

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

TESIS TITULADA

**EVOLUCIÓN DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y FACTORES PREDICTIVOS DE
MEJORÍA POSTERIOR A PARATIROIDECTOMÍA EXITOSA EN PACIENTES
CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO EN EL SERVICIO DE
ENDOCRINOLOGÍA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE**

**TESIS
PARA OTORGAR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

**PRESENTA
CAROLINA LARA SÁNCHEZ**

**TUTOR
DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX., 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIONES

-
**JEFE DE ENSEÑANZA
DR. LUIS AMARO HERNANDEZ**

-
**PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA
DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ**

-
**ASESORA DE TESIS
DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ**

EVOLUCIÓN DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y FACTORES PREDICTIVOS DE MEJORÍA POSTERIOR A PARATIROIDECTOMÍA EXITOSA EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO EN EL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE

RESUMEN

Objetivo: El hiperparatiroidismo primario (HPTP) frecuentemente se presenta sin los síntomas típicos como nefrolitiasis o enfermedad ósea (osteítis fibrosa) por lo que uno de los retos terapéuticos más importantes del tratamiento es decidir si el paciente requiere tratamiento quirúrgico con paratiroidectomía (PTX) para mejoría clínica y/o bioquímica. Actualmente se han desarrollado guías internacionales (1) que orientan a tomar esta decisión terapéutica de acuerdo a las características clínicas del paciente. Una de las indicaciones del tratamiento con PTX es la presencia de osteoporosis (T-score -2.5 en cadera, cuello, columna ó radio) ya que se ha demostrado mejoría significativa en la densidad mineral ósea (DMO) y en la disminución de incidencia de fracturas posterior a la PTX exitosa. (2) La mejoría en DMO se ha demostrado tanto en pacientes con indicación de tratamiento quirúrgico por osteoporosis, como por algún otro criterio, de tratamiento quirúrgico que no incluya la presencia de osteoporosis. (3)

Material y Métodos: Se realizó un estudio de cohorte experimental, longitudinal, ambilectivo y comparativo de 39 pacientes atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (CMN) con diagnóstico establecido de HPTP, postoperados de PTX exitosa y con DMO previo y 6 meses o más posterior a PTX.

Resultados: Se analizaron 39 pacientes encontrando los siguientes resultados DMO en cadera prequirúrgico -1.28 ± 0.71 y postquirúrgica -0.78 ± 0.73 ($P < 0.001$), DMO en cuello femoral prequirúrgico -2.04 ± 0.69 y postquirúrgico -1.72 ± 0.74 ($P < 0.001$) y DMO en columna prequirúrgico -2.18 ± 0.89 y postquirúrgico -1.67 ± 0.89 ($P < 0.001$). En el análisis multivariado la edad, niveles de calcio sérico, PTH y fosfatasa alcalina no correlacionan con la mejoría de la densidad mineral ósea. Los niveles de calcio sérico correlacionan moderadamente con los niveles de PTH al diagnóstico.

Conclusiones: La osteoporosis es uno de los criterios de tratamiento quirúrgico del HPTP asintomático, demostrando una mejoría significativa en la densidad mineral ósea a nivel de cadera, cuello femoral y columna. Se requieren más estudios aleatorizados en pacientes con HPTP para evaluar el posible beneficio de la PTX incluso en pacientes sin criterios quirúrgicos para prevenir complicaciones asociadas a dicha enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Dedicada para mi padres Hugo Lara y Amalia Sánchez que sin su amor, su apoyo incondicional, su fortaleza y su ejemplo no hubiera podido alcanzar este objetivo. ¡Son lo mejor que me ha pasado en la vida!

A mi hermano que ha sido mi mayor ejemplo a seguir, de quien aprendí que sin esfuerzo y perseverancia no se logran las metas que más felices nos hacen.

A mi novio Rodrigo Medina que ha estado en mi camino en las etapas más importantes de la vida y me ha ayudado a salir adelante siempre con una sonrisa. Quien me apoya en las buenas y en las malas y hace más fácil y divertido el camino.

A mi wonderfulosa coach la doctora Alma Vergara por sus enseñanzas, su paciencia, su fortaleza y su perseverancia para formar a excelentes endocrinólogos. De quien aprendí no solo académicamente sino también a siempre ser buena persona y que los buenos al final siempre ganarán. Gracias por dejarme formar parte de su equipo de trabajo.

A mis amigas y colegas Ximena, Valeria, Coralys y Carmen que sin su apoyo, sus risas y su amistad esta experiencia no hubiera sido tan divertida y fácil de sobrellevar.

