





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN  
LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGÍA

**IMPACTO DE LA PARATIROIDECTOMÍA EN LA ANEMIA  
REFRACTARIA EN EL HIPERPARATIROIDISMO RELACIONADO A  
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

**ANA GABRIELA CASTAÑO SALINAS**

DIRECTOR CLÍNICO  
DR. JAIME ANTONIO BORJAS GARCÍA

DIRECTOR METODOLÓGICO  
DR. DAVID ALEJANDRO HERRERA VAN OOSTDAM



FEBRERO 2021





## RESUMEN

**Objetivos:** este estudio examina nuestra experiencia con pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal que se sometieron a paratiroidectomía por hiperparatiroidismo secundario grave y / o refractario o terciario para evaluar los efectos de la paratiroidectomía sobre la anemia y la respuesta a la eritropoyetina.

**Métodos:** estudio de cohorte, retrospectivo, se incluyeron 28 sujetos. Se obtuvieron niveles séricos del perfil de anemia de sujetos sometidos a paratiroidectomía en este centro.

**Resultados:** el 92,8% se sometió a paratiroidectomía subtotal y el 7,2% total con autotrasplante; con reporte histopatológico de adenoma e hiperplasia en 67,9% y 32,1%, respectivamente. La hormona paratiroidea disminuyó de  $1989 \pm 980$  a  $82,5 \pm 201,75$  pg / ml. Los niveles de hemoglobina mostraron una elevación a los 6 meses ( $9.5 \pm 1.75$  a  $11.45 \pm 3$  g / dL,  $p < 0.0001$ ). El requerimiento de dosificación de eritropoyetina mostró una disminución de  $10000 \pm 4000$  a  $8000 \pm 4000$  unidades / semana ( $p < 0,0001$ ). El 100% permaneció vivo hasta el 2º año posterior al procedimiento; y el 53,5% fueron trasplantados.

**Conclusiones:** la paratiroidectomía ofrece una alternativa en pacientes con hiperparatiroidismo y anemia refractaria, obteniendo una mayor respuesta a la eritropoyetina y la consecuente reducción de la dosis, ofreciendo niveles óptimos de hemoglobina según las metas.

## ÍNDICE

|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| RESUMEN .....   | I                                    |
| ANTECEDENTES. ....  | 1                                    |
| JUSTIFICACIÓN. ....   | 8                                    |
| HIPÓTESIS. ....   | 9                                    |
| OBJETIVOS. ....   | 9                                    |
| SUJETOS Y MÉTODOS. ....                                     | 10                                   |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....                                  | 12                                   |
| ÉTICA.....  | 13                                   |
| RESULTADOS. ....  | 14                                   |
| DISCUSIÓN. ....   | 17                                   |
| LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN. .... | 19                                   |
| CONCLUSIONES.....   | 20                                   |
| BIBLIOGRAFÍA. ....  | 21                                   |
| ANEXOS. ....  | <b>¡Error! Marcador no definido.</b> |

## ÍNDICE DE TABLAS

|  |    |
|--|----|
| Tabla 1 Características basales de la muestra.....               | 14 |
| Tabla 2 Efectos de paratiroidectomía en metabolismo mineral..... | 15 |
| Tabla 3 Efectos de paratiroidectomía en perfil de anemia.....    | 15 |

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

|  |    |
|--|----|
| Grafica 1 Análisis de regresión lineal predictivo..... | 16 |
|--|----|

## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

**ERC:** enfermedad renal crónica.

**PTH:** hormona paratiroidea.

**EPO:** eritropoyetina.

**FGF23:** factor de crecimiento fibroblástico 23.

**TFG:** tasa de filtrado glomerular.

**HD:** hemodiálisis.

**DP:** diálisis peritoneal.

**TRR:** terapia de reemplazo renal.



## **ANTECEDENTES.**

La hormona paratiroidea es sintetizada por las células principales de la glándula paratiroides. Inicialmente se traduce como un péptido de 115 aminoácidos llamado hormona preparatiroidea (prepro-PTH). Este péptido de cadena sencilla se convierte secuencialmente en hormona paratiroidea (pro-PTH) mediante la escisión de los 25 residuos amino terminales (-6 a -31) a medida que el péptido se mueve a través del complejo de Golgi. La principal molécula de PTH biológicamente activa [PTH (1-84)] se forma mediante la escisión de los seis aminoácidos de la prosequencia. La PTH madura (1-84) junto con la cromogranina A reside dentro de los gránulos secretores centrales densos hasta que se descargan en la circulación

