



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
Y MEDICINA  
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

### Factores de Riesgo de Síndrome de Hueso Hambriento tras Paratiroidectomía por Hiperparatiroidismo Primario

**Alumno: Guillén Martínez, Alberto José**

**Tutor: Severá Ferrándiz, Guillermo**

Curso: 2016/2017





**MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
Y MEDICINA  
CLÍNICA**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

# **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

## **Factores de Riesgo de Síndrome de Hueso Hambriento tras Paratiroidectomía por Hiperparatiroidismo Primario**

**Trabajo fin de Máster presentado por el Licenciado  
Alberto J. Guillén Martínez en el Máster Universitario en  
Investigación y Medicina Clínica por la Universidad  
Miguel Hernández**

**Año 2017**



## **Factores de Riesgo de Síndrome de Hueso Hambriento tras Paratiroidectomía por Hiperparatiroidismo Primario**

**Objetivos:** Conocer la incidencia de síndrome de hueso hambriento (SHH) en pacientes con paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario en el Hospital Universitario Santa Lucía (Cartagena) en los años 2011-2016. Detectar factores de riesgo implicados en el SHH. Detectar la incidencia de pacientes sobre tratados en el postoperatorio.

**Material y método:** Estudio analítico observacional de casos y controles. Los casos fueron pacientes con SHH. Se recogió la información por la Historia Clínica Electrónica, incluyendo información del paciente, intervención, postoperatorio y analíticos. Los datos analizados en el programa IBM® SPSS® versión 22 para OS X®.

**Resultados:** Se obtuvieron 82 pacientes intervenidos de paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario. 22 eran varones (26,8%) y 60 mujeres (73,2%). La edad media fue 65,15 años (DE=14,12). El tumor más frecuente fue el adenoma de paratiroides en 75 pacientes (91,5%). Diagnosticados de SHH 10 pacientes (12,2%). De los 82 pacientes, 26 (31,7%) recibieron tratamiento sustitutivo. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el SHH y tener más de 68 años (OR de 4,71), haber tenido otra cirugía en la misma intervención (OR de 8,87), el tamaño mayor de la lesión y con el valor más elevado de PTH.

**Conclusiones:** La incidencia de SHH en los años estudiados está acorde a lo descrito en la literatura. Los factores de riesgo en el análisis multivalente mediante regresión logística fueron el tamaño de la lesión, la edad y si se acompañaba de otra cirugía en la misma intervención. Un 23,6% de pacientes que no desarrollaron SHH llevaron tratamiento sustitutivo.



### **Risk Factors for Hungry Bone Syndrome after Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism**

**Objectives:** To know the incidence of Hungry Bone Syndrome (SHH) in patients with parathyroidectomy due to primary hyperparathyroidism at the University Hospital Santa Lucía (Cartagena) in the years 2011-2016. To detect risk factors involved in SHH. To detect the incidence of patients on treated in the postoperative period.

**Material and method:** Observational analytical study of cases and controls. The cases were patients with SHH. The information was collected by the Electronic Clinical Record, including patient information, intervention, postoperative evolution and analytical data. The data analyzed in the program IBM © SPSS © version 22 for OS X.

**Results:** 82 patients underwent parathyroidectomy due to primary hyperparathyroidism. 22 were males (26.8%) and 60 females (73.2%). The mean age was 65.15 years (SD = 14.12). The most frequent tumor was parathyroid adenoma in 75 patients (91.5%). 10 patients were diagnosed with SHH (12.2%). Of the 82 patients, 26 (31.7%) received substitution treatment. A statistically significant association was found between SHH and age greater than 68 years (OR 4.71), have had another surgery in the same operation (OR 8.87), the size of the lesion and the PTH levels.

**Conclusions:** The incidence of HHS in the years studied is in agreement with the literature. The risk factors in the multivalent analysis using logistic regression were the size of the lesion, age and have had another surgery in the same operation. 23.6% patients who did not develop SHH took substitute treatment.







## ÍNDICE



## Introducción

<b>1. Embriología y anatomía de las glándulas paratiroides</b> .....	<b>7</b>
1.1. Embriología de las glándulas paratiroides .....	7
1.2. Vascularización de las glándulas paratiroides .....	8
<b>2. Fisiología de las glándulas paratiroides</b> .....	<b>9</b>
2.1. Hormona paratiroidea .....	9
2.2. Vitamina D .....	11
<b>3. Hiperparatiroidismo primario</b> .....	<b>12</b>
3.1. Diagnóstico .....	13
3.2. Tratamiento .....	13
3.2.1. Tratamiento quirúrgico .....	13
3.2.2. Tratamiento médico .....	14
<b>4. Paratiroidectomía</b> .....	<b>15</b>
4.1. Técnica quirúrgica .....	15
4.1.1. Colocación y anestesia .....	15
4.1.2. Incisión y despegamiento cutáneo .....	15
4.1.3. Apertura de la celda tiroidea .....	16
4.1.4. Búsqueda de las glándulas paratiroides .....	16
4.1.5. Extirpación paratiroidea .....	16
4.1.6. Cierre y drenaje .....	16
<b>4. Síndrome de hueso hambriento</b> .....	<b>17</b>

## Hipótesis

<b>1. Hipótesis general</b> .....	<b>21</b>
<b>2. Hipótesis operativa</b> .....	<b>21</b>

## Objetivos

<b>1. Objetivo general</b> .....	<b>25</b>
<b>2. Objetivos secundarios</b> .....	<b>25</b>

## Material y método

<b>1. Población de estudio</b> .....	<b>29</b>
<b>2. Diseño del estudio</b> .....	<b>29</b>
<b>3. Metodología para la obtención de datos</b> .....	<b>30</b>
3.1. Estrategia de obtención de datos del estudio .....	30
3.2. Calendario .....	30
3.3. Variables del estudio .....	31
3.3.1. Variables relativas al paciente .....	31

3.3.2. Variables relativas a la cirugía .....	31
3.3.3. Variables relativas al postoperatorio quirúrgico.....	31
3.3.4. Variables relativas a los resultados analíticos .....	32
<b>4. Análisis y manejo de los datos .....</b>	<b>33</b>

## Resultados

1. Características generales de la población de estudio.....	37
2. Características analíticas de la población de estudio.....	39
3. Factores de riesgo de síndrome de hueso hambriento .....	41
3.1. Sexo .....	41
3.2. Edad .....	41
3.3. Tipo de lesión, localización, diagnóstico y otra cirugía .....	42
3.4. Tamaño y peso de la lesión .....	43
3.5. Calcio prequirúrgico.....	45
3.6. PTH prequirúrgico.....	46
4. Evolución analítica .....	47
4.1. Calcio sérico .....	47
4.2. PTH .....	48
5. Tratamiento sustitutivo .....	49
6. Análisis multivariante .....	50

## Discusión

1. Características generales y analíticas de la población de estudio .....	53
2. Factores de riesgo .....	55
2.1. Sexo .....	55
2.2. Edad .....	55
2.3. Tipo de lesión, localización y diagnóstico .....	56
2.4. Tamaño y peso de la lesión .....	56
2.5. Otra cirugía.....	57
2.6. Calcio prequirúrgico.....	57
2.7. PTH prequirúrgico.....	57
2.8. Evolución analítica.....	58
3. Limitaciones del estudio .....	60

## Conclusiones

## Referencias bibliográficas



# **INTRODUCCIÓN**



## 1. EMBRIOLOGÍA Y ANATOMÍA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES

Las glándulas paratiroides son glándulas endocrinas que se sitúan en el cuello, detrás de la glándula tiroides. Por lo general existen cuatro glándulas paratiroides aunque pueden haber cinco o más. Son glándulas pequeñas (20-40 mg) que tienen una forma de habichuela<sup>1</sup>.

Las glándulas paratiroides tienen una superficie lisa, encapsulada, distinta a la glándula tiroides, que tiene una superficie más lobular, y distinta a los ganglios linfáticos. El color de las glándulas paratiroides suele ser de marrón claro a bronceado, relacionado con su contenido en grasa, vascularización y porcentaje de células oxifiladas existentes dentro de ellas. El color amarillo puede confundirse con la grasa circundante. También está presente un vaso hiliar que puede verse si la grasa circundante no lo oscurece<sup>1</sup>.

Las glándulas paratiroides superiores se encuentran habitualmente posterolateral al polo superior de la glándula tiroides en la unión con el cartílago cricotiroideo, un centímetro por encima de la intersección de la arteria tiroidea inferior y el nervio laríngeo recurrente. Las glándulas paratiroides inferiores son más variables en su localización y se encuentran más comúnmente cerca del polo tiroideo inferior<sup>1</sup>.

### 1.1. EMBRIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES

Embriológicamente las glándulas paratiroides se desarrollan a partir del endodermo de la tercera y cuarta bolsa faríngea. Las glándulas paratiroides inferiores derivan de la parte dorsal de la tercera bolsa faríngea, y el timo surge de la parte ventral de la tercera bolsa faríngea. En su evolución, las glándulas paratiroides inferiores y el timo migran juntos hacia el mediastino y finalmente se separan<sup>2</sup>.

Las glándulas paratiroides superiores derivan de la cuarta bolsa faríngea y migran junto con los cuerpos ultimobranquiales. Los cuerpos ultimobranquiales también se desarrollan a partir de la cuarta bolsa faríngea y durante la quinta semana del desarrollo se separan de la pared faríngea y se fusionan con la parte posterior del cuerpo principal del tiroides al descender al cuello. Estas células se diferencian en las

células parafoliculares (células C) que secretan calcitonina. Debido a que las glándulas paratiroides superiores viajan con los cuerpos ultimobranquiales, permanecen en contacto con la parte posterior del tercio medio de los lóbulos tiroideos<sup>2</sup>.

## 1. 2. VASCULARIZACIÓN DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES

Las glándulas paratiroides inferiores están vascularizadas por la arteria tiroidea inferior, rama del tronco tirocervical<sup>3</sup>. Los estudios han demostrado que en aproximadamente el 10% de los pacientes, la arteria tiroidea inferior está ausente, más comúnmente en el lado izquierdo. En estos casos, una rama de la arteria tiroidea superior suministra el aporte sanguíneo a la glándula paratiroides inferior. Si además una paratiroides está posicionada más inferior en el mediastino puede ser vascularizada por una rama tímica de la arteria torácica interna o incluso una rama directa del arco aórtico<sup>3-4</sup>.