A mis amigas/os de la vida Ceci, Dany, Vero, Bannie, Erika, Jimmy, Mary, Karla, Rami y Adrian por apoyarme, aguantarme y seguir ahí a pesar del poco tiempo que a veces tengo, por su amistad incondicional que alegra mi vida.

¡Gracias!

ÍNICE DE ABREVIATURAS

PTH: hormona paratiroidea

HPTP: hiperparatiroidismo primario

PTX: paratiroidectomía

DMO: densidad mineral ósea

IMC: índice de masa corporal

ÍNDICE:

1. Introducción	8
2. Antecedentes	9
3. Planeamiento del problema	11
4. Justificación	12
5. Hipótesis	12
a. Hipótesis Nula	
b. Hipótesis Alterna	
6. Objetivo	13
7. Diseño del estudio	13
8. Criterios de selección	14
a. Criterios de inclusión	
b. Criterios de Exclusión	
c. Criterios de Eliminación	
9. Tamaño de muestra	15
10. Metodología y análisis estadístico	15
11. Resultados	17
12. Discusión	19
13. Conclusión	20
14. Bibliografía	21

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es una enfermedad endocrinológica relativamente común la cual fue descrita por primera vez hace más de 90 años caracterizada por hipercalcemia con hormona paratiroidea elevada o inapropiadamente normal. En Estados Unidos existe una prevalencia estimada de HPTP del 1-5% de la población. (4) En México, siguen sin existir cifras oficiales actuales sobre la prevalencia e incidencia, pero se ha estimado una prevalencia de 1-4 por cada 1,000 habitantes, las guías de práctica clínica reportan una prevalencia del 1% siendo más frecuente en mujeres de 3-4:1 con mayor incidencia en la quinta y sexta década de la vida sin embargo, se puede presentar a cualquier edad. (5)(6)

En el pasado, se diagnosticaba en fases sintomáticas con la triada típica: litiasis renal, alteraciones óseas y dolor tipo cólico ó constipación. En la actualidad, se diagnostica desde fases asintomáticas o incidentales por accesibilidad a estudios bioquímicos de control como parte de una evaluación médica de rutina. La etiología de dicha alteración puede variar, entre ellas, en orden de frecuencia está el adenoma paratiroideo único (80-85%), hiperplasia/adenomas múltiples (10-15%) y carcinoma (<1%). (7)

Se ha evidenciado que aproximadamente el 50% de los pacientes con hiperparatiroidismo asintomático cuenta con criterios de tratamiento quirúrgico descritos en las últimas guías internacionales de hiperparatiroidismo (1) que son: 1) Calcio sérico >1.0mg/dl por arriba del límite superior normal, 2) densitometría ósea (DMO) T-score <-2.5 cadera, columna y antebrazo ó fractura por fragilidad previa, 3) tasa de filtrado glomerular (TFG) <60ml/min, 4) calcio urinario >400mg/d, 5) presencia de nefrolitiasis o nefrocalcinosis por ultrasonido (USG), radiografía o tomografía computada (TAC) y 6) edad <50 años. De estos criterios la presencia de osteoporosis es el más comúnmente encontrado. (8)

Hay estudios que apoyan que el 37% los pacientes con HPTP asintomático que no cumplen criterios de tratamiento quirúrgico muestran evidencia de progresión de la enfermedad a 15 años de seguimiento, más comúnmente evidenciando progresión de la hipercalcemia, hipercalciuria y disminución de la DMO en cadera

y radio distal (áreas de mayor hueso cortical) permaneciendo estable a nivel de columna lumbar. Incluso en pacientes con tratamiento antiresortivo no se alteró la evolución natural de la enfermedad, es decir eventualmente disminuyó la DMO a nivel de hueso cortical. (3) (9)

A pesar de que la presentación clásica de enfermedad ósea en el HPTP era la osteítis fibrosa quística, actualmente se observa en pocas ocasiones. El exceso de hormona paratiroidea (PTH) en el hueso compromete sobretodo al hueso cortical (ej. antebrazo) ya que la actividad osteoclástica aumentada afecta más el hueso cortical y menos el hueso trabecular, provocando disminución de la DMO y con esto, más riesgo de fracturas patológicas. Se ha demostrado mejoría en la DMO posterior a una paratiroidectomía (PTX) exitosa en pacientes con HPTP sintomático y asintomático. (10) Incluso recientes estudios demuestran mejoría de la DMO en HPTP normocalcémico. (4)

El objetivo de este estudio es llevar a cabo un estudio longitudinal de pacientes con HPTP que se sometieron a PTX para determinar el beneficio de la cirugía en la DMO y posteriormente realizar un subanálisis para identificar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que mejoraron más. Al identificar los pacientes que presentan mayor mejoría e incluso regresión de niveles de DMO en rangos de osteoporosis a osteopenia podemos evitar tratamiento dirigido a osteoporosis en espera de mejoría únicamente con tratamiento quirúrgico exitoso de HPTP.