### Regulación fisiológica de hormona paratiroidea

Es regulada por los cambios de calcio extracelular por retroalimentación negativa mediada por el receptor sensible a calcio (CaSR) en las células paratiroides. Esto es, las reducciones de calcio ionizado en suero estimulan la secreción de PTH, mientras que los aumentos de calcio suprimen la liberación de PTH y promueven la secreción de calcitonina. Con la hipocalcemia persistente, se activan mecanismos compensatorios la PTH induce la activación de la  $1\alpha$ -hidroxilasa renal, lo que aumenta la síntesis y la liberación de la forma biológicamente activa de la vitamina D, que estimula directamente la absorción intestinal de calcio. La liberación de calcio desde el hueso al líquido extracelular también se mejora. La hipocalcemia prolongada y severa activa las unidades de remodelación ósea, que, a expensas de la integridad esquelética, restaura los niveles circulantes de calcio. La hipocalcemia persistente acompañada de hiperfosfatemia o deficiencia de vitamina D promueve la hiperplasia paratiroidea, mejorando así la capacidad de las glándulas paratiroides para sintetizar y secretar PTH, normalizando así el calcio. Cuando aumenta el calcio sérico, se inhibe la secreción de PTH y disminuye la absorción renal de calcio. Sin embargo, la secreción de PTH no se suprime por completo, incluso a altas concentraciones de calcio en suero. Por lo tanto, hay un componente basal no suprimible de secreción. Concomitantemente, la reducción de la PTH circulante

promueve la conservación del fosfato renal, y tanto la disminución de la PTH como el aumento del fosfato reducen la producción de  $1,25(OH)_2$  vitamina D, reduciendo así la absorción intestinal de calcio. Finalmente, se suprime la remodelación ósea. Este sistema de retroalimentación negativa asegura la regulación fisiológica integrada y las respuestas apropiadas a las excursiones positivas o negativas de calcio sérico.

Otro mecanismo es por el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), las glándulas paratiroides expresan los receptores FGFR1 y 3 y Klotho, así mismo fósforo y vitamina D. FGF23 disminuye la secreción de PTH y el ARNm de PTH. La acción inhibitoria de FGF23 sobre la secreción de PTH involucra vías dependientes de Klotho e independientes de Klotho. La inhibición dependiente de Klotho está mediada por un mecanismo canónico que involucra MAPK / ERK, mientras que la regulación de la secreción de PTH por FGF23 independiente de Klotho actúa a través de la señalización de calcineurina-NFAT.

### Acciones fisiológicas de PTH

- Homeostasis de calcio, fósforo y magnesio. El transporte de fosfato ocurre en gran medida en los túbulos proximales, donde su absorción se realiza a través de una vía celular. La absorción de calcio ocurre tanto en los segmentos de nefronas proximales como distales. Sin embargo, solo el transporte distal de calcio está bajo regulación hormonal y farmacológica. Además, la absorción proximal de calcio, que es el sitio de la mayor parte de su recuperación, ocurre principalmente a través de los espacios intercelulares laterales que forman la vía paracelular. La PTH aumenta la absorción renal de calcio al tiempo que deprime la del fosfato.
- Balance ácido base. Efectos inhibitorios sobre la proporción de absorción de sodio en el túbulo proximal que está mediada por el intercambio de Na / H, que puede ser de hasta un 60%. La PTH inhibe directamente el intercambio de Na / H hasta en un 50%. Además, debe recordarse que el NPT2A, que es inhibido por la PTH, media la absorción de fosfato del túbulo proximal. Por lo

tanto, la PTH suprime la absorción proximal de sodio mediada tanto por el intercambio de Na / H como por el cotransporte de Na-P.

- Metabolismo intermedio. Gluconeogénesis y amoniagénesis.
- Regulación de vitamina D. activa CYP27B1 que promueve la síntesis de 1,25 hidroxivitamina D y descompone el CYP24A1 responsable del catabolismo de 1,25 hidroxivitamina D.<sup>3</sup>

### Hormona paratiroidea y enfermedad renal crónica

Los niveles de hormona paratiroidea (PTH) comienzan a aumentar con la progresión de la ERC cuando la TFGe desciende a aproximadamente 45 ml / min por 1,73 m<sup>2</sup>. La PTH elevada se considera tanto una consecuencia como un perpetuador del trastorno mineral óseo, y se ha relacionado con la osteodistrofia de la ERC, donde un recambio óseo elevado da como resultado un mayor riesgo de fracturas, hiperfosfatemia, calcificación vascular y tisular, anemia que no responde a la terapia con eritropoyetina, peor relacionado con la salud calidad de vida y aumento de la mortalidad. Las metas de PTH en pacientes con ERC según las guías Japonesas es 60-240 pg/ml; según KDIGO 2 a 9 veces el rango normal superior (130-600 pg/ml).<sup>4</sup>