Las glándulas paratiroides superiores también suele ser vascularizadas por la arteria tiroidea inferior o por una rama anastomótica entre la tiroidea inferior y la arteria tiroidea superior, sin embargo varios estudios han indicado que en el 20-45% de los casos, las glándulas paratiroides superiores reciben vascularización significativa de una rama posterior de la arteria tiroidea superior que se desprende a nivel del polo superior de la glándula tiroidea<sup>4</sup>.



## 2. FISIOLÓGÍA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES

Las glándulas paratiroides producen la hormona paratiroidea (PTH), que ayuda a mantener la homeostasis del calcio actuando sobre el túbulo renal, así como a generar almacenes de calcio en el sistema esquelético actuando indirectamente en el tracto gastrointestinal a través de la activación de la vitamina D<sup>1</sup>.

La homeostasis del calcio es un proceso complejo que involucra los siguientes cuatro componentes clave: calcio sérico, fosfato sérico, 1,25-dihidroxitamina D3 y la PTH. Más del 99% del calcio corporal total se almacena en el hueso en forma de sales de fosfato e hidróxido, predominantemente como hidroxapatita. Normalmente, una porción muy pequeña de este calcio está disponible para el intercambio en el suero.

Normalmente, la concentración de calcio en líquido extracelular está regulada de manera muy precisa y sólo en situación infrecuentes varía más allá de un pequeño porcentaje respecto a su valor normal de aproximadamente 9,4 mg/dl. Este control preciso es esencial, debido a que el calcio desempeña un papel clave en muchos procesos fisiológicos como la contracción del músculo esquelético, liso y cardíaco, la coagulación y la transmisión nerviosa, entre otros.

Una característica importante de la regulación del calcio extracelular es que sólo aproximadamente el 0,1% del calcio corporal total se localiza en líquido extracelular, alrededor del 1% se encuentra en el interior de las células y el resto permanece almacenado en hueso (el gran reservorio). Por otro lado, aproximadamente el 85% del fosfato corporal permanece depositado en hueso, el 14-15% es intracelular y menos del 1% se localiza en líquido extracelular. Ambos, calcio y fósforo, poseen multitud de mecanismos reguladores en común.

### 2. 1. HORMONA PARATIROIDEA

La PTH es un polipéptido que contiene 84 aminoácidos y es secretada por las glándulas paratiroides. Procede de la hormona preproparatiroidina (115 aminoácidos) y la hormona paratiroidina (90 aminoácidos). Los órganos principales más importantes para la acción de la PTH son los riñones, el sistema esquelético y el intestino<sup>5</sup>.

La respuesta primaria a acción de la PTH es el aumento de la reabsorción de calcio renal y la excreción de fosfato. En el riñón, la PTH bloquea la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal al tiempo que promueve la reabsorción de calcio en el asa ascendente de Henle, túbulo distal y túbulo colector<sup>5</sup>.

La PTH promueve la absorción de calcio del hueso de dos maneras. La fase rápida provoca un aumento del calcio sérico en cuestión de minutos y parece ocurrir a nivel de los osteoblastos y los osteocitos. Aunque puede parecer contra intuitivo que las células que promueven la deposición de hueso están implicadas en la reabsorción, estas células forman una red interconectada conocida como la membrana osteocítica que recubre la matriz ósea, pero con una pequeña capa de fluido interpuesto denominado fluido óseo. Cuando la hormona PTH se une a los receptores de estas células, la membrana osteocítica bombea los iones de calcio del fluido óseo al fluido extracelular.

La fase lenta de la resorción ósea ocurre durante varios días y tiene dos componentes. En primer lugar, los osteoclastos se activan para digerir el hueso formado, y en segundo lugar, se produce la proliferación de osteoclastos. Curiosamente, los osteoclastos maduros carecen de receptores de membrana de la PTH. Activación y proliferación de estos se produce por citoquinas liberadas por osteoblastos activados y osteocitos y por la diferenciación de precursores de osteoclastos inmaduros que poseen receptores de PTH y vitamina D<sup>5</sup>.

La última función importante de la PTH es la conversión de la 25-hidroxivitamina D en su metabolito más activo, la 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub>, mediante la activación de la enzima 1-Hidroxilasa en los túbulos proximales del riñón.

La inhibición de la liberación de la PTH se produce principalmente por el efecto directo del calcio a nivel de la glándula paratiroidea. Aunque no está claro, parece que la 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> parece ejercer un efecto inhibitor suave sobre la glándula paratiroidea.

La PTH regula la concentración de iones calcio en el líquido extracelular mediante el control de la absorción de calcio por el intestino, de la excreción de calcio por los riñones y de la liberación de calcio procedente de los huesos. Además, regula los niveles de iones fósforo en la sangre, de tal forma que hace descender la concentración de ellos en este medio al aumentar su excreción renal. En el caso de iones calcio, lo que hace es aumentar la resorción de estos iones procedentes del hueso, principalmente, para así aumentar los niveles de calcio en sangre. Por tanto, tiene un efecto contrario a la calcitonina.

Por tanto, el déficit de esta hormona produce hipocalcemia y el aumento de la secreción de PTH provoca hipercalcemia.

Su mecanismo regulador se basa en que el calcio ionizado circulante actúa directamente en las células paratiroideas uniéndose a un receptor para calcio asociado

a una proteína G. La activación de este receptor inhibe la secreción de PTH. De esta forma el calcio actúa mediante una retroalimentación negativa para mantener constantes los niveles séricos de calcio. Cuando hay concentraciones altas se inhibe la secreción de PTH y el calcio se deposita en los huesos. Cuando la concentración es baja, la secreción de PTH aumenta y el calcio se moviliza de los huesos y se reabsorbe en el riñón.

## 2. 2. VITAMINA D

La vitamina D-3 (colecalfiferol) se forma en la piel cuando un precursor del colesterol, 7-hidroxicolesterol, se expone a la luz ultravioleta. La activación ocurre cuando la sustancia experimenta una 25-hidroxilación en el hígado y una 1-hidroxilación en el riñón<sup>6</sup>.

La acción primaria de 1,25- dihidroxivitamina D3 es promover la absorción intestinal de calcio mediante la estimulación de la formación de proteína de unión al calcio dentro de las células epiteliales intestinales. La vitamina D también promueve la absorción intestinal del ion fosfato, aunque el mecanismo exacto no está claro. El ion de fosfato cargado negativamente puede fluir pasivamente a través de la célula intestinal debido al flujo del ion de calcio cargado positivamente. En el hueso, la vitamina D puede desempeñar un papel sinérgico con la PTH en la estimulación de la proliferación de los osteoclastos y la resorción ósea<sup>6</sup>.

En comparación con la PTH, la vitamina D ejerce un efecto regulador mucho más lento sobre el balance de calcio.

### 3. HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es una entidad clínica que se caracteriza por la producción autónoma de PTH y, como consecuencia, se produce la hipercalcemia. La elevación de la calcemia se debe a un aumento de la resorción ósea, a un incremento de la reabsorción de calcio y disminución de fosfato en el riñón. El HPP está causado por un adenoma paratiroideo único o múltiple (80% y 4% respectivamente), una hiperplasia de las 4 paratiroides (15%) o un carcinoma paratiroideo (menos de 0,5%)<sup>7</sup>.

El HPP suele sospecharse al encontrar en una analítica rutinaria unos valores de calcio sérico alto, con valores de PTH elevados o inapropiadamente normales en pacientes asintomáticos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la litiasis renal, nefrocalcinosis, dolor óseo, osteopenia u osteoporosis, fracturas patológicas, alteraciones radiológicas tales como osteítis fibrosa quística, resorción subperióstica. En general se desconoce la causa pero hay que considerar antecedentes de irradiación cervical, así como en pacientes con antecedentes familiares de neoplasia endocrina múltiple (MEN 1 y MEN 2A), HPP familiar y síndrome de tumor mandibular<sup>7</sup>.

Las tres lesiones fundamentales responsables de los HPP (adenomas, hiperplasias y carcinomas) pueden ser difíciles de caracterizar en ocasiones, debido a la falta de especificidad de las lesiones anatomopatológicas que permiten distinguirlas entre sí.

Los adenomas son tumores benignos, compuestos de células principales, células oncocíticas y células claras. Uno de los tipos suele ser el predominante y el adenoma de células principales es el más frecuente<sup>11</sup>.

Las hiperplasias primarias representan el 5-10% de los HPP y pueden definirse por la existencia de cuatro glándulas aumentadas de volumen. Según ciertos autores, la mayor parte de las lesiones de las glándulas paratiroides clasificadas como adenomas serían en realidad lesiones de hiperplasia asimétrica, de la que se han descrito tres tipos: hiperplasia de células claras, de células principales y lipomatosa<sup>12</sup>.

Los carcinomas son una entidad infrecuente, que representa alrededor del 1% de los tumores paratiroides y deben sospecharse ante un síndrome de hiperparatiroidismo clínico y analítico grave. El diagnóstico histopatológico, que es difícil, siempre se sospecha según criterios macroscópicos: consistencia dura, aspecto nodular, contornos irregulares, tamaño superior a 3 cm, peso superior a 12 g<sup>13</sup>.

Los quistes paratiroides son lesiones benignas muy infrecuentes y que sólo de forma excepcional causan un HPP. Podría tratarse de adenomas paratiroides necrosados<sup>13</sup>.

### 3.1. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del HPP es fundamentalmente bioquímico, al encontrar cifras elevadas de PTH o inapropiadamente normales para los niveles de calcio pero nunca baja ni suprimida. Hasta el 80% de los casos se asocia a hipercalcemia leve o intermitente y puede haber ausencia de síntomas clásicos, (litiasis, osteítis fibrosa quística o síntomas de hipercalcemia). Las últimas guías de consenso recomiendan el siguiente estudio<sup>8</sup>:

- Bioquímica: calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, 25(OH)D
- PTH
- Densitometría ósea (DMO) por absorciometría radiológica de doble energía (DXA) (columna lumbar, fémur y radio)
- Valoración columna vertebral (radiografía o DXA)
- Orina de 24 horas: calciuria, creatinina, aclaramiento y perfil de litiasis
- Prueba de imagen abdominal para descartar litiasis o nefrocalcinosis (radiografía, ecografía o TC)

### 3.2. TRATAMIENTO

#### 3.2.1. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico del HPP es curativo en el 95% de los casos. Las indicaciones actuales de la cirugía están bien estandarizadas<sup>8,9</sup>, siendo las siguientes:

1. En todos los pacientes menores de 50 años (con o sin síntomas).
2. En los mayores de 50 años cuando haya síntomas y en los asintomáticos que presenten alguna de las condiciones siguientes indicaciones:
  - Niveles de calcio sérico mayores a 1mg/dl del límite superior de referencia del laboratorio.
  - DMO por DXA: T-score  $\leq$  2,5 o Z-score  $\leq$  2,5 en mujeres premenopáusicas.