ANTECEDENTES

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) surge de la secreción excesiva de hormona paratiroidea (PTH) por parte de una o varias paratiroides, en el 80% de los casos causado por un adenoma solitario. Previo a 1970 donde no se realizaban estudios de calcio sérico de rutina el hiperparatiroidismo era una enfermedad rara y muy sintomática. Actualmente, la gran mayoría de los casos (>80%) en EUA y Europa son “asintomáticos” es decir, no cursan con la triada típica descrita previamente, sin embargo se ha demostrado que pacientes con esta forma leve “asintomática” de la enfermedad si tiene manifestaciones de HPTP. (11)

En la mayoría de los casos no se sabe la causa del hiperparatiroidismo primario esporádico, antecedentes como radiación a nivel cervical en la infancia ó exposición a litio son factores de riesgo. Se cree que están implicados genes encargados de regular el ciclo celular como CCND1 (que codifica a la ciclina D1) y MEN1 (que codifica a la menina) donde se han encontrado mutaciones en MEN1 en el 12-35% y rearreglos ó sobreexpresión de CCND1 en el 20-40%. (12)

En todas las formas de hiperparatiroidismo existe una perdida de la realimentación negativa por parte del calcio sérico para la secreción de PTH por aumento de masa celular paratiroidea o reducción del numero de receptores sensores de calcio (CASR por sus siglas en ingles), como resultado se requiere más calcio sérico para suprimir la secreción de PTH. (13) El HPTP asintomático cursa con diversas manifestaciones clínicas sutiles que pueden pasar desapercibidas de no ser evaluadas. Algunas de estas manifestaciones son las siguientes:

Bioquímicas: Calcio sérico elevado comúnmente 1 mg/dl por arriba del límite normal con manifestaciones clínicas asociadas a este como anorexia, náusea, vómito, estreñimiento, depresión, cefalea, poliuria, polidipsia, úlcera péptica y hasta pancreatitis. Fósforo sérico bajo por el efecto fosfático de la PTH. Elevación de fosfatasa alcalina como reflejo del aumento en la resorción ósea y formación ósea compensatoria. (9) Hipercalciuria >400mg/día aumenta el riesgo de nefrolitiasis.

Niveles de 25 hidroxivitamina D disminuidos (insuficientes 20-29ng/ml ó deficientes <20ng/ml) con niveles de 1-25 hidroxivitamina D normales o elevados por activación de la enzima 1 α -hidroxilasa por parte de la PTH. (14) La deficiencia de vitamina D tiene mínimo efecto en la disminución de la DMO, no obstante algunos estudios mostraron que mantener niveles normales de vitamina D mejora la DMO sobretudo a nivel vertebral, no obstante esta mejoría no se observa consistentemente en todos los estudios. (15)(16)

Clínicas: Pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) principalmente en hueso cortical provocando osteoporosis hasta en el 39-62.9% de los casos con HPTP. Se

ha observado que la evaluación de DMO a nivel de antebrazo no se realiza de forma rutinaria provocando un diagnóstico de osteoporosis (OP) subestimado; en un estudio de Castellano y cols. se evidenció que 11.2% de los pacientes con HPTP presentaba OP en antebrazo únicamente y no en algún otro sitio. (17) Por lo que se recomienda la medición rutinaria de DMO en los 3 sitios (cadera, columna y antebrazo).

Otras manifestaciones clínicas como poliuria, polidipsia, nefrolitiasis sintomática (10-20% de los casos) se recomienda estudios de extensión para descartar nefrolitiasis asintomática, nefrocalcinosis y enfermedad renal crónica (ERC) con tasa de filtrado glomerular <60 ml/min (15-17% de los casos). (18) Alteraciones neuropsicológicas como depresión, ansiedad, fatiga y alteraciones del sueño por desregulación de la liberación de neurotransmisores inducida por hipercalcemia.

Dentro de estas manifestaciones clínicas y bioquímicas se ha puesto especial interés en la densidad mineral ósea ya que se ha observado mejoría e incluso regresión de la enfermedad ósea con la cura del HPTP; que comparado con otras alteraciones como la ERC no presentan mejoría tras el tratamiento. En un meta-análisis la media de aumento de DMO en columna fue de 4.2% y en cuello femoral de 3.5% por disminución del efecto osteoclástico de la PTH y aumento de la formación ósea. (19) La mejoría más importante de la DMO se observó en los primeros 6 meses de tratamiento con PTX y continuó por 2 años y medio más. (20) Jyotirmay y cols. demostraron en su estudio que el 80% de los pacientes postoperados de PTX tuvieron mejoría de la DMO y esta mejoría se asoció a edad, sexo, severidad de la enfermedad ósea pre-quirúrgica y seguro de gastos médicos. Se observó mejoría a nivel de columna, cadera y cuello femoral hasta 4 años post-PTX. (16)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la evolución de la DMO en pacientes con hiperparatiroidismo primario posterior al tratamiento quirúrgico exitoso?