### Patogénesis

FGF-23 se une y activa FGFR1, que es funcional solo si se coexpresa con la proteína transmembrana Klotho, como un complejo receptor de Klotho-FGF. En el túbulo proximal, FGF-23 disminuye la reabsorción de fosfato al reducir la expresión de cotransportadores de fosfato de sodio tipo II (NaPi-2a y NaPi-2c). Por lo tanto, los aumentos tanto de FGF-23 en suero como de PTH en pacientes con enfermedad renal crónica disminuyen la reabsorción tubular proximal de fosfato y mantienen la normofosfatemia en la mayoría de los pacientes hasta que la TFG cae por debajo de 20 ml / min. La combinación de concentración elevada de fosfato extracelular, disminución de la concentración de calcio ionizado extracelular y reducción notable

del calcitriol sérico conduce a un aumento de la síntesis y liberación de PTH. Al mismo tiempo, la expresión elevada de FGF-23 regula negativamente la 25 (OH) - 1-hidroxilasa renal residual, lo que exacerba la deficiencia efectiva de calcitriol. Incluso en las primeras etapas del desarrollo del hiperparatiroidismo, estos cambios se ven agravados por la subexpresión variable del receptor de detección de calcio (CaSR) y el receptor de vitamina D (VDR), lo que hace que las células paratiroides no puedan responder adecuadamente al calcio y / o calcitriol ambiental.<sup>5</sup>

El hiperparatiroidismo secundario se presenta inicialmente con proliferación de células paratiroides policlonales (es decir, hiperplasia difusa), para lo cual los agentes activos de vitamina D, los calcimiméticos y los tratamientos para reducir el fósforo son efectivos para reducir las concentraciones de PTH. Sin embargo, si no se maneja adecuadamente, las glándulas paratiroides desarrollan una expansión monoclonal progresiva de tejido similar a adenomatoso (es decir, hiperplasia nodular) y se vuelven resistentes a las terapias médicas debido a la expresión reducida de la vitamina D y los receptores de detección de calcio.<sup>6</sup>

#### Consecuencias de PTH elevada

- Osteodistrofia renal: disminución de expresión del receptor de PTH de los osteoblastos y acumulación de osteoprotegerina ocasionando remodelado óseo anormal y mayor riesgo de fracturas.
- Calcificación vascular y de tejidos: arteriopatía urémica calcificante y mayor riesgo de eventos cardiovasculares.
- Anemia resistente a tratamiento: incapacidad de lograr objetivo de hemoglobina con adecuadas reservas de hierro y dosis de EPO de 450 U/kg/sem IV o 300 U/kg/sem SC por 4 a 6 meses. Mecanismos: toxicidad directa de PTH a progenitores eritroides, aumento de hemólisis y fibrosis de médula ósea.<sup>7,8,9</sup>

#### Toxicidad de PTH en la médula ósea

Los posibles mecanismos incluyen un efecto directo de la PTH sobre la síntesis de EPO endógena, sobre los progenitores eritroides de la médula ósea y sobre la supervivencia de los glóbulos rojos (hemólisis acelerada). También se ha propuesto un efecto indirecto a través de la inducción de fibrosis de la médula ósea.

Fibrosis de médula ósea: la teoría clásica era que el exceso de secreción de PTH conduce a la fibrosis de la médula ósea y la consiguiente interferencia con la eritropoyesis. Esta posibilidad fue planteada por primera vez por Rao et al., Quienes demostraron que los pacientes con una respuesta pobre a la EPO tenían porcentajes más altos de superficies óseas osteoclásticas y erosionadas y un mayor grado de fibrosis medular en asociación con niveles más altos de PTH en comparación con aquellos con una buena respuesta. Este hallazgo indica que la gravedad del hiperparatiroidismo y la extensión de la fibrosis de la médula ósea aumentan la dosis de EPO necesaria para lograr una respuesta de hematocrito adecuada.

Inhibición de síntesis de EPO: los niveles altos de PTH suprimen la síntesis de EPO endógena y, por tanto, contribuyen a la anemia renal, aunque los mecanismos moleculares a través de los cuales la PTH regula negativamente la síntesis de EPO se desconocen en su mayoría.

Acortamiento de la vida de los eritrocitos: el efecto de la PTH sobre la fragilidad osmótica de los eritrocitos fue examinado por Bogin et al. Demostraron que la PTH aumenta la fragilidad osmótica de los glóbulos rojos mediante una mayor entrada de calcio en los glóbulos rojos. Un estudio posterior de Akmal et al. mostró además que la supervivencia de los glóbulos rojos marcados con  $^{51}\text{Cr}$  se acortó en 5/6 perros nefrectomizados, pero la supervivencia reducida de los glóbulos rojos se atenuó y normalizó en los perros urémicos con paratiroidectomía. Estos datos sugieren que la PTH se encuentra entre los factores responsables de la reducción de la supervivencia de los glóbulos rojos en la insuficiencia renal.