- Fractura vertebral
- Aclaramiento de creatinina  $\geq 30\%$  o GFR/IFG índice de filtración glomerular  $< 60$  ml/min
- Calciuria  $> 400$  mg en 24 horas ( $> 10$  mmol/d)
- Litiasis renal o nefrocalcinosis, aunque sea asintomática.

### 3.2.2. Tratamiento médico

La ingesta de calcio en pacientes con HPP debe ser la recomendada para la población general según edad, ya que no existen razones para limitarla. Se deben evitar las tiazidas, el litio y la deshidratación. Todos los pacientes que no vayan a ser sometidos a cirugía deben ser replecionados de vitamina D<sup>10</sup>.

Los calcimiméticos como el cinacalcet reduce los niveles de calcio pero tiene un efecto muy modesto sobre los de PTH. No influye en la DMO.

Los antirresortivos como bisfosfonatos y denosumab también son útiles. El alendronato es el bisfosfonato con más evidencia en el tratamiento del HPP, mejora la masa ósea en la columna lumbar y la cadera sin alterar las concentraciones de calcio y PTH, tanto en mujeres como en varones. Denosumab, administrado de forma subcutánea cada 6 meses, también puede aumentar la DMO en estos pacientes<sup>10</sup>.

## 4. PARATIROIDECTOMÍA

La cirugía de las glándulas paratiroides corresponde a la de los hiperparatiroidismos y se inscribe en dos grandes contextos<sup>14</sup>:

- el de la cirugía de la celda tiroidea; a este respecto, comparte las bases anatómicas y embriológicas, así como los principios quirúrgicos de cualquier cirugía de esta celda, sobre todo de la más frecuente de ellas, que es la del cuerpo tiroideo;
- el de la endocrinología quirúrgica, que obliga a un conocimiento perfecto de la enfermedad endocrina, los métodos específicos de diagnóstico y los procedimientos de localización, y que implica un comportamiento quirúrgico original, donde lo que se deja es igual de relevante que lo que se extirpa.

La cirugía de las glándulas paratiroides supone una gran exigencia para quien la practica; es una técnica minuciosa y compleja que requiere una precisión microquirúrgica; para que tenga éxito, es esencial que las indicaciones estén bien establecidas y que la intervención quirúrgica se planifique de forma adecuada, con una técnica rigurosa.

### 4.1. TÉCNICA QUIRÚRGICA

#### 4.1.1. Colocación y anestesia

El paciente se coloca en decúbito supino. La intervención se realiza bajo anestesia general con intubación oro o nasotraqueal y soporte ventilatorio.

#### 4.1.2. Incisión y despegamiento cutáneo

La incisión que se realiza es una cervicotomía horizontal baja que debe trazarse de forma muy rigurosa, alrededor de 2 cm (o un través de dedo) por encima del relieve de la cabeza de las clavículas. Se secciona la piel y el tejido adiposo subcutáneo.

El colgajo superior se levanta con su capa adiposa en monobloque mientras que el despegamiento del colgajo cutaneoadiposo inferior se realiza en el mismo plano, hasta el borde superior de la escotadura esternal.

#### **4.1.3. Apertura de la celda tiroidea**

Se abre mediante una incisión vertical de la línea alba y posteriormente se realiza, de forma idéntica, la disección de cada hemicelda, empezando por el lado izquierdo.

Al desplazarse lateralmente a los músculos infrahioideos y sobre el lóbulo tiroideo se adivina el paquete vascular yugulocarotídeo que hay que identificar y conocer su referencia. Durante esta progresión, el único elemento anatómico que suele obstaculizar el paso es la vena tiroidea media o lateral, que se seccionará y se ligará<sup>14</sup>.

#### **4.1.4. Búsqueda de las glándulas paratiroides**

La búsqueda de las glándulas paratiroides es indisociable de la de los otros elementos contenidos en la parte profunda de la celda tiroidea y que cruzan la cara posterior del lóbulo tiroideo: el nervio recurrente y la arteria tiroidea inferior.

Con el objetivo de localizar la glándula afecta hay que delimitar el área de búsqueda en tres zonas, que se explorarán de forma sucesiva y que son: la cara posterior del lóbulo tiroideo, el trayecto del nervio recurrente y la celda tímica.

#### **4.1.5. Extirpación paratiroidea**

La exéresis de una o de varias glándulas paratiroides sólo puede comenzar una vez concluida una exploración completa.

El principal error que debe evitarse es el de una exéresis parcial, que provocaría la continuación de la disección en un falso plano de disección; por tanto, es fundamental no traumatizar esta glándula patológica e identificar su cápsula, en cuyo contacto se realiza la disección, que debe ser especialmente prudente a nivel de las zonas de contacto entre el adenoma y el nervio recurrente<sup>14</sup>.

#### **4.1.6. Cierre y drenaje**

Se colocan uno o dos drenes de redón en la celda tiroidea, y se sacan por la región supraclavicular lateral, tras una corta tunelización subcutánea, lo que garantiza un drenaje aspirativo. Los músculos infrahioideos se suturan a lo largo de la línea media con un hilo reabsorbible monofilamento.

El cierre cutáneo se realiza en dos planos: profundo con hilo reabsorbible y superficial mediante una sutura continua intradérmica<sup>14</sup>.



## 5. SÍNDROME DE HUESO HAMBRIENTO

El síndrome de hueso hambriento (SHH) es una complicación que puede ocurrir después de la cirugía paratiroidea cuando la corrección del hiperparatiroidismo primario se asocia con una rápida remineralización ósea, causando hipocalcemia severa y prolongada<sup>15</sup>. La caída del calcio sérico se debe fundamentalmente al hipoparatiroidismo funcional o relativo ocasionado tras la cirugía y secundariamente al aumento de la captación de calcio por el hueso y la excreción de calcio, en pacientes sin insuficiencia renal, y a la disminución de la absorción intestinal de calcio ocasionado la reducción de 1-25- dihidroxicolecalciferol mediada por la PTH<sup>15</sup>.

En algunos casos, la hipocalcemia postoperatoria es grave y prolongada, a pesar de niveles normales o incluso elevados de PTH. Este fenómeno, llamado SHH, ocurre con mayor frecuencia en pacientes que han desarrollado enfermedad ósea preoperatoria debido a un aumento crónico de la resorción ósea inducida por altos niveles de PTH (osteítis fibrosa).

Además de la disminución del calcio sérico, se puede producir la disminución del fosfato sérico y el aumento de los niveles séricos de potasio.

Según la literatura, el SHH se produce alrededor de un 12-30% de los pacientes tras una cirugía paratiroidea por una adenoma que ocasiona un hiperparatiroidismo primario<sup>15</sup>. Después de la paratiroidectomía, el estímulo de la PTH se retira bruscamente, la actividad osteoclástica excesiva se detiene, pero la actividad osteoblástica continúa, dando como resultado un marcado aumento en la captación ósea de calcio para facilitar la formación de hueso, lo que predispone al paciente a una hipocalcemia sintomática.

Brasier et al.<sup>16</sup> observaron una incidencia del 13% en 198 pacientes sometidos a paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario. Identificaron los siguientes factores predictivos para el desarrollo del SHH (en orden descendente de importancia): volumen del adenoma resecado, concentración preoperatoria de nitrógeno ureico en la sangre, concentración de fosfatasa alcalina preoperatoria y la edad avanzada.

Mittendorf et al.<sup>17</sup> detectan además como factores de riesgo la presencia de niveles altos de calcio y de PTH así como la presencia de una osteítis fibrosa quística.

La falta de criterios clínicos bien definidos para el diagnóstico del SHH hace difícil determinar su verdadera incidencia ya que la hipocalcemia es generalmente transitoria, el grado de enfermedad ósea suele ser leve y el tejido paratiroideo normal

recupera la función rápidamente (generalmente dentro de una semana), incluso después de la supresión a largo plazo<sup>18</sup>.

Determinar cuales son los niveles analíticos en nuestro medio para diagnosticar un caso de SHH nos ayudaría a no sobre tratar a pacientes en el postoperatorio.

Además conocer las posibles factores predictores no podría ayudar también a no tratar a algunos pacientes y a conocer aquellos que pueden desarrollar la enfermedad.

Con el proyecto se pretende conocer cuales son los pacientes de más riesgo de desarrollar SHH, prevenir los casos y no tratar aquellos que no lo necesitan, mejorando el manejo del paciente que va a ser intervenido de cirugía paratiroidea y mejorando la incidencia tras paratiroidectomía debido al diagnóstico más precoz, un tratamiento apropiado preoperatorio y un buen control postoperatorio.





# **HIPÓTESIS**



## 1. HIPÓTESIS GENERAL

- La incidencia de SHH en los pacientes intervenidos en nuestro hospital no es superior a menor respecto a la literatura.

## 2. HIPÓTESIS OPERATIVA

- Los factores de riesgo que más influyen en el SHH, nos permitirá elaborar una escala predictora de riesgo de la enfermedad.







## **OBJETIVOS**





### **1. OBJETIVO PRINCIPAL**

- Conocer la incidencia de SHH en pacientes intervenidos de cirugía paratiroidea por hipeparatiroidismo primario en nuestro hospital en los seis últimos años.

### **2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Detectar los factores de riesgo implicados en el desarrollo de SHH en pacientes intervenidos de cirugía paratiroidea por hipeparatiroidismo primario en nuestro medio.
- Detectar la incidencia de aquellos pacientes sobre tratados en el postoperatorio inmediato con sustitutivos de Calcio por hipocalcemia no sintomática.
- Elaborar una escala predictora de riesgo de SHH para pacientes intervenidos de cirugía paratiroidea por hipeparatiroidismo primario.





# **MATERIAL Y MÉTODO**



## 1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio la componían los pacientes que habían sido intervenidos cirugía de paratiroides por hiperparatiroidismo primario en los últimos 6 años (2011-2016) en el Hospital General Universitario Santa Lucía.

El criterio de inclusión es la realización de cirugía de paratiroides por hiperparatiroidismo primario.

Los criterios de exclusión son:

- presentar insuficiencia renal crónica en cualquier estadio,
- estar en tratamiento con bifosfonatos previo a la cirugía,
- la ausencia de alguno de los datos analíticos durante el seguimiento en relación al Calcio, Fosforo y PTH.

Las variaciones anatómicas, otras cirugía acompañantes o comorbilidades del paciente no son criterios de exclusión.