JUSTIFICACIÓN

El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad endocrinológica relativamente común la cual únicamente se puede curar con resección de la(s) glándula(s) paratiroidea(s) afectada(s). Entre sus complicaciones se encuentra la reducción de la densidad mineral ósea incluso hasta rangos de osteoporosis. La DMO es un estudio no invasivo, de costo razonable que nos permite medir la cantidad mineral ósea por superficie para así detectar a los pacientes más afectados por el hiperparatiroidismo primario.

Varios estudios han demostrado mejoría de la densidad mineral ósea a nivel de cadera, columna y radio distal con el tratamiento quirúrgico del HPTP, sin embargo desconocemos el grado de mejoría de los pacientes tratados en el CMN 20 de Noviembre de forma exitosa y el impacto de esta mejoría para evitar tratamiento innecesario de osteoporosis previo a la PTX.

El objetivo de identificar el grado de mejoría y las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con mayor mejoría es poder ofrecer un tratamiento oportuno con PTX y evitar complicaciones como fracturas patológicas que puedan disminuir la morbi-mortalidad de los pacientes con HPTP del CMN 20 de Noviembre.

HIPÓTESIS NULA

- En pacientes con hiperparatiroidismo primario es frecuente la disminución de la densidad mineral ósea la cual puede presentar regresión parcial en caso de recibir tratamiento quirúrgico exitoso.

HIPÓTESIS ALTERNA

- En pacientes con hiperparatiroidismo primario es frecuente la disminución de la densidad mineral ósea la cual no presenta regresión en caso de recibir tratamiento quirúrgico exitoso.

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la mejoría en la densidad mineral ósea más de seis meses después de la paratiroidectomía exitosa en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Medir la DMO en pacientes con hiperparatiroidismo primario, antes de la realización de la paratiroidectomía y 6 meses después.
Comparar DMO previo al tratamiento quirúrgico y posterior a éste.
- Correlacionar los cambios en la densidad mineral ósea con el estado de control de la enfermedad, los años de evolución de la enfermedad, la edad del paciente, y el sexo del paciente.
- Correlacionar los cambios en la densidad mineral ósea con otros factores de riesgo personales que pudieran afectar la densidad mineral ósea como tabaquismo, alcoholismo, IMC, uso de esteroides, otras enfermedades asociadas e historia personal y familiar de fracturas patológicas.
- Comparar DMO previo al tratamiento quirúrgico y posterior a este y valorar riesgo de fractura de acuerdo al FRAX score para clasificarlos en:
 - a. Bajo riesgo
 - b. Alto riesgo
- Evaluar marcadores bioquímicos que puedan predecir el grado de aumento de la DMO.

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Se propone un estudio de cohorte: experimental, longitudinal, ambilectivo y comparativo de pacientes con hiperparatiroidismo primario con criterios de tratamiento quirúrgico y seguimiento con densitometría ósea previo y posterior tratamiento.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Todos los pacientes con hiperparatiroidismo primario del Servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre que cuenten con densitometría ósea previo y ≥ 6 meses posterior a realizar tratamiento quirúrgico con paratiroidectomía exitosa entre el 2004 y 2018.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1) Diagnóstico certero de hiperparatiroidismo primario.
- 2) Cumplir criterios para tratamiento quirúrgico de hiperparatiroidismo de acuerdo a las guías internacionales. (International Workshop on Management of Asymptomatic PHPT, 2014)
- 3) Paratiroidectomía (PTX) exitosa con PTH postquirúrgica y calcio sérico normal.
- 4) Reporte histopatológico postquirúrgico (PO) que confirme resección de tejido paratiroideo.
- 5) Seguimiento longitudinal con densitometría ósea (DMO) pre y postquirúrgica.
- 6) DMO prequirúrgica y postquirúrgica realizada en un lapso de ≥ 6 meses posterior a PTX.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1) Ausencia de DMO de seguimiento.
- 2) Persistencia de hipercalcemia o hiperparatiroidismo posterior a la PTX.
- 3) Glándula paratiroides normal o ausente en el análisis histopatológico.
- 4) Presencia de causas secundarias de riesgo de osteoporosis. (uso crónico de esteroides e insuficiencia ovárica prematura)

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- 1) Pacientes que durante el seguimiento a 6-12 meses posterior a PTX recibieron tratamiento médico para osteoporosis. (antiresortivos o anabólicos)
- 2) Pacientes que previo a la PTX recibieron tratamiento médico para osteoporosis.
- 3) Pérdida de seguimiento del paciente por cualquier causa.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó un estudio experimental clínico de 1 grupo observado en 2 tiempos diferentes pre y post quirúrgico. El cálculo de muestra basado en proporciones, la población y por lo tanto el universo a estudiar fueron los pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario en el Servicio de Endocrinología de enero 2004 a febrero 2018.

