



Artículo original

Hiperparatiroidismo terciario posterior a un año del injerto renal exitoso

Tertiary hyperparathyroidism a year after successful renal graft



José Joel Hurtado-Arias,* Ana Lilia Peralta-Amaro,* Catalina García-Ramírez[†]

* Departamento de Medicina Interna.

† Unidad de Trasplante Renal.

Hospital de Especialidades «Dr. Antonio Fraga Mouret» del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social. México.

RESUMEN

Objetivo: Describir la prevalencia del hiperparatiroidismo terciario posterior a un año del injerto renal exitoso en un centro de tercer nivel de atención. **Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo para valorar hiperparatiroidismo terciario de pacientes con injerto que cumplen los criterios de selección y cuentan con expediente clínico completo, durante un periodo de cinco años. Se tomó en cuenta la duración de diálisis, calcio, fósforo, paratohormona previo y posterior a un año del injerto renal exitoso. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS 20.0. **Resultados:** Se identificaron 512 pacientes trasplantados durante este periodo en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza; se eliminaron a 284 y de los 228 restantes, 153 pacientes (67.1%) presentaron hiperparatiroidismo terciario. **Conclusiones:** Se demostró hiperparatiroidismo terciario con mayor prevalencia que la descrita en otros estudios internacionales, se encontraron como factores de riesgo independientes asociados la duración dialítica mayor a 72 meses, PTH > 300 pretrasplante y relación Ca/P > 55 ($p < 0.001$).

Palabras clave: Hiperparatiroidismo terciario, injerto renal, supervivencia, duración de diálisis, indicador calcio/fósforo.

ABSTRACT

Objective: To describe the prevalence of tertiary hyperparathyroidism a year after successful kidney graft in a tertiary care center. **Material and methods:** Retrospective observational study to assess tertiary hyperparathyroidism after a year of transplantation in patients who meet the selection criteria and have a complete clinical record, over a period of five years. Taking into account the duration of dialysis, calcium, phosphorus, parathyroid hormone before and after renal graft. The statistical analysis was carried out with the statistical software SPSS 20.0. **Results:** 512 patients with renal transplant were identified during this period; 284 were eliminated and from the lasting 228 67.1% (153 patients) presented tertiary hyperparathyroidism. **Conclusions:** Tertiary hyperparathyroidism was demonstrated with a higher prevalence than described in other international studies, with associated independent risk factors; dialysis duration greater than 72 months, PTH > 300 pre-transplantation, and Ca/P ratio > 55 ($p < 0.001$).

Keywords: Tertiary hyperparathyroidism, kidney graft, graft survival, duration of dialysis, calcium/phosphorus relation.

www.medigraphic.org.mx



INTRODUCCIÓN

Se ha observado que en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) con tasa de filtrado glomerular inferior a 60 mL/minuto/1.73 m² se presentan alteraciones del metabolismo mineral-óseo, debido a la pérdida de masa y función renal, lo que ocasiona menor disponibilidad de la enzima 1- α -hidroxilasa, disminución de la 25-hidroxcolecalciferol/25(OH)D3, además de disminución de la excreción de fósforo y aumento del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FCF 23). Lo anterior provoca la disminución de la síntesis renal de calcitriol (1,25(OH)2D3) y consecuentemente la absorción intestinal de calcio e incremento de hormona paratiroides (PTH), lo que se denomina hiperparatiroidismo secundario.

Se clasifica como hiperparatiroidismo terciario al hiperparatiroidismo hipercalcémico, debido a la falta de supresión de producción de PTH por calcimiméticos en presencia de hiperplasia nodular paratiroides y

secreción autónoma de la hormona paratiroides, manteniendo concentraciones séricas de calcio mayores a 10.5 mg/dL a pesar del tratamiento. Tales padecimientos se hallan reportados en 30% de los pacientes que se encuentran en terapia dialítica.¹⁻⁴

El hiperparatiroidismo causa cambios metabólicos (dislipidemia, hiperinsulinemia e hiperuricemia), cardiovasculares (hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda, aterosclerosis coronaria, acortamiento del segmento QT y arritmias cardíacas), neuromusculares (debilidad muscular proximal, atrofia muscular), del sistema nervioso central (depresión, ansiedad, amnesia, deterioro cognitivo), digestivos (estreñimiento, anorexia, pancreatitis) óseos y articulares (condrocalcinosis, pseudogota, osteopenia/osteoporosis).