## 2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio analítico observacional de casos y controles de los últimos 6 años de los pacientes intervenidos de cirugía de paratiroides por hiperparatiroidismo primario en el Hospital General Universitario Santa Lucía.

Los casos eran los pacientes que habían presentado SHH definidos por características analíticas a la semana de la intervención. La hipocalcemia se definió como la concentración sérica de Calcio por debajo de 8,5 mg/dl, por tanto para diagnosticar a un paciente de SHH tenía que presentar hipocalcemia además de una concentración sérica de fosfato inferior a 3,0 mg/dl a la semana del postoperatorio. La hipomagnesemia y la hiperpotasemia también podía estar presente pero no fueron considerados criterios estrictos de diagnóstico.

### 3. METODOLOGÍA PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS

Para la obtención de los pacientes que han formado parte del estudio se ha recogido la información del pacientes gracias a la Historia Clínica Electrónica (HCE).

#### 3.1. ESTRATEGIA DE OBTENCIÓN DE DATOS DEL ESTUDIO

El Servicio Murciano de Salud, en el marco del Plan Director de Sistemas de Información, introdujo la HCE en los hospitales de la Región de Murcia, en la que se integra el trabajo clínico y administrativo de todos los servicios de los hospitales. En este marco SELENE de SIEMENS es el programa que gestiona el proceso asistencial completo, y donde queda recogida la historia clínica de cada paciente.

Por otro lado, en los Equipos de Atención Primaria disponen del programa OMI-AP en el que queda recogida informáticamente toda la actividad asistencial del paciente en su centro de salud.

La necesidad de integrar los dos programas para poder acceder desde un mismo punto a toda la información ya sea hospitalaria o de atención primaria, hizo que se desarrollase Ágora Plus, que es un visor genérico de los datos de cada paciente y que permite disponer de los datos recogidos en ambos procesos asistenciales ocurridos en cualquier Área de salud de la Región de Murcia.

Gracias a los programas SELENE y ÁGORA PLUS se consiguió toda la información clínica y analítica de los pacientes intervenidos de hiperparatiroidismo primario.

#### 3.2. CALENDARIO

El plan de trabajo se desarrolló durante los 6 primeros meses del año 2017 realizando la actividad asistencial habitual con el objetivo de ser un proyecto que no perturbe la asistencia clínica diaria y sin ocasionar costes directos.

En el planteamiento inicial se estimó que la muestra, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, fuese superior a 50 pacientes con el objetivo de analizar los “outcomes” previstos y establecer un modelo predictor.

### 3.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

Una vez que obtenidos los pacientes que podían ser candidatos formar parte del estudio por obtener en la HCE que habían sido intervenidos de paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario, se recogieron los siguientes variables, que se detallan a continuación, relativos al paciente, a la cirugía o a la analítica:

#### 3.3.1. Variables relativas al paciente

- Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica.
- Edad: variable cuantitativa continua medida en años

#### 3.3.2. Variables relativas a la cirugía

- Año de la cirugía: variable cuantitativa discreta.
- Presenta una lesión o más: variable cualitativa nominal dicotómica (SI/NO)
- Localización lesión principal: variable cualitativa nominal politómica (Superior derecha, superior izquierda, inferior derecha, inferior izquierda).
- Localización de segunda lesión: variable cualitativa nominal politómica (Superior derecha, superior izquierda, inferior derecha, inferior izquierda).
- Si se acompañaba de otra cirugía (por ejemplo cirugía tiroidea): variable cualitativa nominal dicotómica (SI/NO)
- Diagnóstico de la lesión principal: variable cualitativa nominal politómica (adenoma, hiperplasia nodular, carcinoma)
- Diagnóstico de segunda lesión si presenta: variable cualitativa nominal politómica (adenoma, hiperplasia nodular, carcinoma)
- Tamaño de la lesión principal: variable cuantitativa continua
- Tamaño de segunda lesión si presenta: variable cuantitativa continua
- Peso de lesión principal: variable cuantitativa continua

#### 3.3.3. Variables relativas al postoperatorio quirúrgico

- Clínica de hipocalcemia: variable cualitativa dicotómica (SI/NO)

- Diagnóstico de Síndrome de Hueso Hambriento: variable cualitativa dicotómica (SI/NO)
- Tratamiento sustitutivo en el postoperatorio: variable cualitativa dicotómica (SI/NO)

#### **3.3.4. Variables relativas a los resultados analíticos**

- PTH prequirúrgica: variable cuantitativa continua
- PTH tras resección inmediata e la lesión: variable cuantitativa continua
- PTH primer 1º día postoperatorio: variable cuantitativa continua
- PTH 7º día postoperatorio: variable cuantitativa continua
- PTH 3 meses postoperatorio: variable cuantitativa continua
- PTH 6 meses postoperatorio: variable cuantitativa continua
- Calcio preoperatorio: variable cuantitativa continua
- Calcio 1º día postoperatorio: variable cuantitativa continua
- Calcio 7º día postoperatorio: variable cuantitativa continua
- Calcio 3 meses postoperatorio: variable cuantitativa continua
- Fosfato 7º día postoperatorio.
- Magnesio 7º día postoperatorio.
- Potasio 7º día postoperatorio.



## 5. ANÁLISIS Y MANEJO DE LOS DATOS

La base de datos recogida fue analizada en el programa IBM© Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) © versión 22 para OS X© y en el programa Stata 14© para Windows©. Se realizó:

### 5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se realizó el análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio, atendiendo principalmente a la distribución de frecuencias y a las medidas básicas de resumen (como la media o la mediana) con sus medidas de dispersión (desviación típica) cuando fuese oportuno.

### 5.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE O DISTRIBUCIÓN SIMPLE DE FRECUENCIAS

En este tipo de análisis se observó la distribución de frecuencia absoluta ( $n_i$ ) y frecuencia relativa ( $f_i$ ) en porcentajes. También se obtuvo el valor de la frecuencia acumulada para las variables de interés.

### 5.3. ANÁLISIS BIVARIANTE O ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES

Con este análisis conocimos qué variables se relacionaban significativamente entre sí. Para ello se utilizó la prueba  $\chi^2$  de Pearson, prueba paramétrica que mide la discrepancia entre una distribución observada y otra teórica. Se utilizó, para probar la independencia de dos variables entre sí, mediante la presentación de los datos en tablas de contingencia.

Se cruzó entre sí todas las variables en las que se desglosó el estudio, buscando posibles asociaciones.

Para llevarlo a cabo tuvimos en cuenta las siguientes consideraciones:

- La frecuencias esperadas fueran mayores que la unidad y que el 20% de todas ellas fueran iguales o superiores a 5, siendo significativas con un estadístico de Pearson que representase una probabilidad igual o menor de 0.05.

- Si al menos un valor de las frecuencias esperadas fue menor a cinco, aplicamos la corrección de Yates.
- Si no se podía aplicar la  $\chi^2$  de Pearson, aplicamos el test de Fisher.

#### 5. 4. COMPARACIÓN DE MEDIAS

Se comprobó si las variables seguían una distribución normal con el test de Kolmogoroff-Smirnov. En la comparación de medias entre una variable cuantitativa con una cualitativa se utilizó pruebas no paramétricas como la U de Mann-Whitney para el análisis de varianzas ya que son las más indicadas para comparar medias de una característica entre dos grupos.

#### 5. 5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE POR REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE

Es uno de los análisis más empleado en ciencias de la vida debida a varias características que presenta el propio análisis. Por una parte permite introducir como variables predictoras de la respuesta una mezcla de variables categóricas y cuantitativas; por otra parte a partir de los coeficientes de regresión ( $\beta$ ) de las variables independientes introducidas en el modelo se puede obtener directamente la OR de cada una de ellas, que corresponde al riesgo de tener el resultado o efecto evaluado para un determinado valor (x) respecto al valor disminuido en una unidad (x-1).

Por ello, se tuvo en cuenta:

- Si la variable independiente era una variable cuantitativa, la OR que se obtuvo representó la probabilidad del evento predicho que tuvo un individuo con un valor x frente a la probabilidad que tuvo un individuo con valor (x-1).
- Si la variable independiente era cualitativa, utilizamos en la regresión logística variables categóricas dicotómicas, de tal manera que la OR constituía el riesgo de los sujetos con un valor frente al riesgo de los sujetos con el otro valor para esa variable.



## **RESULTADOS**



## 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión obtuvimos 82 pacientes intervenidos de paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario en los años de 2011 a 2016 en nuestro hospital.

De estos 82 pacientes, 22 eran varones (26,8%) y 60 mujeres (73,2%). La edad media fue de 65,15 años (DE=14,12) y una mediana de 67 años con una rango intercuantílico (RIQ) de 22,25 años. Sólo presentaron 6 pacientes (7,6%) más de una lesión en una glándula paratiroides. La localización más frecuente del tumor fue en la glándula inferior derecha (47,6%) seguida de la glándula inferior izquierda (26,8%). A 22 pacientes (26,8%) se les realizó otra cirugía, siendo esta una hemitiroidectomía o una tiroidectomía total.

El tumor más frecuente fue el adenoma de paratiroides en 75 pacientes (91,5%) siendo diagnosticada la hiperplasia nodular en 4 pacientes (4,9%) y el carcinoma de paratiroides en 3 (3,7%). El peso medio de la lesión fue de 1,47 kg (DE=3,90) y la mediana de 0,51 con un RIQ de 0,35 kg.