Niveles elevados de FGF23: Coe y col. han demostrado que FGF23 regula negativamente la eritropoyesis mediante la supresión de la producción de EPO y la expresión del receptor de EPO. Además, un estudio experimental reciente de Singh ha demostrado que el FGF23 se dirige directamente a los hepatocitos para promover la inflamación. Debido a que la inflamación crónica es una causa común de anemia, la inflamación inducida por FGF23 también puede contribuir a la anemia renal y la hiporrespuesta a la EPO. <sup>12,13,14,15</sup>

Una respuesta inadecuada a la terapia con EPO se define como la imposibilidad de alcanzar o mantener una concentración de hemoglobina objetivo dentro de las 4 a 6 semanas de tratamiento, en presencia de reservas adecuadas de hierro, cuando se administra una dosis de 300 unidades / kg por semana por vía subcutánea. Además cuando un paciente requiere 15000 unidades / semana o más (considerando un paciente de 70 kg de peso corporal, significa 214 unidades / kg por semana), los costos del tratamiento también aumentan sustancialmente. Por tanto, en estos casos, la identificación del mecanismo de dicha resistencia a la EPO representa una prioridad. <sup>18</sup>

### Tratamiento

Análogos de vitamina D: suprimen PTH al aumentar la absorción intestinal de calcio y disminuyen síntesis de PTH en paratiroides. Uso indicado en pacientes con hiperparatiroidismo normocalcémico.

Calcimiméticos: moduladores alostéricos positivos del receptor sensible a calcio, que inducen un cambio conformacional que aumenta la sensibilidad de las glándulas paratiroides al calcio circulante. Riesgo de hipocalcemia y efectos secundarios gastrointestinales.

Quelantes de fosforo cálcicos: control de hiperfosfatemia formando complejos de fosfato insolubles en el intestino. Riesgo de hipercalcemia y calcificación vascular, efectos adversos gastrointestinales, acidosis metabólica.

### Paratiroidectomía:

#### Indicaciones:

- PTH elevada persistentemente > 6 meses a pesar de manejo con análogos de vitamina D y calcimiméticos
- Hiperfosfatemia e hipercalcemia refractarias, alto riesgo de calcifilaxis, anemia con hiporrespuesta a eritropoyetina
- Síntomas: dolor óseo, debilidad muscular, prurito refractario
- PTH > 800 pg/ml

Debe hacerse ultrasonido de paratiroides y/o imagen nuclear con tecnecio sestamibi. Paratiroides > 1 cm de diámetro o > 500 mm<sup>3</sup> de volumen sugieren hiperplasia nodular.

Existen 2 tipos de cirugía de paratiroides, resección total con autotrasplante o subtotal, la cual se decide dependiendo de la experiencia del centro y cirujano.

El síndrome de hueso hambriento es una complicación postquirúrgica, corresponde a disminución de calcio < 8.4 mg/dl y/o hipocalcemia por > 4 días post paratiroidectomía secundario a absorción de minerales por osteoblastos tras caída de PTH, pico máximo en 3 semanas. Factores de riesgo: < 45 años, mayor peso corporal, mayor fosfatasa alcalina prequirúrgica, menor nivel de calcio sérico prequirúrgico y calcio postquirúrgico más bajo.<sup>10,11</sup>



## **JUSTIFICACIÓN.**

En nuestro centro no existen datos epidemiológicos de sujetos con enfermedad renal crónica sometidos a paratiroidectomía.

El manejo con paratiroidectomía en hiperparatiroidismo severo es una opción en el caso de anemia refractaria ya que en nuestro medio no se cuentan con recursos para el manejo médico del hiperparatiroidismo secundario por su alto costo, así mismo se disminuye el gasto al disminuir la dosis de estimulantes de eritropoyesis tras mejorar su biodisponibilidad y aumentar la hemoglobina posterior a la paratiroidectomía.

Disminuir la morbimortalidad cardiovascular, ya que el hiperparatiroidismo y la anemia son las complicaciones más prevalentes en sujetos con enfermedad renal crónica.

## **HIPÓTESIS.**

La paratiroidectomía en hiperparatiroidismo secundario severo y/o refractario o terciario mejora los niveles de hemoglobina.

## **OBJETIVOS.**

- Objetivo general  
Evaluar la asociación entre la paratiroidectomía con niveles de hemoglobina en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo.
- Objetivos específicos
  - Identificar sujetos con enfermedad renal crónica con hiperparatiroidismo secundario severo y/o refractario y terciario
  - Identificar sujetos sometidos a paratiroidectomía
  - Recolectar niveles de hemoglobina prequirúrgicos
  - Recolectar niveles de hemoglobina postquirúrgicos (6 meses después)
- Objetivos secundarios
  - Recolectar dosis de estimulantes de eritropoyesis prequirúrgicos
  - Recolectar dosis de estimulantes de eritropoyesis postquirúrgicos (6 meses después)

## SUJETOS Y MÉTODOS.

Lugar de realización: Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto

Universo de estudio: sujetos con enfermedad renal crónica sometidos a paratiroidectomía de enero de 2014 a enero de 2020.