La Sociedad Española de Nefrología sugiere como objetivo de metas terapéuticas de control: calcio sérico entre 8.4 y 9.5 mg/dL, fósforo 2.5-4.5 mg/dL y PTH 35-300 pg/dL.¹

El hiperparatiroidismo secundario se encuentra entre 10 y 66% de los pacientes posterior al primer año del injerto renal exitoso, se considera un factor de riesgo independiente, responsable del fracaso del injerto renal a mediano plazo de origen no primario.^{5,6} Aunque no se cuenta con mucha información sobre este tema, se han descrito ensayos clínicos al respecto. La Universidad de Wisconsin, en Estados Unidos de América, realizó un estudio con 1,609 pacientes con ERC y trasplante renal entre enero de 2004 y junio de 2012; tras 24 meses de seguimiento se analizó la normalización de la PTH (< 75 pg/dL), de los cuales 488 (30.3%) se normalizaron durante el primer año, 427 (26.6%) entre los 12 y 24 meses y 694 (43.1%) persistieron con hiperparatiroidismo tras 24 meses. Al término del estudio se concluyó que en pacientes con normalización de la PTH dentro del primer año la supervivencia del injerto fue superior hasta por 7.3 años comparado con la resolución entre los 12 y 24 meses o con persistencia. Los factores de riesgo que demostraron intervenir dentro del primer año del injerto fueron la duración de la terapia dialítica previa al injerto (cualquier modalidad), previa al trasplante renal e injerto de donador vivo relacionado.⁷

En otro estudio retrospectivo del Hospital Nagoya Daini Red Cross, Japón, entre enero de 2001 y marzo de 2011 se analizaron 520 pacientes que presentaban hiperparatiroidismo terciario posterior a injerto renal, concluyendo que los factores de riesgo relacionados fueron: duración en meses de diálisis pretrasplante mayor a 72 meses, mayor dosis diaria pretrasplante de cinacalcet/complemento, concentraciones séricas de calcio y paratohormona previas y posteriores al injerto.⁸

Tabla 1: Análisis descriptivo general de los pacientes con ERC con injerto renal (N = 228).

Variables	n (%)
Edad, media ± DE	30.4 ± 9.8
Sexo	
Femenino	93 (40.8)
Masculino	135 (59.2)
Diálisis > 6 años	36 (15.8)
Comorbilidades	
Diabetes mellitus	118 (51.8)
Hipertensión arterial sistémica	41 (18.0)
GMN no específica	3 (1.3)
GMN focal y segmentaria	4 (1.8)
GMN relacionada con ANCA	1 (0.4)
Patología del embarazo	10 (4.4)
Hipoplasia renal	7 (3.1)
Lupus eritematoso sistémico	10 (4.4)
Litiasis renal	3 (1.3)
Poliquistosis renal	5 (2.2)
Nefropatía por reflujo	3 (1.3)
Otros	11 (4.8)
Tipo de donador	
Vivo	202 (88.6)
Cadáverico	26 (11.4)
Ca > 10.5 mg/dL pretrasplante	23 (10.1)
Ca/P > 55 pretrasplante	91 (39.9)
PTH > 300 pg/dL pretrasplante	158 (69.3)
Calcitriol > 1 g/24 h	21 (9.2)
Ca > 10.5 mg/dL postrasplante	35 (15.4)

ERC = enfermedad renal crónica; DE = desviación estándar; GMN = glomerulonefritis; ANCA = anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; Ca = calcio; P = fósforo; PTH = hormona paratiroides.

Tabla 2: Factores independientes asociados con hiperparatiroidismo terciario en pacientes con ERC e injerto renal posterior a un año del trasplante.