Fueron diagnosticados de SHH 10 pacientes (12,2%). De los 82 pacientes, 26 (31,7%) recibieron tratamiento con calcio y vitamina D en el postoperatorio. (Tabla 1)

Tabla 1. Características generales de la población de estudio

Características de los pacientes y de la lesión	
<b>Sexo</b>	Varón: 22 (26,8%) Mujer: 60 (73,2%)
<b>Edad</b>	Media: 65,43 años (DE=14,12) Mediana: 67 años; RIQ (78-55,75) = 22,25. Rango= 58 años
<b>Única lesión</b>	Si: 76 (92,7%) No: 6 (7,3%)
<b>Localización</b>	Glándula superior derecha: 9 (11%) Glándula inferior derecha: 39 (47,6%) Glándula superior izquierda: 12 (14,6%) Glándula inferior izquierda: 22 (26,8%)
<b>Otra Localización</b>	No tiene otra lesión: 76 (92,7%) Glándula superior derecha: 2 (2,4%) Glándula inferior derecha: 2 (2,4%) Glándula inferior izquierda: 2 (2,4%)
<b>Otra cirugía</b>	Si: 22 (26,8%) No: 60 (73,2%)
<b>Diagnóstico</b>	Adenoma: 75 (91,5%) Hiperplasia nodular: 4 (4,9%) Carcinoma: 3 (3,7%)
<b>Otro diagnóstico</b>	No otro diagnóstico: 76 (92,7%) Adenoma: 4 (4,9%) Hiperplasia nodular: 2 (2,4%)
<b>Tamaño lesión</b>	Media: 2,22 cm (DE=1,64) Mediana: 1,7; RIQ (2,85-1) = 1,85 cm. Rango= 5,8 cm
<b>Peso lesión</b>	Media: 1,47 kg (DE=1,66) Mediana: 0,51; RIQ (0,51-0,16) = 0,35 kg. Rango= 21,13 kg
<b>SHH</b>	Si: 10 (12,2%) No: 72 (87,8%)
<b>Tratamiento sustitutivo</b>	Si: 26 (31,7%) No: 56 (68,3%)

## 2. CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

La PTH prequirúrgica tenía una media de media de 334,34 pg/ml (DE=380,61) y una mediana de 177 pg/ml con un RIQ de 35 pg/ml. La media de la PTH inmediatamente después de liberar el tumor fue de 62,29 pg/ml (DE=78,60) y la mediana de 32,75 pg/ml con un RIQ de 82,25 pg/ml. A la semana la media fue de 62,21 pg/ml (DE=64,30) y la mediana de 42 pg/ml con un RIQ de 20 pg/ml. A los tres meses la media de la PTH era 110,47 pg/ml (DE=139,62) y la mediana de 70,5pg/ml con un RIQ de 133,2 pg/ml y a los seis meses la media fue de 107,85 pg/ml (DE=139,62) y la mediana de 67,8 pg/ml con un RIQ de 29,2 pg/ml.

El Calcio sérico prequirúrgico medio fue 10,45 mg/dl (DE=0,77) y la mediana de 10,3 mg/dl con un RIQ de 0,42 mg/dl. El Calcio medio al día siguiente de la cirugía fue de 9,57 mg/dl (DE=0,58) y la mediana de 9,50 mg/dl con un RIQ de 0,5 mg/dl. A la semana el Calcio medio era de 8,99 mg/dl (DE=0,86) y la mediana de 9,16 mg/dl; RIQ (9,50-8,62) = 0,88 mg/dl y a los tres meses la media era de 9,09 mg/dl (DE=0,73) y la mediana de 9,15 mg/dl con un RIQ de 0,18.

El fosfato sérico a la semana tenía una media de 3,08 mg/dl (DE=0,73) y una mediana de 3 mg/dl con un RIQ de 0,97 mg/dl. El magnesio sérico medio a la semana fue de 1,93 mg/dl (DE=0,12) y la mediana de 2 mg/dl con un RIQ de 0 mg/dl. El potasio sérico medio a la semana fue de 4,41 mEq/l (DE=0,53) y la mediana de 4,50 mEq/l con un RIQ de 0,4 mEq/l. (Tabla 2)

Tabla 2. Características analíticas de la población de estudio

Características analíticas	
<b>PTH Prequirúrgica</b>	Media: 334,34 pg/ml (DE=380,61) Mediana: 177 pg/ml; RIQ (117-142) = 35 . Rango= 1626,90
<b>PTH quirúrgica</b>	Media: 62,29 pg/ml (DE=78,60) Mediana: 32,75 pg/ml; RIQ (49,5-32,75) = 82,25. Rango= 415
<b>PTH 1 día</b>	Media: 62,21 pg/ml (DE=64,30) Mediana: 42 pg/ml; RIQ (62-42) = 20. Rango= 328,30
<b>PTH 7 día</b>	Media: 115,04 pg/ml (DE=137,06) Mediana: 75 pg/ml; RIQ (70-62,5) = 7,5. Rango= 771,50
<b>PTH 3 meses</b>	Media: 110,47 pg/ml (DE=139,62) Mediana: 70,5pg/ml; RIQ (70,5-62,7) = 133,2. Rango= 588,50
<b>PTH 6 meses</b>	Media: 107,85 pg/ml (DE=139,62) Mediana: 67,8 pg/ml; RIQ (97-67,8) = 29,2. Rango= 738,50
<b>Calcio Prequirúrgico</b>	Media: 10,53 mg/dl (DE=0,76) Mediana: 10,36 mg/dl; RIQ (10,8-10,1) = 0,7. Rango= 4,07
<b>Calcio 1 día</b>	Media: 9,57 mg/dl (DE=0,58) Mediana: 9,50 mg/dl; RIQ (9,50-9) = 0,5. Rango= 2,40
<b>Calcio 7 día</b>	Media: 8,99 mg/dl (DE=0,86) Mediana: 9,16 mg/dl; RIQ (9,50-8,62) = 0,88. Rango= 4,28
<b>Calcio 3 meses</b>	Media: 9,09 mg/dl (DE=0,73) Mediana: 9,15 mg/dl; RIQ (9,50-8,82) = 0,18. Rango= 4,50
<b>Fosfato 7 día</b>	Media: 3,08 mg/dl (DE=0,73) Mediana: 3 mg/dl; RIQ (3,67-2,7) =0,97 . Rango= 2,7
<b>Magnesio 7 día</b>	Media: 1,93 mg/dl (DE=0,12) Mediana: 2 mg/dl; RIQ (2-2) = 0. Rango= 0,40
<b>Potasio 7 día</b>	Media: 4,41 mEq/l (DE=0,53) Mediana: 4,50 mEq/l; RIQ (4,9-4,5) = 0,4. Rango= 1,90



### 3. FACTORES DE RIESGO DE SÍNDROME DE HUESO HAMBRIENTO

#### 3. 1. SEXO

Se encontró que 5 varones (22,7%) presentaron SHH frente a 5 mujeres (8,3%), sin observar una diferencia estadísticamente significativa con un valor de OR de 3,23. (Tabla 3)

Tabla 3. Relación entre la variable sexo y la variable SHH.

		SHH	No SHH	p	OR	IC 95%
Sexo	Varón	5 (22,7%)	17 (77,3%)	0,122	3,235	0,836- 12,526
	Mujer	5 (8,3%)	34 (91,7%)			

\* Valores estadísticamente significativos en las pruebas de contraste de hipótesis

Porcentaje (%) calculado respecto a la variable de la fila

#### 3. 2. EDAD

Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S) para la variable edad con un valor de  $p=0,016$  por lo que no seguía una distribución normal. En la prueba U de Mann-Whitney se observó que el rango promedio de edad de los pacientes con SHH fue mayor que los que no lo tuvieron, sin diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 4)

Se agrupó la variable edad, según su mediana, en dos grupos. Un grupo menor o igual a 67 años y otro mayor de 67 años. Se observó que 2 pacientes (4,9%) de los menores o igual a 67 años presentaron SHH frente a 8 (19,5%) mayores de 68 años, encontrando una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,042$ ) con una OR de 0,212 y un IC del 95% entre 0,042 y 1,066. (Tabla 5)

Tabla 4. Relación entre la variable edad y la variable SHH.

		N°	Rango promedio	Edad media	U	p
SHH	Si	10	53,30	70,70	242	0,094
	No	72	39,86	64,69		

Tabla 5. Relación de la variable agrupada edad y la variable SHH.

		SHH	No SHH	p	OR	IC 95%
Edad	≤67	2 (4,9%)	39 (95,1%)	0,043*	0,212	0,042-1,066
	>68	8 (19,5%)	33 (80,5%)			

\* Valores estadísticamente significativos en las pruebas de contraste de hipótesis  
Porcentaje (%) calculado respecto a la variable de la fila

### 3. 3. TIPO DE LESIÓN, LOCALIZACIÓN, DIAGNÓSTICO Y OTRA CIRUGÍA

De los pacientes que tenían una lesión en una sola glándula, 8 (10,5) presentaron SHH frente a 2 (33,3%) que tenían más de una glándula afectada, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa.

No se observó diferencias estadísticamente significativas entre la localización de la lesión principal y el evento de SHH, igual que tampoco se encontró con el diagnóstico definitivo de la pieza.

De los pacientes que se les realizó otra cirugía, 7 (31,8%) presentaron SHH frente a 3 (5%) que no se les realizó otra cirugía, encontrando una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,003$ ) con una OR de 8,867 y un IC del 95% entre 2,044 y 38,456. (Tabla 6)

Tabla 6. Relación entre de la variable lesión única, localización de la misma, diagnóstico y se acompañó de otra cirugía con y la variable SHH.

		SHH	No SHH	p	OR	IC 95%
<b>Lesión única</b>	<b>Si</b>	8 (10,5%)	68 (89,5%)	0,154	0,235	0,037-1,495
	<b>No</b>	2 (33,3%)	4 (66,7%)			
<b>Localización</b>	<b>PSD</b>	1 (11,1%)	8 (88,9%)	0,862	-	-
	<b>PSI</b>	6 (15,4%)	33 (84,6%)			
	<b>PID</b>	1 (8,3%)	11 (91,7%)			
	<b>PII</b>	2 (9,1%)	20 (90,9%)			
<b>Otra cirugía</b>	<b>Si</b>	7 (31,8%)	15 (68,2%)	0,003*	8,867	2,044-38,456
	<b>No</b>	3 (5%)	57 (95%)			
<b>Diagnóstico</b>	<b>Adenoma</b>	10 (13,3%)	65 (86,7%)	0,588	-	-
	<b>Hiperplasia</b>	0 (0%)	4 (100%)			
	<b>Carcinoma</b>	0 (0%)	3 (100%)			

\* Valores estadísticamente significativos en las pruebas de contraste de hipótesis

Porcentaje (%) calculado respecto a la variable de la fila

### 3. 4. TAMAÑO Y PESO DE LA LESIÓN

En la prueba K-S se observó que las dos variables de peso y tamaño de la lesión no seguían una distribución normal ( $p < 0,005$ ). En la prueba U de Mann-Whitney se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el tamaño de la lesión y el SHH sin embargo no se encontró con el peso de la lesión. (Tabla 7 y 8)

Tabla 7. Relación entre la variable tamaño y la variable SHH.

		N°	Rango promedio	Tamaño	U	p
SHH	Si	10	62,90	4,08	146	0,002*
	No	72	38,53	1,96		

\* Valores estadísticamente significativos en las pruebas de contraste de hipótesis

Tabla 8. Relación entre la variable peso y la variable SHH.