Cálculo de la muestra: el tamaño del universo es de mil personas con una varianza de 10 un margen de error de 1 y un nivel de confianza del 95% lo cual no da una n fue de 15 pacientes como sujetos de estudio, utilizando una prevalencia de hiperparatiroidismo de 1% según la guía de practica clínica IMSS-457-11 del 2011.

METODOLOGÍA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La densitometría ósea se realizó con un densitómetro Hologic en el 100% de los pacientes y esta fue realizada por el mismo técnico en todos los casos.

El análisis estadístico Se realizó en el programa SPSS versión 21.0.

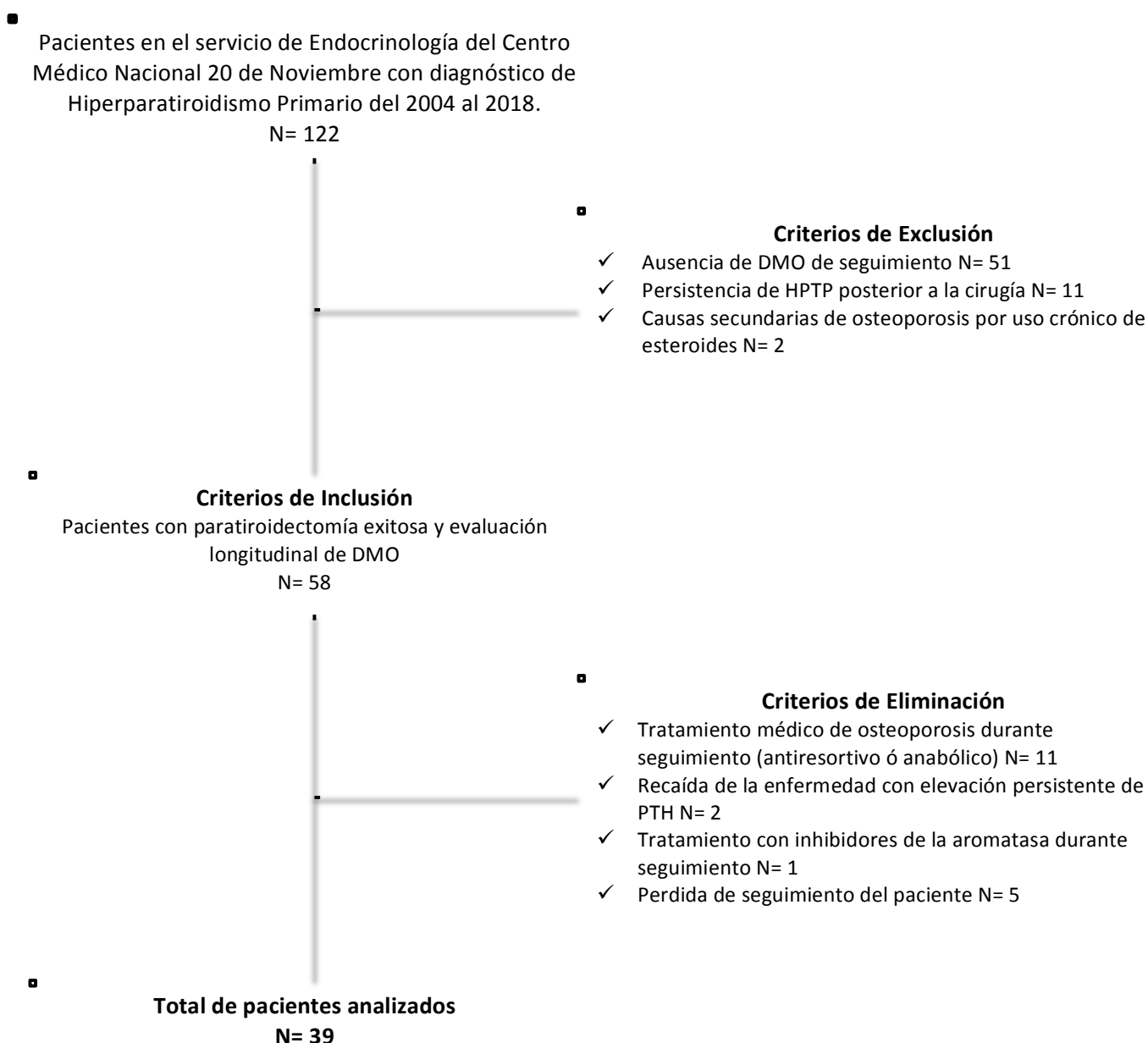
Para analizar las variables demográficas se usó estadística descriptiva como son media y desviación estándar para variables continuas con distribución normal, mediana y porcentajes para variables nominales y cuantitativas con libre distribución