Variables	Con hiperparatiroidismo terciario	Sin hiperparatiroidismo terciario	OR (IC)	p*
Edad, media ± DE	30.3 ± 9.4	30.6 ± 10.6	–	0.848**
Sexo masculino				
Presente	92	43	–	0.686
Ausente	61	32	–	
Diálisis > 6 años				
Presente	26	10	–	0.476
Ausente	127	65	–	
DM				
Presente	78	40	–	0.738
Ausente	75	35	–	
HAS				
Presente	27	14	–	0.851
Ausente	126	61	–	
Patología del embarazo				
Presente	8	2	–	0.304***
Ausente	145	73	–	
LES				
Presente	7	3	–	0.572***
Ausente	146	72	–	
Tipo de donador				
Vivo	131	71	0.335 (0.111-0.929)	0.031***
Cadáverico	22	4	–	
Ca >10.5 mg/dL pretrasplante				
Presente	15	8	–	0.839
Ausente	138	67	–	
Ca/P > 55 pretrasplante				
Presente	67	24	–	0.088
Ausente	86	51	–	
PTH > 300 pg/dL pretrasplante				
Presente	122	36	4.263 (2.339-7.772)	< 0.001
Ausente	31	39	–	
Calcitriol > 1 g/24 h				
Presente	16	5	–	0.251***
Ausente	137	70	–	
Ca > 10.5 mg/dL postrasplante				
Presente	25	10	–	0.554
Ausente	128	65	–	

ERC = enfermedad renal crónica; DE = desviación estándar; DM = diabetes mellitus; HAS = hipertensión arterial sistémica; LES = lupus eritematoso sistémico; Ca = calcio; P = fósforo; PTH = hormona paratiroidea.

* Prueba de χ^2 . ** Prueba t de Student para muestras independientes. *** Prueba exacta de Fisher.

En Japón, en el *Kakogawa East City Hospital* se realizó un ensayo clínico con 86 pacientes con trasplante realizado entre 2008 y 2014, de los cuales nueve (10.4%) persistieron con hiperparatiroidismo ($PTH > 65 \text{ pg/dL}$) e hipercalcemia ($> 10.5 \text{ mg/dL}$) tras un año del injerto renal exitoso, requiriendo paratiroidectomía o reinicio de calcimiméticos. Se concluyó que la duración de la terapia dialítica por más de 72 meses, mayores dosis diarias de calcimiméticos pretrasplante y aumento del producto calcio/fósforo (Ca/P) mayor a

55 mg/dL fueron factores de riesgo independientes relacionados con la disminución de la supervivencia del injerto renal; además, sugirieron realizar paratiroidectomía previa al trasplante renal en pacientes con estos tres factores de riesgo ($p = 0.032$).⁹

MATERIAL Y MÉTODOS

Con el antecedente de hiperparatiroidismo terciario en hasta 40% de los pacientes con injerto renal en los es-

tudios descritos, y ante la necesidad de continuar con la mejora e innovación en los procesos de calidad y cuidados de los pacientes con injerto renal, se realizó un estudio observacional retrospectivo aprobado por el comité de ética del Hospital de Especialidades «Dr. Antonio Fraga Mouret» del Centro Médico Nacional la Raza, en el que se analizaron los expedientes clínicos de pacientes con trasplante renal realizado por la Unidad de Trasplante Renal del mismo hospital entre enero de 2013 y diciembre de 2017. Los criterios de inclusión tomados en cuenta fueron derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, hombres y mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico de enfermedad renal crónica estadio V de cualquier causa, diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario previo al trasplante y con seguimiento de por lo menos un año posterior al trasplante renal. Se excluyeron a pacientes con rechazo primario de injerto renal, retransplante renal e hiperparatiroidismo primario.

Los registros capturados en la base de datos de Excel se importaron y analizaron en el software estadístico SPSS versión 20.0. La variable dependiente se describió en frecuencias y porcentajes. Las variables independientes se agruparon en aquellas de estudio, demográficas y de confusión (variables de estudio). Aquellas variables categóricas se reportaron en modo de frecuencias y porcentajes; las variables continuas en medias y desviación estándar. Para el análisis univariado, en donde se evaluó la asociación entre las variables de estudio y la variable dependiente (hiperparatiroidismo terciario) se utilizó la prueba de χ^2 y prueba exacta de Fisher cuando se encontró indicado. Por otro lado, para el análisis multivariado en el que se identificaron aquellas variables independientes asociadas con hiperparatiroidismo terciario se llevó a cabo una regresión logística binaria. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa con $p < 0.05$, IC al 95%, con riesgos reportados en OR.