### Criterios de selección:

- Inclusión
  - Sujetos mayores de 18 años.
  - Sujetos con enfermedad renal crónica estadio 5 en terapia de reemplazo renal.
  - Sujetos con hiperparatiroidismo secundario severo y/o refractario y terciario sometidos a paratiroidectomía.
  - Sujetos con estimulantes de eritropoyesis y/o hierro mínimo 3 meses antes de la paratiroidectomía.
- Exclusión
  - Historia de sangrado o transfusión sanguínea 3 meses previos a procedimiento quirúrgico.
  - Historia de cáncer.
  - Historia de infecciones severas 3 meses previos a procedimiento quirúrgico.
- Eliminación
  - Expedientes con datos incompletos.

### VARIABLES EN EL ESTUDIO

- Variables dependientes

#### **Hemoglobina**

*Definición operacional:* elemento sanguíneo medido por cianometahemoglobina en sangre capilar.

*Valores posibles:* 1-20.



*Tipo de variable:* continua.

*Unidades:* g/dL.

- Variables independientes

### **Paratiroidectomía**

*Definición operacional:* resección quirúrgica de glándulas paratiroides.

*Valores posibles:* si o no.

*Tipo de variable:* categórica.

*Unidades:* no aplica.

- Variables confusoras

No aplica

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

De acuerdo con la fórmula para el cálculo de tamaño de muestra de un estudio transversal para variables cuantitativas corresponde a 32.74.

$$\text{Sample size} = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 SD^2}{d^2}$$

$Z_{1-\alpha/2}$ : variable normal estándar (1.96)

SD: desviación estándar de la variable a explorar, en este caso hemoglobina, de acuerdo con un estudio similar se tomará 1.46 g/dL

d: porcentaje de error tipo 1 (5%)

En nuestro centro el uso de paratiroidectomía fue adquiriendo importancia como uno de los pilares para el tratamiento de hiperparatiroidismo refractario en los últimos 6 años ya que no se contaba con personal entrenado para realizar dicho procedimiento por lo que se tomará como el universo de la muestra todas las paratiroidectomías en dicho periodo de tiempo.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS statistics 25, se obtuvieron las medias y medianas y rangos intercuartílicos para variables continuas y frecuencias y porcentaje para las categóricas. Se realizó comparación entre los valores prequirúrgicos y postquirúrgicos mediante la prueba Wilcoxon. Se consideraron valores de p menores a 0.05 como estadísticamente significativos.

## ÉTICA.



HOSPITAL CENTRAL  
"DR. IGNACIO  
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P., a 25 de noviembre de 2020

**Dr. Jaime Antonio Borjas García**  
Investigador principal  
PRESENTE.

Estimado Investigador:

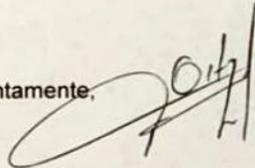
Por este conducto se le comunica que el protocolo de investigación titulado: "**Impacto de la paratiroidectomía en la anemia refractaria en el hiperparatiroidismo relacionado a enfermedad renal crónica**", fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución, con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427. El dictamen para este protocolo fue el siguiente:

### APROBADO

El Comité de Ética en Investigación autoriza la vigencia de ejecución de este protocolo por 365 días naturales a partir de la fecha de emisión de este oficio de dictamen.

El investigador principal deberá comunicar a este Comité la fecha de inicio y término del proyecto, y presentar el informe final correspondiente. Asimismo, el Comité de Ética e Investigación podrá solicitar información al investigador principal referente al avance del protocolo en el momento que considere pertinente.

Atentamente,



**Dr. Juan José Ortiz Zamudio**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación  
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

c.c.p. Archivo, Subdirección de Educación e Investigación, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

## RESULTADOS.

Se incluyeron a 28 pacientes, 67.8% hombres y 32.2% mujeres; la edad media fue 35.8 (11.75) años. La etiología más frecuente de la ERC fue no determinada en 60.7%, el resto 17.9% por glomerulopatías, 14.3% por diabetes y 7.1% por motivos urológicos. Con relación a la terapia de reemplazo renal (TRR), el 92.9% se encontraban en HD, 7.1% en DP; con una media de tiempo en fase sustitutiva de 7 (6) años. Fueron sometidos a paratiroidectomía subtotal 92.8% y 7.2% a total con autotrasplante; con reporte histopatológico de adenoma e hiperplasia en 67.9% y 32.1%, respectivamente (tabla 1). Ninguno presentó calcifilaxis y solo 1 cursó con fractura femoral izquierda. No se realizó densitometría ósea durante el periodo de seguimiento. El 100% permanecieron con vida hasta el 2° año posterior al procedimiento; y el 53.5% fueron trasplantados. Ninguno presentó diagnóstico de cardiopatía isquémica antes y durante el periodo estudiado.

