Síndrome de hueso hambriento en pacientes con paratiroidectomía

Yesika Juliana Rubio Acuña¹, Juan Fernando Castañeda-Lazaro¹, Roger Leonardo Baquero-Garcia¹, Cristian Camilo Bogoya-Perez¹, Hector Fabio Restrepo-Guerrero¹

Hungry Bone Syndrome in patients with parathyroidectomy

Introduction: The Hungry Bone Syndrome (HBS) is a rare complication associated with parathyroidectomy, defined as hypocalcemia (serum calcium less than 8,5 mg/dl) that persist more than 4 days and requires intravenous calcium supplementation. This is the first study made in Colombia with the objective to determine the prevalence of HBS in a reference hospital in Latin America. **Methods**: A retrospective cross-sectional study was conducted; medical records were reviewed from patients with medical history of primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism that require partial or total parathyroidectomy in San Jose Hospital in Bogota, between January 2013 and December 2021. **Results**: 247 patients were identified with hyperparathyroidism, most patients were males (65.1%), with a mean age of 50.9 years old (range 25-71 years old). The prevalence of HBS was 11.7%, with a ratio women-men 1.5:1, no malignant pathology was described. Preoperative parathyroid hormone levels and postoperative parathyroid hormone levels were statistically significant. **Conclusions**: The Hungry Bone Syndrome is a complication that can be present after a parathyroidectomy. This study presents a lower prevalence than the literature described.

Keywords: parathyroidectomy; hypocalcemia; hungry bone syndrome; hyperparathyroidism.

Resumen

Introducción: El síndrome de hueso hambriento (SHH) es una complicación asociada a la realización de una paratiroidectomía, definido por la persistencia de más de 4 días de hipocalcemia (Calcio sérico menor a 8,5 mg/dl) con requerimiento de suplementación de calcio endovenoso. Este es el primer estudio realizado en Colombia, que tiene el objetivo de precisar la prevalencia de SHH en un Hospital de referencia en Latinoamérica. Metodología: Se realizó un estudio de corte transversal retrospectivo, se revisaron los registros de historias clínicas de pacientes con antecedente de hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario que requirieron paratiroidectomía parcial o total en el Hospital de San José de Bogotá, entre Enero del 2013 y Diciembre de 2021. Resultados: Se identificaron 247 pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo, la mayoría de los pacientes (65,1%) fueron hombres, con una edad mediana de 50,9 años (rango de 25 a 71 años). La prevalencia del SHH fue del 11,7%, con una relación mujer-hombre de 1.5:1, no hubo casos de patología maligna. Los niveles de hormona paratiroidea séricos preoperatorios tuvieron una correlación estadísticamente significativa con los niveles de hormona paratiroidea postquirúrgica. Conclusiones: El síndrome de hueso hambriento es una complicación que puede presentarse posterior a la realización de una paratiroidectomía. Este estudio presenta una prevalencia más baja que la descrita en la literatura.

Palabras clave: paratirodiectomía; hipocalcemia; síndrome de hueso hambriento; hiperparatiroidismo.

¹Fundacion Universitaria de Ciencias de la Salud – FUCS, Bogotá, Colombia.

Recibido el 2023-01-14 y aceptado para publicación el 2023-04-10.

Correspondencia a: Dra. Yesika Juliana Rubio Acuña yjrubio@fucsalud.edu.co

Introducción

El síndrome de hueso hambriento se define como la presencia de hipocalcemia, hipofosfatemia, que persiste luego del cuarto día tras la realización de una paratiroidectomía^{1,2}. A pesar de que la hipocalcemia postquirúrgica es algo esperado, los trastornos hidroelectrolíticos propias del síndrome de hueso hambriento, tienen una incidencia reportada del 12%, pudiendo ser hasta de un 87%^{3,4}. Algunos estudios han descrito que la gravedad de la hipocalcemia postoperatoria es proporcional al tiempo de evolución sintomática de la hipercalcemia propia del hiperparatiroidismo².

Fisiopatológicamente, el síndrome de hueso hambriento se presenta como consecuencia de la disminución abrupta de la PTH, lo que genera un freno de la actividad osteoclástica, pero con una estimulación persistente osteoblástica, que genera una absorción ósea aumentada, hipofosfatemia, excreción de calcio por orina y una disminución de la absorción intestinal por la disminución de los niveles de 1-25-dihidroxicolecalciferol^{1,5}.