RESULTADOS

Se identificaron 512 pacientes postoperatorios de trasplante renal en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades «Dr. Antonio Fraga Mouret», Centro Médico Nacional La Raza, durante enero de 2013 a diciembre de 2017, de los cuales se eliminaron 111 pacientes por la falta de datos demográficos y 173 por carecer de una determinación de la PTH posterior al año del trasplante. Se incluyeron 228 pacientes con ERC que contaron con trasplante renal y con seguimiento clínico y bioquímico estrecho du-

rante el primer año, con un rango de edad entre los 18 y 61 años. El hiperparatiroidismo terciario se presentó en 153 pacientes (67.1%).

En la *Tabla 1* se observa el análisis descriptivo en el que se reportan las frecuencias de las características generales de las variables incluidas en el estudio, encontrándose que la media de edad fue de 30.4 (± 9.8) años y mayor frecuencia del sexo masculino (59.2%). Con respecto a los pacientes con tratamiento dialítico por un periodo mayor a seis años, fue de 15.8%. Entre las causas de enfermedad renal crónica más frecuentes figuran: diabetes mellitus (51.8%), hipertensión arterial sistémica (18.0%), patologías relacionadas con el embarazo (4.4%) y enfermedades autoinmunes (4.4%), predominando injertos de donador vivo (88.6%).

Se analizó, mediante tablas de contingencia, con χ^2 o prueba exacta de Fisher para variables cualitativas, así como prueba t de Student para variables cuantitativas, la asociación entre las variables independientes con la presencia de hiperparatiroidismo terciario en pacientes con ERC e injerto renal posterior a un año del trasplante (*Tabla 2*), se halló que aquellos pacientes que recibieron riñón de donador vivo contaron con aproximadamente un tercio de veces menos riesgo de presentar hiperparatiroidismo terciario (OR 0.335, IC 0.11-0.929, $p = 0.031$). Los pacientes con PTH > 300 pg/dL pretrasplante presentaron 4.26 veces más riesgo de desarrollar hiperparatiroidismo terciario (OR 4.263, IC 2.339-7.772, $p < 0.001$).

No se encontró asociación estadísticamente significativa con el resto de las variables. Asimismo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las características bioquímicas y las diferencias de las mismas de acuerdo con la presencia o ausencia de hiperparatiroidismo terciario (*Figura 1*).

En un análisis ulterior se llevó a cabo una regresión logística binaria con aquellas variables que contaron con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) o tendencia a la misma ($p < 0.10$) en el análisis univariado, con la finalidad de identificar aquellas variables independientes para desarrollar hiperparatiroidismo terciario al año del trasplante renal (*Tabla 3*). Se encontró que una relación Ca/P > 55 pretrasplante representa un factor de riesgo estadísticamente significativo independiente para presentar hiperparatiroidismo terciario, incrementando éste 1.91 veces (Exp (B) 1.910, IC 1.02-3.56, $p = 0.042$); de igual forma, se encontró que una PTH > 300 pg/dL pretrasplante conlleva a un riesgo de 4.39 veces más de cursar con hiperparatiroidismo terciario, lo cual fue estadísticamente significativo (Exp (B) 4.399, IC 2.37-8.15, $p < 0.001$). El resto de las variables no resultaron ser fac-

tores independientes para hiperparatiroidismo terciario posterior a un año de trasplante renal.

DISCUSIÓN

El planteamiento inicial de este trabajo se basó en responder a la pregunta de investigación: «¿Cuál es la prevalencia del hiperparatiroidismo terciario en pacientes posterior a un año de injerto renal exitoso?», exponiendo la importancia y repercusión en morbi-mortalidad de los pacientes y la supervivencia del injerto renal.^{1,5} Se estableció como base del porcentaje de persistencia internacional el resultado del estudio clínico de la Universidad de Wisconsin, en el cual se incluyeron 1,609 pacientes en un periodo de ocho años, describiendo la evolución natural del hiperparatiroidismo secundario en los pacientes, reportando hiperparatiroidismo terciario en 43.1% tras un año del