Para los parámetros principales se realizó una prueba de normalidad de Shapiro Wilk. Con un resultado de un comportamiento de la variable principal de libre distribución. Por lo tanto la comparación se realizó utilizando la prueba de rangos

de Wilcoxon para una muestra pareada. Las variables con distribución normal se compararon con T de student para muestras relacionadas.

Se realizaron modelos de regresión lineal para aproximar la relación entre la variable dependiente y las variables independientes, con correlación de Spearman debido a que las variables analizadas tienen una libre distribución. Consideraremos significancia estadística con un valor de $p < 0.05$.

Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes en el estudio.



RESULTADOS

Se evaluaron a 39 pacientes con una edad media de 59.9 ± 10.9 de los cuales 34 fueron mujeres (87.2%), todos los pacientes cumplieron 1 o más de los criterios establecidos para tratamiento quirúrgico de hiperparatiroidismo primario. El porcentaje de pacientes que cumplió cada uno de los criterios de tratamiento quirúrgico es el siguiente: 1) edad ≤ 50 años de edad ($n = 7$; 17.9%), 2) hipercalcemia >1 mg/dl arriba del límite normal ($n = 31$; 79.4%), 3) hipercalciuria >400 mg/24h no se realizó medición de éste en todos los pacientes, 4) historia de nefrolitiasis ($n = 23$; 58.9%) 5) TFG < 60 ml/min ($n = 13$; 33.3%) y 6) osteoporosis con T-score < -2.5 lo cumplieron 17 pacientes (43.5%) y el resto (22 pacientes, 56.5%) estaba en rangos de osteopenia (**Tabla 1.1**).

Las características bioquímicas basales se muestran en la **Tabla 1.3**. Al diagnóstico la mayoría de los pacientes presentaron calcio sérico elevado (11.4 ± 0.85 mg/dl) en el contexto de PTH elevada (243.4 ± 211.4 pg/ml) corroborando con esto el diagnóstico de hiperparatiroidismo. El seguimiento de la DMO de los pacientes después de la cirugía fue de 3 meses a 9.9 años con una media de 1.5 años. Los marcadores indirectos de recambio óseo se encontraron ligeramente elevados con niveles de fosfatasa alcalina de 152 ± 86.07 UI/L. La medición basal de la densidad mineral ósea (DMO) por T-score fue: cadera -1.28 ± 0.71 , cuello femoral -2.04 ± 0.69 y columna -2.18 ± 0.89 ; en los 3 sitios evaluados, la DMO aumentó de forma significativa ($P < 0.001$) 6 meses o más posterior a la PTX. A pesar que el hueso a nivel vertebral contiene menos hueso cortical, el más afectado en el HPTP, este mejoró significativamente al igual que en cadera y cuello femoral.

En el análisis multivariado se incluyó edad, niveles de calcio, PTH y fosfatasa alcalina. Tomando en cuenta la fosfatasa alcalina como marcador de recambio óseo, se realizó prueba de correlación con la DMO en cadera, cuello femoral y columna (coeficiente de correlación -0.07 , 0.19 y -0.06 respectivamente) evidenciando que no existe correlación entre estas, en el presente estudio. Se

evidenció una correlación moderada (correlación de correlación 0.328) entre los niveles de calcio sérico y de PTH al diagnóstico.

Después de la PTX se demostró cura bioquímica en el 100% de los pacientes de los cuales el 12.8% (5 pacientes) recayeron en una media de tiempo de 42 (9–96) meses y 7.7% (3 pacientes) presentaron hipoparatiroidismo postquirúrgico.