**Tabla 1. Características basales de la muestra**

|                           |              |
|---------------------------|--------------|
| Hombres                   | 19 (67.8%)   |
| Edad (años)               | 35.8 (11.75) |
| Tipo de TRR               |              |
| -HD                       | 26 (92.9%)   |
| -DP                       | 2 (7.1%)     |
| Tiempo en TRR (años)      | 7 (6)        |
| Causa de ERC              |              |
| -No determinada           | 17 (60.7%)   |
| -Glomerulopatías          | 5 (17.9%)    |
| -Nefropatía diabética     | 4 (14.3%)    |
| -Uropatía obstructiva     | 2 (7.1%)     |
| Técnica quirúrgica        |              |
| -Subtotal                 | 26 (92.8%)   |
| -Total con autotrasplante | 2 (7.2%)     |
| Histopatología            |              |
| -Adenoma                  | 19 (67.9%)   |
| -Hiperplasia difusa       | 9 (32.1%)    |
| Sobrevida a 2 años        | 28 (100%)    |

Con referencia a los factores asociados al metabolismo mineral, se muestran los parámetros bioquímicos antes del evento quirúrgico y a los 3 meses, demostrando el descenso a metas de acuerdo con las recomendaciones de KDIGO (tabla 2).

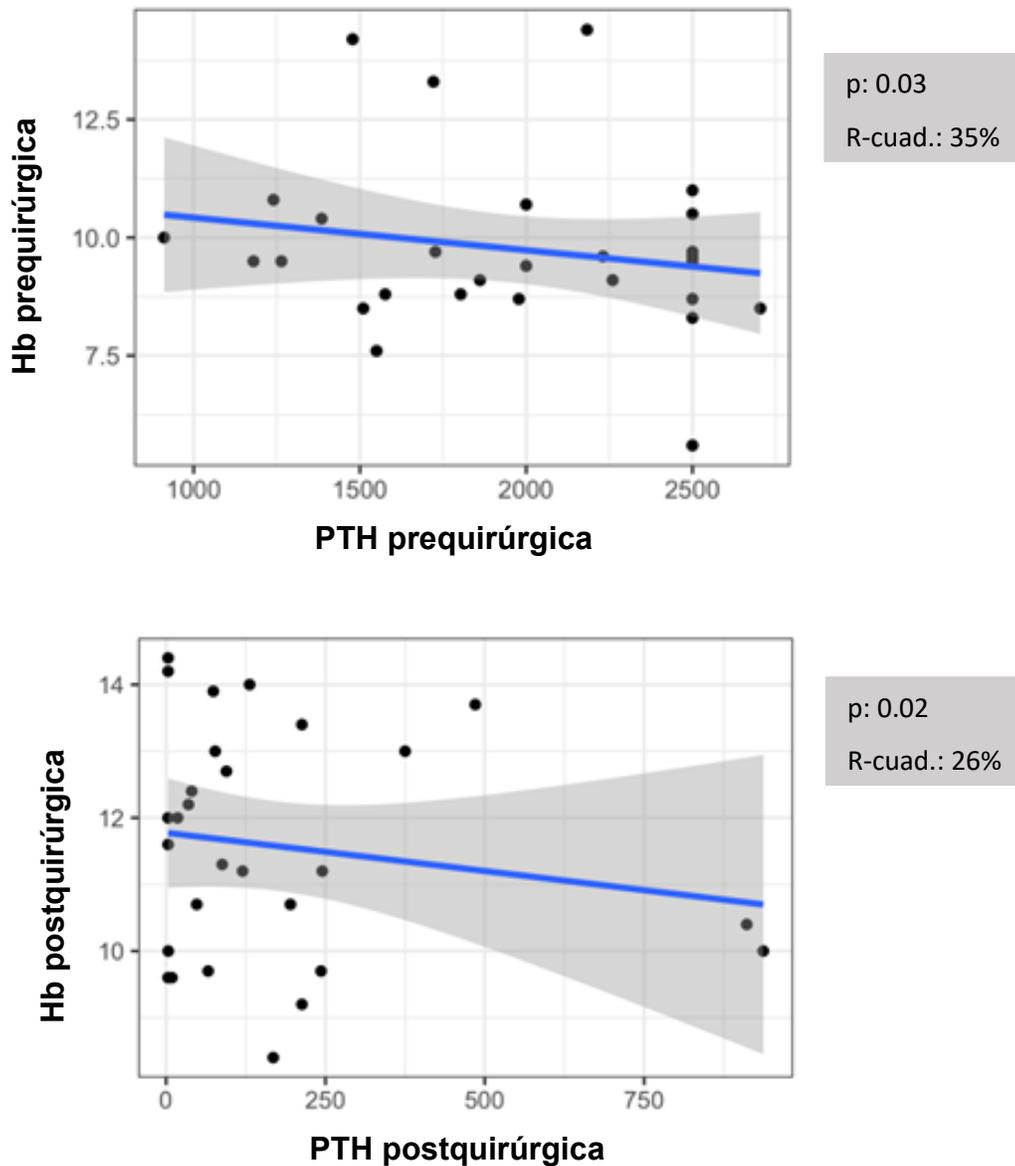
| <b>Tabla 2. Efecto de paratiroidectomía en metabolismo mineral.</b> |               |                                     |          |
|---|---------------|-------------------------------------|----------|
|   | <b>Prueba</b> | <b>Mediana (Rango intercuartil)</b> | <b>p</b> |
| PTH   | Preqx         | 1989 (980)                          | < 0.0001 |
|   | Postqx        | 82.5 (201.75)                       |          |
| Ca  | Preqx         | 9.25 (1.3)                          | < 0.0001 |
|   | Postqx        | 8.2 (1)                             |          |
| P   | Preqx         | 6.35 (3.05)                         | < 0.0001 |
|   | Postqx        | 3.3 (1.75)                          |          |
| FA  | Preqx         | 585 (604.75)                        | < 0.0001 |
|   | Postqx        | 173.5 (244.25)                      |          |