		N°	Rango promedio	U	p
SHH n=56	Si	6	38,50	90	0,112
	No	56	27,30		

\* Valores estadísticamente significativos en las pruebas de contraste de hipótesis

Al agrupar la variable tamaño según su mediana en dos grupos, se observa que dos pacientes (4,5%) que tenían una lesión igual o menor de 1,7 cm presentaron SHH frente a 8 (21,1%) que tenían una lesión mayor a 1,7 cm con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,039$ ) y una OR de 0,179 con un IC del 95% entre 0,035 y 0,901. (Tabla 9)

Tabla 9. Relación de la variable agrupada tamaño de la lesión y la variable SHH.

		SHH	No SHH	p	OR	IC 95%
Tamaño	$\leq 1,7$	2 (4,5%)	42 (95,5%)	0,039*	0,179	0,035- 0,901
	$> 1,7$	8 (21,1%)	30 (78,9%)			

\* Valores estadísticamente significativos en las pruebas de contraste de hipótesis

Porcentaje (%) calculado respecto a la variable de la fila

## 3. 5. CALCIO PREQUIRÚRGICO

En la prueba K-S se observó que la variable calcio serológico prequirúrgico no seguía una distribución normal ( $p < 0,005$ ). En la prueba U de Mann-Whitney no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el calcio serológico prequirúrgico y el SHH. (Tabla 10)

Tabla 10. Relación entre la variable calcio serológico prequirúrgico y la variable SHH.

		N°	Rango promedio	Media Ca	U	p
SHH	Si	10	53,0	10,81	245	0,103
	No	72	39,90	10,50		

Al agrupar la variable cuantitativa continua calcio serológico en dos según su mediana, no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 11)

Tabla 11. Relación de la variable agrupada calcio serológico prequirúrgico y la variable SHH.

		SHH	No SHH	p	OR	IC 95%
Cal preqx	$\leq 10,36$	4 (9,8%)	37 (90,2%)	0,737	0,631	0,164-2,425
	$> 10,36$	6 (14,6%)	35 (85,4%)			

\* Valores estadísticamente significativos en las pruebas de contraste de hipótesis  
Porcentaje (%) calculado respecto a la variable de la fila

## 3. 6. PTH PREQUIRÚRGICO

En la prueba K-S se observó que la variable PTH prequirúrgico no seguía una distribución normal ( $p < 0,005$ ). En la prueba U de Mann-Whitney se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el PTH prequirúrgico y el SHH. (Tabla 12)

Tabla 12. Relación entre la variable PTH prequirúrgico y la variable SHH.

		N°	Rango promedio	Media PTH	U	p
SHH	Si	10	65,40	835,3	121	0,001*
	No	72	38,12	264,7		

\* Valores estadísticamente significativos en las pruebas de contraste de hipótesis

Al agrupar la variable cuantitativa continua PTH en dos según su mediana, se encontró que dos pacientes (4,8%) que tenían una PTH prequirúrgica menor o igual a 177 pg/ml desarrollaron SHH frente a 8 (20%) de los que tenían una PTH mayor a 177 pg/ml, con una diferencia estadísticamente significativa y una OR de 0,200 con un IC del 95% entre 0,040-1,008. (Tabla 13)

Tabla 13. Relación de la variable agrupada PTH prequirúrgico y la variable SHH.

		SHH	No SHH	p	OR	IC 95%
PTH	≤177	2 (4,8%)	40 (95,2%)	0,046*	0,200	0,040-1,008
	>177	8 (20%)	32 (80%)			

\* Valores estadísticamente significativos en las pruebas de contraste de hipótesis

Porcentaje (%) calculado respecto a la variable de la fila

## 4. EVOLUCIÓN ANALÍTICA

### 4.1. CALCIO SÉRICO

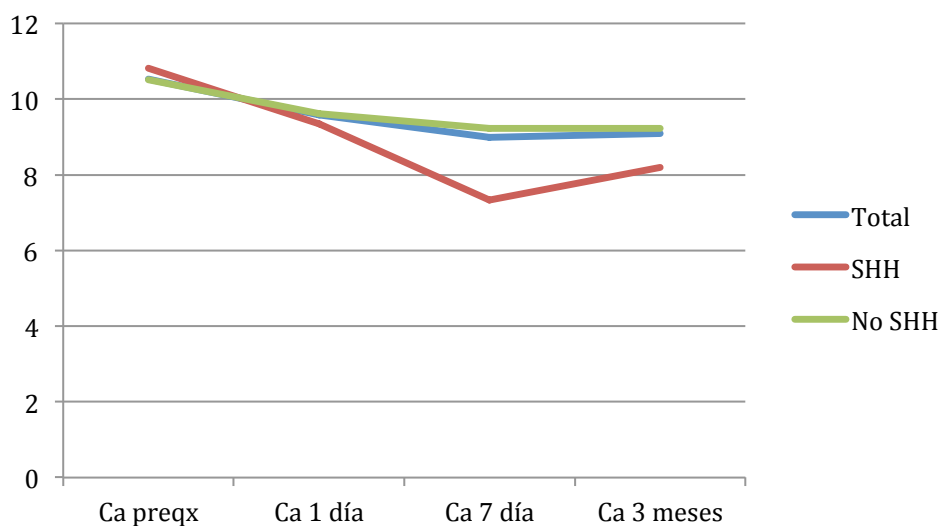
En la prueba U de Mann-Whitney se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que tuvieron SHH y los que no lo tuvieron con el Calcio al día siguiente de la cirugía, a la semana y a los 3 meses. (Tabla 14)

Tabla 14. Evolución del calcio serológico medio en los pacientes intervenidos

	SHH	No SHH	p
Calcio prequirúrgico	10,81	10,51	0,103
Calcio 1 día	9,34	9,62	0,042*
Calcio 7 día	7,33	9,22	0,000*
Calcio 3 meses	8,19	9,22	0,000*

\* Valores estadísticamente significativos en las pruebas de contraste de hipótesis

Figura 1. Evolución analítica del calcio serológico (mg/dl) en los pacientes intervenidos.



## 4. 2. PTH

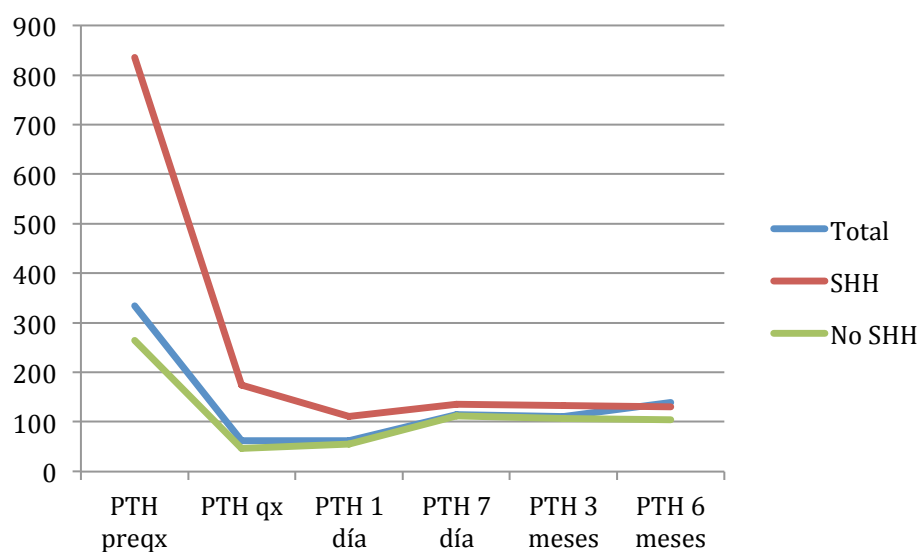
En la prueba U de Mann-Whitney se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que tuvieron SHH y los que no lo tuvieron con el Calcio al día siguiente de la cirugía, a la semana y a los 3 meses. (Tabla 15)

Tabla 15. Evolución de la PTH medio en los pacientes intervenidos

	SHH	No SHH	p
<b>PTH prequirúrgico</b>	835,3	264,76	0,001*
<b>PTH quirúrgico</b>	174,5	46,71	0,001*
<b>PTH 1 día</b>	110,74	55,47	0,001*
<b>PTH 7 día</b>	135,78	112,16	0,148
<b>PTH 3 meses</b>	132,94	107,35	0,650
<b>PTH 6 meses</b>	129,92	104,78	0,444

\* Valores estadísticamente significativos en las pruebas de contraste de hipótesis

Figura 2. Evolución analítica de la PTH (pg/ml) en los pacientes intervenidos.





## 5. TRATAMIENTO SUSTITUTIVO

Se observó que los pacientes que presentaron SHH (12,2%) tenían tratamiento sustitutivo tras el mismo. En los pacientes que no desarrollaron clínica y analíticamente SHH (87,8%) se encontró que 17 pacientes (23,6%) tenían tratamiento sustitutivo con calcio y vitamina D a la semana de intervención frente a 55 (76,4%) que no lo llevaron.

Al relacionar el nivel medio de Calcio sérico a la semana de la intervención y el tratamiento sustitutivo en los pacientes sin SHH, se observa que la media de Calcio fue 1 mg/dl menor en los pacientes con tratamiento con una diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 16)

Tabla 16. Relación entre el Calcio a la semana de la intervención la variable tratamiento sustitutivo en los pacientes sin SHH.

		Nº	Rango promedio	Media Ca 7d	U	p
<b>Tratamiento sustitutivo</b>	<b>Si</b>	17	9,12	8,49	2	0,001*
	<b>No</b>	55	44,96	9,44		

\* Valores estadísticamente significativos en las pruebas de contraste de hipótesis

## 6. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se realizó un análisis mediante regresión logística siendo la variable dependiente la que clasificaba a los pacientes que habían tenido SHH y las variables independientes o predictoras las que habían sido significativas en los análisis bivariante. Se encontró una asociación significativa con otra cirugía acompañante con una ORa de 17,241 y un IC del 95% entre 2,949 y 100, con la edad del paciente mayor de 68 años con una ORa 6,666 y un IC del 95% entre 1,007 y 44,113 y con el tamaño de la lesión mayor a 1,7 cm. con una ORa de 7,165 y un IC del 95% entre 1,108 y 46,328.

Tabla 17. Modelo depurado de regresión logística siendo la variable dependiente la que clasifica en los pacientes de SHH.