Los pacientes con diagnóstico de osteoporosis (17 pacientes) después de la PTX exitosa mejoraron niveles de DMO e incluso 7 de ellos (41%) pasaron a rangos de osteopenia (T-score <-1 a >-2.5) y de los 22 pacientes (56.5%) que al diagnóstico de HPTP tenían osteopenia 2 de ellos pasaron a tener una DMO normal y 20 se quedaron en niveles de osteopenia sin embargo con mejoría significativa ($P<0.001$) de la DMO. (Tabla 1.3)

Tabla 1.1

**Características demográficas de los pacientes en estudio
n= 39**

Mujeres n, %	34 (87.2%)
Edad, años	59.9 ± 10.9
Hipercalcemia n, % *	31/39 (79.4)
Hipercalciuria **	22 (73.3%)
Osteoporosis al diagnóstico n, %	17/39 (43.5)
Nefrolitiasis n, %	23/39, (58.9)
Falla renal al diagnóstico n, % ***	13/39 (33.3)
Historia de fracturas n, %	0/39 (0)
IMC (kg/m ²)	
Peso Normal	13 (33.3%)
Sobrepeso	14 (35.9)
Obesidad grado 1	8 (20.5)
Obesidad grado 2	2 (5.1)
Obesidad Mórbida	2 (5.1)
Neoplasia Endocrina Múltiple tipo I n, %	3/39 (7.7)
Hipertensión Arterial Sistémica n, %	18/39 (46.2)
Diabetes Mellitus 2 n, %	10/39 (25.6)

*Calcio sérico >1 mg/dl del límite normal **Calcio urinario >4mg/kg/d corresponde únicamente a 30 pacientes. ***Falla renal, CKDEPI <60ml/min

Tabla 1.2

Características histológicas de la paratiroidectomía

Adenoma paratiroideo n, %	33/39, (84.6)
Hiperplasia paratiroidea n, %	6/39, (15.4)

Tabla 1.3

Comparación de los valores bioquímicos de los pacientes con hiperparatiroidismo primario prequirúrgico y postquirúrgico n= 39			
	Prequirúrgico	Postquirúrgico	Valor de P
Hormona paratiroidea (pg/ml)	193.3 (IQ 89-632)	45.7 (IQ 3-69)	<0.001
Calcio (mg/dl)	11.2 (IQ 9.8-12.2)	8.7 (IQ 6.3-9.8)	<0.001
Calcio urinario (mg/24hrs) N= 30	322 (IQ 10-666)	107 (IQ 9-236)*	<0.001
Fosforo (mg/dl)	2.6 ± 0.52	3.6 ± 0.63	0.281
Magnesio (mg/dl)	2.1 (IQ 1.4-2.6)	2.0 (IQ 1.6-2.6)	0.019
Fosfatasa Alcalina (UI/L) >6 meses postqx	139 (IQ 86-165)	99 (IQ 59-277)	<0.001
Fosfatasa Alcalina (UI/L) >1 año postqx	139 (IQ 86-165)	92 (IQ 47-183)	<0.001
DMO cadera (T-score)	-1.28 ± 0.71	-0.78 ± 0.73	<0.001
DMO cuello (T-score)	-2.04 ± 0.69	-1.72 ± 0.74	<0.001
DMO columna (T-score)	-2.18 ± 0.89	-1.67 ± 0.89	<0.001

*CaUr postquirúrgico se midió en 27 pacientes.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se demostró disminución de la DMO debido al HPTP y posteriormente confirmamos el estado reversible del daño óseo debido al exceso de hormona paratiroidea, al corregir dicho exceso con paratiroidectomía. Se observó mejoría de la densidad mineral ósea tanto en cadera, cuello femoral como columna desde los 6 meses de postoperados y dicha mejoría continua a lo largo del tiempo.

La PTX mejora el estado bioquímico (calcio, calcio urinario, fosforó, fosfatasa alcalina) y clínico en el 100% de los pacientes que demostraron cura bioquímica con normalización de los niveles de PTH y con esto mejoría de las complicaciones dadas por el HPTP como disminución del riesgo de litiasis renal y falla renal.

En el análisis multivariado con el objetivo de encontrar variables que puedan predecir mayor mejoría posterior a la cirugía, ninguna variable se asoció de forma independiente con el aumento de la densidad ósea. Nordenström et al. reportó una asociación entre los niveles de 1,25-OH vitamina D y la mejoría en la densidad mineral ósea, esto por mayor estímulo osteoblástico y alto recambio óseo derivado

de los niveles de vitamina D, por lo tanto mayor ganancia ósea. Podemos postular que los pacientes con niveles adecuados de 1,25-OH vitamina D pueden tener una mayor mejoría de la densidad ósea posterior a la PTX, sin embargo en el presente estudio no se midieron niveles de 25 ni 1,25-OH vitamina D. (21) Se requieren estudios aleatorizados para determinar si los pacientes con HPTP postoperados de PTX se benefician de la medición de 25-OH vitamina D y de recibir suplementos con calcio y vitamina D en caso de deficiencia o insuficiencia para aumentar la mejoría de la DMO.