Respecto al perfil de anemia los niveles de hemoglobina mostraron una elevación a los 6 meses ( $9.5 \pm 1.75$  a  $11.45 \pm 3$  g / dL,  $p < 0.0001$ ). El requerimiento de dosificación de EPO mostró una disminución de  $10000 \pm 4000$  a  $8000 \pm 4000$  unidades / semana ( $p < 0,0001$ ). Así mismo hubo aumento del porcentaje de saturación de hierro de  $32.33 \pm 14.91$  a  $36.5 \pm 14.51$ ,  $p < 0.014$ , sin embargo no hubo cambios estadísticamente significativos de la ferritina (tabla 3).

| <b>Tabla 3. Efecto de la paratiroidectomía en perfil de anemia.</b> |               |                                     |          |
|---|---------------|-------------------------------------|----------|
|   | <b>Prueba</b> | <b>Mediana (Rango intercuartil)</b> | <b>p</b> |
| Hb  | Preqx         | 9.5 (1.75)                          | < 0.0001 |
|   | Postqx        | 11.45 (3)                           |          |
| Ferritina   | Preqx         | 1134.1 (1531.43)                    | 0.412    |
|   | Postqx        | 1108.29 (1430.28)                   |          |
| Hierro  | Preqx         | 62.95 (42.49)                       | < 0.016  |
|   | Postqx        | 72.85 (33.92)                       |          |
| % sat Fe  | Preqx         | 32.33 (14.91)                       | < 0.014  |
|   | Postqx        | 36.5 (14.51)                        |          |
| Dosis EPO   | Preqx         | 10000 (4000)                        | < 0.0001 |
|   | Postqx        | 8000 (4000)                         |          |

En las gráficas de regresión lineal observamos la predicción de hemoglobina dependiente de hormona paratiroidea, obteniendo niveles de hemoglobina postquirúrgicos por encima de 10 g/dL en su mayoría (p 0.02) (gráfico 1).

**Gráfico 1. Análisis de regresión lineal predictivo.**



## DISCUSIÓN.

Nuestro estudio demostró aumento en los niveles de hemoglobina y una disminución en los requerimientos de EPO a los 6 meses después de la paratiroidectomía estadísticamente significativos. Así mismo hubo mejoría en el hierro y porcentaje de saturación de hierro con resultados estadísticamente significativos lo cual no se ha visto en estudios previos.

Para excluir la interferencia de la deficiencia de hierro, infecciones y la diálisis insuficiente hacia los resultados, se corrigió la deficiencia de hierro, se excluyeron sujetos con infecciones severas y se corrigieron las leves y, aunque idealmente debimos tener un parámetro de adecuación de diálisis, no hubo ajustes en la prescripción de la diálisis antes y después al procedimiento. El único parámetro de inflamación en nuestro estudio es la ferritina la cual no tuvo cambios sin embargo se desconoce si es por la inflamación per se o por repleción de hierro.

El efecto de los aumentos en los niveles séricos de hormona paratiroidea sobre la anemia y la potencia de la eritropoyetina sigue sin estar claro. La evidencia acumulada apoya el papel causal de la hormona paratiroidea en la anemia y enfermedad renal y proporciona una justificación adicional para controlar la secreción de PTH.

Es probable que la reacción fisiológica a la paratiroidectomía en esta población sea multifactorial, pero la evidencia sugiere una disminución de la fragilidad eritrocitaria, aumento en la biodisponibilidad de la EPO endógena y posiblemente también una mejor sensibilidad a la forma exógena. <sup>12, 13, 14</sup>

La paratiroidectomía es un procedimiento ampliamente realizado que ha demostrado ser eficaz para el hiperparatiroidismo relacionado a enfermedad renal crónica con un riesgo bajo de complicaciones.

Actualmente, la mayoría de los pacientes no son remitidos para una evaluación quirúrgica para controlar su hiperparatiroidismo hasta que se hayan agotado las terapias médicas o los síntomas debilitantes de la enfermedad se vuelvan intolerables; a medida que avanza el proceso de hiperparatiroidismo, se puede



Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Facultad de Medicina  
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en

postular que la degradación de los huesos y de la médula ósea causada por la PTH persistentemente alta puede tener efectos irreversibles. 2



## **LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.**

El tamaño de la muestra es pequeño ya que en nuestro centro el uso de paratiroidectomía fue adquiriendo importancia como uno de los pilares para el tratamiento de hiperparatiroidismo refractario en los últimos 6 años.