injerto renal vs 67.1% de persistencia en los pacientes de la Unidad de Trasplante Renal del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.^{1,7} Se identificaron factores de riesgo relacionados con la misma, como periodos de terapia dialítica pretrasplante mayores a 72 meses (15.8%), concentración sérica de calcio > 10.5 mg/dL pretrasplante (10.1%), relación Ca/P > 55 (39.9%), PTH pretrasplante > 300 pg/dL (69.3%) y PTH postrasplante > 75 pg/dL (15.4%), mismas ya descritas en estudios japoneses. Kakogawa East City Hospital y Hospital Nagoya Daini Red Cross, Japón, concluyeron variables independientes relacionadas con la terapia dialítica pretrasplante mayor a 72 meses, concentración sérica de calcio > 10.5 mg/dL pretrasplante, relación Ca/P > 55, PTH pretrasplante > 300 pg/dL, PTH postrasplante > 75 pg/dL y uso de cinacalcet > 1 g por día.^{8,9} En relación con esta última variable, dentro del cuadro terapéutico, en nues-

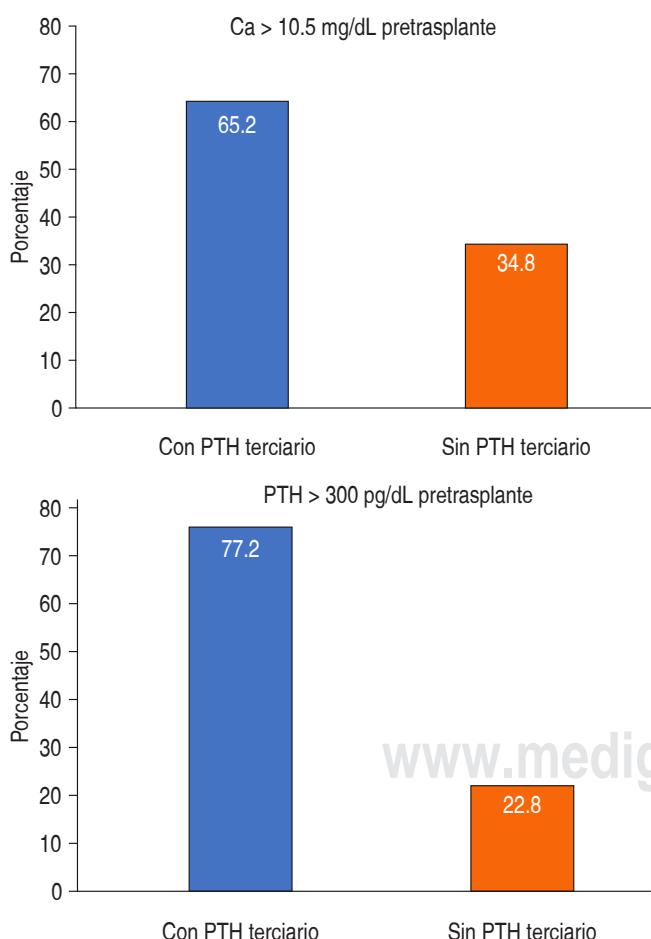


Figura 1: Diferencias en las características bioquímicas de acuerdo con la presencia o ausencia de hiperparatiroidismo terciario.

Tabla 3: Resultados de la regresión logística binaria para hiperparatiroidismo terciario en pacientes con ERC posterior a un año de injerto renal.

Variable	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	p	Exp (B)	IC 95%	p
Tipo de donador vivo	0.031	0.324	0.10-1.02	0.056
Ca/P > 55 pretrasplante	0.088	1.910	1.02-3.56	0.042
PTH > 300 pg/dL pretrasplante	< 0.001	4.399	2.37-8.15	< 0.001

ERC = enfermedad renal crónica; Ca/P = calcio/fósforo; PTH = hormona paratiroides.

tro hospital se utiliza calcitriol como alternativa al uso de cinacalcet, siendo de mayor utilidad para el control crónico el paricalcitol o cinacalcet;⁶ sin embargo, únicamente 9.2% de los pacientes consumió calcitriol > 1 g al día o no se detectó al no haber sido registrado en el expediente clínico. Estos sucesos ocurren debido al depósito vascular del calcio, reflejado en algunos artículos con el índice Ca/P, mayor morbilidad presente en los individuos con concentración sérica pre y postinjerto renal de PTH, y por ende, mayor concentración sérica de calcio, incluida en las metas de manejo de la Sociedad Europea de Nefrología.^{1,5,7}