Otra limitación del estudio es el número analizado de pacientes ya que únicamente 39 pacientes cumplieron criterios de inclusión cuando 122 pacientes fueron operados de PTX en este periodo de tiempo y la mayoría de estos se excluyeron por no contar con DMO previo o posterior a la cirugía. Basado en los resultados de este estudio, es necesario enfatizar la necesidad de realizar DMO al diagnóstico y de seguimiento cada 6 meses para demostrar mejoría de la densidad ósea, así como identificar a tiempo pacientes que requieran otro tratamiento médico de osteoporosis y disminuir tratamiento innecesario de osteoporosis en pacientes con mejoría únicamente con el tratamiento quirúrgico del HPTP.

CONCLUSIÓN

La presencia de osteoporosis es uno de los criterios establecidos de acuerdo al National Institutes of Health para PTX en pacientes con HPTP asintomático, debido a que una adecuada PTX puede revertir dicha complicación. La PTX en paciente con HPTP mejoró significativamente la DMO así como las alteraciones bioquímicas derivadas del HPTP. Se demostró mejoría sin importar sexo, edad, niveles de calcio, hormona paratiroidea y fosfatasa alcalina al diagnóstico. Con esta información se apoya la necesidad de realizar PTX en paciente con HPTP que tengan DMO en niveles tanto de osteoporosis como de osteopenia como primera opción de tratamiento y retrasar el uso de tratamiento médico de osteoporosis previo al tratamiento quirúrgico del HPTP. Creemos que es necesario

un seguimiento riguroso de la DMO con tiempos más estrictos (cada 6 meses) para valorar la mejoría e identificar a los pacientes que se puedan beneficiar de tratamiento de osteoporosis posterior a PTX y así evitar fracturas posteriores. Se requieren más estudios aleatorizados en pacientes con HPTP para evaluar el posible beneficio de la PTX incluso en pacientes sin criterios quirúrgicos para prevenir complicaciones asociadas a dicha enfermedad.

Conflicto de intereses.

El autor y asesores no declaran conflicto de intereses en relación al presente estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the fourth international workshop. In: *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561-9.
2. Nakaoka D, Sugimoto T, Kobayashi T, Yamaguchi T, Kobayashi A, Chihara K. Prediction of bone mass change after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85 (5):1901-7.
3. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3462–70.
4. Koumakis E, Souberbielle JC, Sarfati E, Meunier M, Maury E, Gallimard E, et al. Bone mineral density evolution after successful parathyroidectomy in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3213–20.
5. Mendoza-Zubieta V, Zamudio-Villarreal JF, Peña-García JF, Marín-Méndez A, Martínez Martínez L, Mercado-Atri M. Hiperparatiroidismo primario, reporte de 67 casos. Experiencia de los últimos cinco años en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Cir Cir.* 2003;71(5):363–8.
6. Dorantes A, Martínez C, Ulloa A. *Endocrinología Clínica. Endocrinología clínica.* 2016. 966 p.

7. DeLellis RA, Mazzaglia P, Mangray S. Primary hyperparathyroidism: a current perspective. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(8):1251–62.
8. Tuna MM, Çalışkan M, Ünal M, Demirci T, Doğan BA, Küçükler K, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* 2016;34(3):331–5.
9. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med.* 1999;341(17):1249–55.
10. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB, et al. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(3):729-34.
11. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):115-125.
12. Costa-Guda J, Arnold A. Genetic and epigenetic changes in sporadic endocrine tumors: Parathyroid tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;386(1-2):46-54.
13. Brown EM. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(3):333-43.
14. Clements MR, Davies M, Hayes ME, Hickey CD, Lumb GA, Mawer EB, et al. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;37(1):17–27.
15. Walker MD, Cong E, Lee JA, Kepley A, Zhang C, McMahon DJ, et al. Vitamin D in primary hyperparathyroidism: Effects on clinical, biochemical, and densitometric presentation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3443–51.
16. Sharma J, Itum DS, Moss L, Li C, Chun-Li C, Weber C. Predictors of bone mineral density improvement in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2014;38(6):1268-73.
17. Castellano E, Attanasio R, Gianotti L, Cesario F, Tassone F, Borretta G. Forearm DXA increases the rate of patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism meeting surgical criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2729–32.
18. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):2377-85.
19. Sankaran S, Gamble G, Bolland M, Reid IR, Grey A. Skeletal effects of interventions in mild primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *J Clin*

Endocrinol Metab. 2010;95(4):1653–62.

20. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K, Hessov I, Melsen F, Heickendorff L, et al. Primary hyperparathyroidism: Effect of parathyroidectomy on regional bone mineral density in Danish patients: A three-year follow-up study. *Bone*. 1999;25(5):589–95.
21. Nordenström E, Westerdahl J, Bergenfelz A. Recovery of bone mineral density in 126 patients after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2004;28, 502-507.