Variable	Error stand.	Wald		p	ORa	IC 95%
Otra cirugía	0,903	9,980	No	1	1	1
			Si	0,002*	17,241	2,949-100
Edad	0,964	3,871	≤67	1	1	1
			>68	0,049	6,666	1,007-44,113
Tamaño lesión	0,952	4,276	≤1,7	1	1	1
			>1,7	0,039*	7,165	1,108-46,328



## **DISCUSIÓN**



## 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES Y ANALÍTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

El SHH es una complicación de la paratiroidectomía por HPP asociado al recambio óseo alto que puede existir en el preoperatorio de estos pacientes<sup>15</sup>. Se caracteriza por una hipocalcemia rápida, profunda y persistente asociada con hipofosfatemia, hipomagnesemia y exacerbada por niveles suprimidos de PTH<sup>15</sup>.

La duración del SHH está relacionada con el tiempo que tarda en remineralizar el esqueleto, reflejado en la normalización de los marcadores de recambio óseo, mediante la mejora de las características radiológicas de osteítis fibrosa y por ganancias significativas en la masa ósea<sup>16</sup>.

Los datos en la literatura en la SHH son escasos a pesar de la prevalencia todavía significativa de este problema clínico y de los desafíos asociados con su manejo. En la literatura se observa que el síndrome se desarrolla de forma postoperatoria en hasta el 13% de los pacientes con HPP<sup>16,19</sup>. En las series de casos recientes de Asia se han descrito tasas más altas entre un 24 a un 87%<sup>20</sup>, mientras que una serie de casos de Arabia Saudí se ha observado una tasa de sólo el 4%<sup>21</sup>.

Se obtuvo en este trabajo una tasa de SHH de un 12,2%, valor que se encuentra dentro de la literatura actual. La edad media de afectación fue de 65,43 años con mayor afectación en mujeres (73,2%) frente a varones (26,8%) con una relación mujer:varón de 2,7:1. En otros trabajos también existe un predominio de la enfermedad en la mujer respecto al hombre, pero no tan marcado como en nuestra serie.

La edad media de los pacientes fue de 65,43 años y la mediana de 67 años con un rango de edad de 58. Se observó que la media de los pacientes por sexo fue similar para ambos grupos (65,36 años de los varones frente a 65,45 años de las mujeres).

Lo que sugiere la literatura es que la prevalencia de SHH ha disminuido en el mundo occidental en las últimas dos décadas, muy probablemente debido a la detección temprana de pacientes con HPP asintomáticos.

La disminución de los niveles séricos de calcio se suele producir sobre los 2 a los 4 días después de la intervención y puede ser máxima a la semana de la misma. Por ello, se consideró la evaluación de Calcio sérico a la semana de la intervención, aunque hay que tener en cuenta que la persistencia de la hipocalcemia durante más de 4 días después de la paratiroidectomía puede deberse a la eliminación intencional

o accidental de todas las glándulas paratiroides, a la devascularización o al traumatismo de las glándulas paratiroides residuales, pero también a la supresión a largo plazo de las glándulas paratiroides no patológicas.

El tratamiento sustitutivo se introdujo en todos los pacientes con SHH, sin embargo, en los pacientes que no desarrollaron clínica y analíticamente SHH (87,8%) se encontró que 17 pacientes (23,6%) tenían tratamiento sustitutivo con calcio y vitamina D a la semana de intervención frente a 55 (76,4%) que no lo llevaron. El valor de Calcio sérico fue de 1mg/dl menor en los pacientes con tratamiento sustitutivo con una diferencia estadísticamente significativa. Lo que no sabemos es que hubiese pasado con los pacientes que iniciaron tratamiento con Calcio y vitamina D en la primera semana postquirúrgica, y si hubiesen desarrollado un SHH sin el tratamiento pautado.



## 2. FACTORES DE RIESGO

### 2.1. SEXO

En nuestro estudio observamos que existieron proporcionalmente más casos de SHH varones (22,7%) frente a mujeres (8,3%), sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa. Esta variable no se ha presentado como un factor de riesgo en la literatura.

### 2.2. EDAD

Brasier et al.<sup>16</sup> encontraron en un grupo de 198 pacientes con HPP que los pacientes que desarrollaron SHH eran 10 años más mayores que los pacientes con un curso postoperatorio sin hipocalcemia severa (61 frente a 51 años;  $p < 0,05$ ) siendo por tanto considerada la edad avanzada en el momento de la cirugía un factor de riesgo para el SHH.

Aunque no se obtuvo en este trabajo una diferencia estadísticamente significativa al valorar la variable edad de manera continua, sí que se encuentra que los pacientes que desarrollaron SHH, presentaban más de 5 años de edad media que los que no presentaron SHH.

Por otra parte, al agrupar la variable edad en dos grupos según la mediada, sí se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa con un riesgo cuatro veces superior para los pacientes con más de 68 años. Además esta asociación se mantuvo en el análisis mediante regresión logística con una ORa de 6,666 y un IC del 95% entre 1,007 y 44,113.

Por tanto, la edad mayor a 68 años en el momento de la cirugía ha sido un factor de riesgo para el SHH.

La edad avanzada asocia una deficiencia de vitamina D, una disminución de la actividad  $1\alpha$ -hidroxilasa renal y una menor ingesta dietética de calcio, tres factores que pueden contribuir potencialmente a un balance negativo de calcio y a desarrollar una enfermedad ósea clínica. Una hipótesis para el desarrollo de SHH se relaciona con la posibilidad de que los niveles circulantes bajos de  $1,25$  hidroxivitamina D<sub>2</sub> ocasione una disminución de la absorción de calcio y una desmineralización ósea.

### 2. 3. TIPO DE LESIÓN, LOCALIZACIÓN Y DIAGNÓSTICO

No hay datos disponibles en la literatura entre la relación entre las características histológicas de las glándulas patológicas resecadas (adenoma frente a hiperplasia o carcinoma) y el desarrollo de SHH.

No se encontró en el estudio una diferencia estadísticamente significativa con el diagnóstico de la lesión. Aunque se observó que los diez pacientes con SHH presentaron un adenoma de paratiroides. Hubo 4 casos de hiperplasia y tres de carcinoma, lo que supone una incidencia alta de carcinoma de paratiroides en la serie (3,6%).

No se observó una diferencia estadísticamente significativa con la localización de la lesión en las diferentes glándulas. Tampoco entre el tipo de lesiones, si era una lesión única o más de una glándula afecta.

### 2. 4. TAMAÑO Y PESO DE LA LESIÓN

Brasier et al.<sup>16</sup> observaron que el volumen y el peso de los adenomas de paratiroides fueron mayores en los pacientes que desarrollaron SHH frente a los pacientes sin complicaciones (5cm<sup>3</sup> frente a 1 cm<sup>3</sup> con  $p < 0,05$  y 4g frente a 2 g con  $p < 0,05$  respectivamente). Zamboni et al.<sup>19</sup> también encontraron que 11 de 16 pacientes con un adenoma mayor a 2 g desarrollaron hipocalcemia transitoria postoperatoria frente a 3 de 21 pacientes con un adenoma menor de 1 g ( $p < 0,001$ ).

Se observó en el estudio que el peso no presentaba diferencias estadísticamente significativas.

Por otra parte, el tamaño en cm si se observó como factor de riesgo, presentando más tamaño el adenoma de los pacientes con SHH frente a los que tuvieron un postoperatorio normal (4,08 frente a 1,96 cm respectivamente). Al agrupar sobre la mediana, los adenomas con un tamaño mayor a 1,7 presentaron una OR de 5,58. Esta relación se mantuvo en el análisis mediante regresión logística con una ORa de 7,165 y un IC del 95% entre 1,108 y 46,328.



## 2. 5. OTRA CIRUGÍA

En el estudio se observa que los pacientes que han tenido otra cirugía en el mismo acto quirúrgico presentaron un riesgo mayor frente a los pacientes que no tenían otra cirugía. Esta cirugía era de tiroides debido a la presencia un nódulo tiroideo o la existencia de un bocio multinodular.

Esta asociación con otra cirugía no se ha valorado de manera directa en la literatura sin embargo, si se ha observado una forma similar pero menos severa del síndrome después del tratamiento quirúrgico del hipertiroidismo, asociado por la presencia de un recambio ósea alto, donde puede existir una hipocalcemia hasta en un 46% de los pacientes y durar hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. En este caso, la hipocalcemia se asocia con aumentos significativos en los niveles de PTH<sup>22</sup>.

Además en el análisis multivariante se observa que un riesgo mayor de SHH en los pacientes que tienen otra cirugía en la misma intervención, con una ORa de 17,241 y un IC del 95% entre 2,949 y 100.

## 2. 6. CALCIO PREQUIRÚRGICO

En la literatura se observa que los pacientes que desarrollan SHH presentan niveles preoperatorios más altos de calcio sérico<sup>16,23</sup>. Sin embargo, Lee et al.<sup>24</sup> no observaron una diferencia significativa en los niveles séricos preoperatorios de calcio.

En el estudio se observó que los pacientes con SHH presentaban niveles de calcio sérico prequirúrgico mayores que los que no desarrollaron SHH (10,81 mg/dl frente a 10,50 mg/dl respectivamente) pero no se encontró diferencias estadísticamente significativas.

## 2. 7. PTH PREQUIRÚRGICO

En la literatura se observa niveles casi dos veces mayores de PTH en comparación con los pacientes que presentaron un curso postoperatorio sin complicaciones<sup>16</sup>. Sin embargo, Lee et al. tampoco encuentran una diferencia estadísticamente significativa en los niveles séricos preoperatorios de PTH.

Nosotros observamos que la PTH media fue mayor en los pacientes con SHH que los pacientes con postoperatorio normal siendo el valor de la PTH hasta cuatro veces superior en los casos. No hubo datos disponibles sobre el valor de la fosfatasa alcalina preoperatoria para observar la si el valor alto influyó en el desarrollo de SHH tal y como observan otros autores<sup>16,23</sup>.

## 2. 8. EVOLUCIÓN ANALÍTICA

En la literatura se observa una disminución rápida de los niveles séricos de PTH hasta una media de más de 17 pg/ml tras la paratiroidectomía<sup>16</sup>. Los niveles de calcio sérico disminuyen <8,5 mg/dl en los primeros 3-4 días y posteriormente descienden aún más después del cuarto día postoperatorio en pacientes con SHH. Los niveles séricos de fosfato disminuyen después de la cirugía y permanecen descendidos durante la afectación del paciente. La hipomagnesemia es frecuente después de la misma y los niveles séricos de fosfatasa alcalina aumentan significativamente después de la cirugía y permanecen elevados algunas veces hasta nueve meses después de la intervención<sup>16,25,26,27</sup>.

