sung TY, Lee YM, Chung KW, Park SK, Baek CH. Parathyroidectomy versus cinacalcet in the treatment of tertiary hyperparathyroidism after kidney transplantation: a retrospective study. *Kidney Res Clin Pract.* 2022 Jul;41(4):473-481.
43. Choi HR, Aboueisha MA, Attia AS, Omar M, ELnahla A, Toraih EA, Shama M, Chung WY, Jeong JJ, Kandil E. Outcomes of Subtotal Parathyroidectomy Versus Total Parathyroidectomy With Autotransplantation for Tertiary Hyperparathyroidism: Multi-institutional Study. *Ann Surg.* 2021 Oct 1;274(4):674-679.
44. Van Den Heede K, Claerhout T, Jansen S, Blontrock S, Brusselaers N, Van Slycke S. Morbidity and long-term outcome of surgery for renal hyperparathyroidism: results from a prospective cohort. *Acta Chir Belg.* 2023 Oct;123(5):525-534.
45. Chandran M, Wong J. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: An Endocrine and Renal Perspective. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019 Jul-Aug;23(4):391-399.