Si bien se cumple con la hipótesis de prevalencia mayor a lo descrito en la literatura internacional, se debe reconocer que estos estudios se realizaron durante un mayor número de años y, aunque se cumple con el número mínimo de pacientes a incluir, las cohortes de dichos estudios internacionales incluyeron a mayor número de pacientes. Asimismo, no fue posible comparar o incluir dentro de las variables con mayor peso clínico o estadístico el uso de dosis elevadas de cinacalcet, ya que dentro de nuestro esquema de manejo se utiliza calcitriol, con menos tasa de éxito y resultados favorables para los pacientes en un mayor lapso de tiempo.⁶ Además, a pesar de que existen estudios sobre el tratamiento de hiperparatiroidismo terciario, no existe un estudio que describa la persistencia de hiperparatiroidismo terciario posterior a injerto con uso de cinacalcet, agregando a esto el subreporte de su uso en nuestro hospital.¹⁰

Con base en los resultados obtenidos y teniendo como reflejo de la persistencia de hiperparatiroidismo la disminución de la vida del injerto renal no relacionada con causas primarias de 7.33 años,⁷ se debe continuar con el seguimiento de estos pacientes pretrasplante y postrasplante, y con esto actualizar o establecer protocolos en quienes presenten los criterios asociados (te-

rapia dialítica pretrasplante mayor a 72 meses, concentración sérica de calcio > 10.5 mg/dL pretrasplante, relación Ca/P > 55, PTH pretrasplante > 300 pg/dL, PTH postrasplante > 75 pg/dL) para considerar el manejo con paratiroidectomía pretrasplante y continuar con el seguimiento para comparar la evolución contra los pacientes a los que no se les realiza paratiroidectomía.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se encontró una prevalencia de hiperparatiroidismo mayor a la descrita en otros reportes con factores de riesgo relacionados con significancia estadística (relación Ca/P 300 pg/dL), por lo que se debe continuar con la investigación sobre los protocolos a seguir para mejorar la calidad y supervivencia del injerto renal en estos pacientes, además de considerar la paratiroidectomía pretrasplante como una opción terapéutica en quienes presenten estos factores de riesgo.

REFERENCIAS

1. Torregrosa JV, Bover J, Cannata-Andía J, Lorenzo V, de Francisco AM, Martínez I et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-MM). *Nefrología*. 2011; 31 (1): 3-32.
2. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009; 374: 145-158.
3. Fukagawa M, Kazama JJ, Kurokawa K. Renal osteodystrophy and secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 (10): 2-5.
4. Yuen NK, Ananthakrishnan S, Campbell MJ. Hyperparathyroidism of renal disease. *Perm J*. 2016; 20 (3): 15-127.
5. López A, García F, Sierra M, Galindo J. Tratado de geriatría para residentes. Sociedad española de geriatría y gerontología 2006; Capítulo 60 Interpretación de las pruebas del metabolismo calcio-fósforo: 615-626.
6. Dávila-Fajardo CL, Barrera JC, Prados-Garrido MD, García AS. Efectividad y eficiencia de paricalcitol en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal. *Dial Traspl*. 2009; 30 (4): 122-126.
7. Lou I, Foley D, Odorico SK, Leverson G, Schneider DF, Sippel R et al. How well does renal transplantation cure hyperparathyroidism? *Ann Surg*. 2015; 262: 653-659.
8. Yamamoto T, Tominaga Y, Okada M, Hiramitsu T, Tsujita M, Goto N et al. Characteristics of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *World J Surg*. 2015; 268 (15): 17-43.
9. Nakai K, Fujii H, Ishimura T, Fujisawa M, Nishi S. Incidence and risk factors of persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2017; 49: 53-56.
10. Lou I, Schneider DF, Leverson G, Foley D, Sippel R, Chen H. Parathyroidectomy is underutilized in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery*. 2016; 159 (1): 172-180.

Correspondencia:

José Joel Hurtado-Arias

E-mail: joelhurt4@hotmail.com