En nuestra serie observamos un descenso de la PTH medio en cada grupo de pacientes en el mismo momento de la extracción de la glándula afecta, siendo mayor el valor de PTH medio en los paciente con SHH frente a los pacientes sin SHH, encontrado una diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo la reducción del valor de la PTH medio en cada grupo es similar, siendo del 80% en los casos y del 82% en los controles. Al día siguiente de la intervención, el valor de PTH medio sigue siendo mayor en los pacientes con SHH, con una diferencia estadísticamente significativa, pero ha descendido en este grupo mientras que ha aumentado en los pacientes sin SHH. A la semana, a los 3 y a los 6 meses sigue siendo el valor medio de la PTH mayor en el grupo con SHH, sin embargo no existe una diferencia estadísticamente significativa y los valores se van acercando. Sería interesante saber que ocurre con más tiempo de seguimiento.

El Calcio sérico no presenta una diferencia antes de la intervención, pero al primer día postquirúrgico se observa una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos con un Calcio sérico menor en el grupo con SHH frente al grupo con postoperatorio normal. A la semana esta diferencia es mayor con un Calcio sérico medio de 7,33 mg/dl frente a 9,22 mg/dl de los pacientes sin SHH. A los 3 meses, esta

diferencia sigue estando presente aunque el valor del Calcio sérico ha aumentado en los pacientes con SHH por el tratamiento pautado.



### 3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio ha sido observacional analítico de tipo casos y controles. Se controló el error aleatorio gracias a las pruebas de contraste de hipótesis y a los intervalos de confianza. Los pacientes incluidos en la muestra fueron todos los que habían sido intervenidos de cirugía de paratiroides en los últimos seis años, por lo que no ha sido necesario un muestreo y el control del mismo.

Dentro de los errores sistemáticos o sesgos se valoró el sesgo de selección ya que los pacientes con SHH podían tener registros más completos en comparación con los que no desarrollaron el síndrome. Se encontró que los casos tenían registrado los niveles de fosfato, magnesio y potasio mientras que muchos de los controles no tenían registrados dichos valores. Se decidió no analizar estos datos analíticos pero nos resultaron útiles para definir los pacientes con SHH.

Se encontró que el SHH estaba relacionado con otra cirugía acompañante, en concreto con la cirugía de tiroides que fue la que se realizó en todos los pacientes. Esta relación con patología tiroidea se ha observado en casos de tiroidectomía y posterior SHH, pero creemos que no nos encontramos con un error de diagnóstico o de Berkson, ya que aunque la enfermedad y el factor de la cirugía de tiroides puede aumentar el riesgo de SHH, este factor se ha valorado igualmente en los controles como en los casos.

No se ha producido sesgo de información y si se éste se produjese, sería un error aleatorio, ya que los valores de medida que se utilizaron fueron analíticos y con la misma medición para cada grupo. Además se controló la variabilidad de los datos analíticos con los registros de los valores durante el tiempo de evolución, tomando en consideración la variabilidad de los mismos.

Por último, se tuvo en cuenta los factores de confusión con el análisis de datos multivariante mediante regresión logística, si bien ha sido una muestra pequeña, nos ha permitido observar las asociaciones que se mantienen tras el análisis bivariante y controlar la confusión.

No existen muchas series de pacientes con SHH, el tamaño es menor a la presentada por otros autores<sup>16,28</sup> y no nos ha permitido establecer una escala predictora de riesgo. Hay que tener en cuenta que no es una patología tan frecuente y habría que realizar un buen seguimiento y estudios con buenos criterios metodológicos intercentros para poder conseguir dicho objetivo.

Todavía no existen estudios prospectivos o ensayos clínicos aleatorizados que valoren el uso de mediación preoperatoria que prevenga o limiten la duración del SHH<sup>28</sup>.

Nuestro estudio nos permite realizar una pequeña aproximación a lo que ha ocurrido en los últimos años en nuestro hospital y poder establecer las líneas a seguir en el futuro. Con todo ello, pretendemos poder valorar el posible efecto beneficioso del tratamiento preoperatorio con vitamina D y bisfosfonatos previo a la intervención<sup>26,29</sup>, medir la existencia de enfermedad ósea radiológica ya que se ha observado en la literatura como un factor de riesgo de SHH<sup>23,30</sup>, y establecer en el futuro una escala que predictora de riesgo de SHH para el paciente que va a ser intervenido de paratiroidectomía por HPP.







## **CONCLUSIONES**





Vistos los resultados, se obtuvo en los pacientes intervenidos de paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario en el Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena entre los años 2011 y 2016 las siguientes conclusiones:

- 1- La incidencia de síndrome de hueso hambriento fue del 12,2%.
- 2- Los factores de riesgo estadísticamente significativos en el análisis multivariante mediante regresión logística fueron el tamaño de la lesión mayor de 1,7 centímetros, la edad avanzada más de 68 años y si la paratiroidectomía se acompañaba de otra cirugía en la misma intervención, siendo ésta una hemitiroidectomía o tiroidectomía.
- 3- Los datos analíticos mostraron un valor medio prequirúrgico de hormona paratiroidea mayor en los pacientes con síndrome de hueso hambriento frente a los pacientes sin complicaciones quirúrgicas. El valor de Calcio sérico prequirúrgico no mostró diferencias estadísticamente significativas.
- 4- La evolución analítica presentó una diferencia estadísticamente significativa en el valor medio de hormona paratiroidea tras la extracción de la lesión y en el primer día del postoperatorio, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas a la semana, a los 3 meses y a los 6 meses tras la intervención. El calcio sérico mostró diferencias estadísticamente significativas al día siguiente a la intervención, a la semana y a los tres meses.
- 5- Un 23,6% de los pacientes que no desarrollaron síndrome de hueso hambriento llevaron tratamiento sustitutivo una semana después de la intervención, con una media de Calcio sérico menor que los que no llevaron tratamiento sustitutivo.





# **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



1. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*. 1984; 95(1): 14-21.
2. Langman J, Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
3. Delattre JF, Flament JB, Palot JP, Pluot M. Variations in the parathyroid glands. Number, situation and arterial vascularization. Anatomical study and surgical application. *J Chir*. 1982; 119(11): 633-41.
4. Nobori M, Saiki S, Tanaka N, Harihara Y, Shindo S, Fujimoto Y. Blood supply of the parathyroid gland from the superior thyroid artery. *Surgery*. 1994. 115(4): 417-23.
5. Pellitteri PK. Directed parathyroid exploration: evolution and evaluation of this approach in a single institution review of 346 patients. *Laryngoscope*. 2003. 113(11): 1857-69.
6. Yamaguchi T, Chattopadhyay N, Brown EM. G protein-coupled extracellular Ca<sup>2+</sup> sensing receptor (CaR): roles in cell signaling and control of diverse cellular functions. *Adv Pharmacol*. 2000. 47: 209-53.
7. Martínez Díaz-Guerra G, Jódar Gimeno E, Reyes García R, Gómez Sáez JM, Muñoz-Torres M. Grupo de Trabajo de Metabolismo Mineral y Óseo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Hiperparatiroidismo primario normocalcémico: recomendaciones acerca del manejo y seguimiento. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60: 456.
8. 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 international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 3561-9.
9. Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2012;18:781-90.
10. Udelsman R, Akersstomm G, Biagini C, Sturgeon C, Young JE, Clark OH. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 3595-606.
11. Geelhoed GW. Parathyroid adenolipoma: clinical and morphologic features. *Surgery*. 1982;92: 806-10.

12. Auriol M, Malki B, Koulibaly M, Delcourt A, Chomett G. Lipoadénome et hyperplasie lipomateuse parathyroïdiens. Trois observations. *Arch Anat Cytol Pathol.* 1985;33:205-8.
13. Calandra DB, Shah KH, Prinz RA, Sullivan H, Hoffmann C, Oslapas R, et al. Parathyroid cyst: a report of eleven cases including two associated with hyperparathyroid crisis. *Surgery* 1983; 94:887-92.
14. Guevara N, Castillo L, Santini J. Cirugía de las glándulas paratiroides. Cirugía otorrinolaringológica y cervicofacial. Enciclopedia médico-quirúrgica. El Servier. 2000.
15. Araya V, Oviedo S, Amat J. Hungry bone syndrome: clinical experience in its diagnosis and treatment. *Rev Med Chil.* 2000 Jan; 128(1): 80-5.
16. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med.* 1988 Apr;84(4): 654-60.
17. Mittendorf EA, McHenry CR. Persistent parathyroid hormone elevation following curative parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 128: 275-279.
18. Headley, Carol M. Hungry bone syndrome following parathyroidectomy. *ANNA Journal.* 1998: 283- 291.
19. Zamboni WA, Folse R. Adenoma weight: a predictor of transient hypocalcemia after parathyroidectomy. *Am J Surg.* 1986; 152: 611–15.
20. Pradeep PV, Jayashree B, Mishra A, Mishra SK. Systematic review of primary hyperparathyroidism in India: the past, present, and the future trends. *Int J Endocrinol.* 2011; 921814.
21. Malabu UH, Founda MA. Primary hyperparathyroidism in Saudi Arabia: a review of 46 cases. *Med J Malaysia.* 2007; 62: 394–97.
22. See AC & Soo KC. Hypocalcaemia following thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Br J Surg.* 1997; 84: 95–7.
23. Heath DA, Van't Hoff W, Barnes AD & Gray JG. Value of 1-a-hydroxy vitamin D3 in treatment of primary hyperparathyroidism before parathyroidectomy. *BMJ.* 1979; 1: 450–2.
24. Lee IT, Sheu WH, Tu ST, Kuo SW & Pei D. Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in

- subjects with primary hyperparathyroidism. *J Bone and Miner Metab.* 2006; 24: 255–8.
25. Graal MB & Wolffenbuttel BH. Consequences of long-term hyperparathyroidism. *Neth J Med.* 1998; 53: 37–42.
  26. Natsui K, Tanaka K, Suda M, Yasoda A, Shigeno C, Konishi J & Nakao K. Oxyphil parathyroid adenoma associated with primary hyperparathyroidism and marked post-operative hungry bone syndrome. *Inter Med.* 1996; 35: 545–9.
  27. Biskobing DM. Significance of elevated parathyroid hormone after parathyroidectomy. *Endocr Pract.* 2010; 16(1): 112-7.
  28. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2013 Feb 20;168(3):R45-53.
  29. Spiegel AM, Marx SJ, Brennan MF, Brown EM, Downs RW Jr, Gardner DG, Attie MF & Aurbach GD. Parathyroid function after parathyroidectomy: evaluation by measurement of urinary cAMP. *Clin Endocrinol.* 1981; 15: 65–73.
  30. Rathi MS, Ajjan R & Orme SM. A case of parathyroid carcinoma with severe hungry bone syndrome and review of literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008; 116: 487–90.