Existen actualmente estudios en donde observan el efecto de los calcimiméticos en la anemia refractaria e hiperparatiroidismo, por lo que sería útil compararlo con paratiroidectomía y valorar el impacto de cada uno.



## **CONCLUSIONES.**

La anemia relacionada a enfermedad renal crónica es multifactorial, sin embargo, la paratiroidectomía ofrece una alternativa en pacientes con hiperparatiroidismo y anemia refractaria, obteniendo una mayor respuesta a la eritropoyetina, la consecuente reducción de la dosis y ofreciendo niveles óptimos de hemoglobina según los objetivos.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Cunningham, J., Locatelli, F., Rodriguez, M. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011; 6(4), 913–921.
2. Ling Lau, W., Obi, Y., Kalantar-Zadeh, K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018; 13: 952–961.
3. Jean-Pierre Vilardaga, Peter A. Friedman. Molecular biology of parathyroid hormone en *Textbook of Nephro-Endocrinology*. Segunda edición. 2018.
4. Trunzo, J. A., McHenry, C. R., Schulak, J. A., & Wilhelm, S. M. Effect of parathyroidectomy on anemia and erythropoietin dosing in end-stage renal disease patients with hyperparathyroidism. *Surgery*. 2008; 144(6), 915–919.
5. Chen, C., Wu, H., Zhong, L., Wang, X., Xing, Z., Gao, B. Impacts of parathyroidectomy on renal anemia and nutritional status of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(6):9830-9838.
6. Gaweda AE, Goldsmith LJ, Brier ME and Aronoff GR. Iron, inflammation, dialysis adequacy, nutritional status, and hyperparathyroidism modify erythropoietic response. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010; 5: 576-581.
7. Hara, T., Mukai, H., Nakashima, T., Sagara, R., Furusho, M., Miura, S., et al. Factors Contributing to Erythropoietin Hyporesponsiveness in Patients on



Long-Term Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis: A Cross-Sectional Study. *Nephron Extra*. 2015; 5(3), 79–86.

8. Alves, M. T., Vilaça, S. S., Carvalho, M. das G., Fernandes, A. P., Dusse, L. et al. Resistance of dialyzed patients to erythropoietin. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2015; 37(3), 190–197.
9. Apetrii, M., Goldsmith, D., Nistor, I., Siriopol, D., Voroneanu, L., Scripcariu, D., et al. Impact of surgical parathyroidectomy on chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) – A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2017; 12(11), e0187025.
10. Kestenbaum, B., Andress, D. L., Schwartz, S. M., Gillen, D. L., Seliger, S. L., Jadav, P. R., et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney International*. 2004; 66(5), 2010–2016.
11. Komaba, H., Taniguchi, M., Wada, A., Iseki, K., Tsubakihara, Y., & Fukagawa, M. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney International*. 2015; 88(2), 350–359.
12. Brancaccio D, Cozzolino M, Gallieni M. Hyperparathyroidism and anemia in uremic subjects: a combined therapeutic approach. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15 (Suppl 1):S21–4.
13. Singh S, Grabner A, Yanucil C et al. Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease. *Kidney International*. 2016;90:985–96.

14. Mehta R, Cai X, Hodakowski A, Lee J, Leonard M, Ricardo A, et al. Fibroblast growth factor 23 and anemia in the chronic renal insufficiency cohort study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017; 12: 1795–1803.
15. Tanaka, M., Komaba, H., Fukagawa, M. Emerging Association Between Parathyroid Hormone and Anemia in Hemodialysis Patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2018. 22(3), 242–245.
16. Kalantar-Zadeh K, Lee GH, Miller JE, et al. Predictors of hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;53:823–34
17. Coe LM, Madathil SV, Casu C, Lanske B, Rivella S, Sitara D. FGF-23 is a negative regulator of prenatal and postnatal erythropoiesis. *J Biol Chem*. 2014;289:9795–810.
18. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;23:1631–4.
19. Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *New England Journal of Medicine*. 1993;328:171–5.
20. Urena P, Eckardt KU, Sarfati E et al. Serum erythropoietin and erythropoiesis in primary and secondary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy. *Nephron* 1991;59:384–93.
21. Washio M, Iseki K, Onayoma K et al. Elevation of serum erythropoietin after subtotal parathyroidectomy in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:121–4.



- 22.. Bogin E, Massry SG, Levi J, Djaldeti M, Bristol G, Smith J. Effect of parathyroid hormone on osmotic fragility of human erythrocytes. *J Clin Invest* 1982;69:1017–25.
  
23. Akmal M, Telfer N, Ansari AN, Massry SG. Erythrocyte survival in chronic renal failure. Role of secondary hyperparathyroidism. *J Clin Invest* 1985;76:1695–8.