Se han reportado factores de riesgo para el desarrollo del síndrome de hueso hambriento, entre los cuales se identifican: pacientes mayores de 60 años, fosfatasa alcalina 3 veces por encima de su límite superior, PTH mayor a 1.000 (pg/mL), presencia de lesiones líticas o tumores pardos y la presencia de lesiones óseas³. Adicionalmente, se cree que los pacientes mayores de 60 años presentan una deficiencia de vitamina D, lo que condiciona una disminución de la actividad de la 1α -hidroxilasa renal en conjunto con una menor ingesta de calcio en la dieta. Con base en lo anterior, podría decirse que estos tres factores pueden contribuir a un balance negativo de calcio y al desarrollo de enfermedad ósea clínica¹.

A pesar de ser una patología ampliamente conocida, la falta de una definición aceptada universalmente, genera incongruencias en su manejo y limita la posibilidad de correlacionar los diferentes estudios que hasta el momento se han publicado³. Es por esto que se consideró necesario determinar la prevalencia del SHH, describiendo las características clínicas y demográficas de la población, teniendo en cuenta que es una institución referente en patología de cabeza y cuello en la Ciudad de Bogotá.

Métodos

Se realizó un estudio de corte transversal retrospectivo, en pacientes con antecedente de hiperparatiroidismo por cualquier etiología, que requirieron realización de paratiroidectomía en el hospital de San José de Bogotá entre Enero de 2013 y Diciembre del 2021, quienes posterior a intervención quirúrgica cursaron con SHH. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos-CEISH.

La información se obtuvo mediante la revisión de historias clínicas, recolectando datos relacionados con características demográficas, comorbilidades asociadas, valores de química sanguínea tanto pre como post quirúrgico, y reporte de estudio histopatológico.

Se tomaron como criterios de inclusión pacientes con antecedente clínico de hiperparatiroidismo de cualquier etiología, que requirieron manejo quirúrgico, y presentaron hipocalcemia (Calcio serio menor a 8,5 mg/dl) durante el post operatorio, con una duración mayor de cuatro días, y necesidad de administración de calcio endovenoso. Se excluyeron pacientes con historias clínicas incompletas.

Se recolectaron los datos de la población a estudio mediante un formulario de Google *Drive* posterior se analizaron las variables en Stata 14® y JAMOVID *Protect*. Para las variables cuantitativas se realizaron análisis de tendencia central y de dispersión dependiendo de la normalidad de los datos.

Para la definición de hueso hambriento se consideró a todos los pacientes con hipocalcemia post operatoria por debajo de 8,5 mg/dl por más de 4 días con requerimiento de infusión de calcio, asociado a hipofosfatemia, esta definición fue realizada de acuerdo al consenso de expertos realizado en el servicio de cirugía de cabeza y cuello del Hospital San José de la ciudad de Bogotá.

Resultados

Se incluyeron un total de 247 pacientes con antecedente de hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario que fueron sometidos a paratiroidectomía (Figura 1). El 65,1% fueron hombres y el 34,9% mujeres; la mediana de edad en la población general fue de 57,1 años. La mayoría de los pacientes (49%) eran asintomáticos; dentro de los pacientes que presentaron síntomas, el 14,2% tenían litiasis renal y el 34% osteoartralgías. Las comorbilidades identificadas con mayor frecuencia fueron la hipertensión arterial (52,6%), osteoporosis (36,4%), insuficiencia renal crónica (35,2%), diabetes mellitus (17,4%), neoplasia endocrina múltiple (1,6%) y el 4,9% tenían antecedente de trasplante renal. Respecto a la diferencia de media en los resultados de química

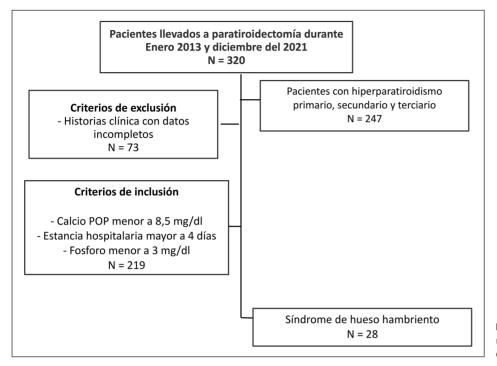


Figura 1. Flujograma pacientes llevados a paratiroidectomía durante enero 2013 y diciembre del 2021.

sanguínea pre quirúrgica, postquirúrgica y su valor estadístico, se evidenció PTH pre y postquirúrgica de 1625 ± 137 pg/mL (p < 0,005); calcio pre y postquirúrgico de $1,87 \pm 0,20$ mg/dl (p < 0,005) y fosforo pre y postquirúrgico de $2,77 \pm 0,42$ mg/dl (p < 0,005) (Tabla 1).

Del total de la población estudiada 28 pacientes cumplieron con la definición de síndrome de hueso hambriento (11,3%), de estos, el 57,1% eran mujeres y el 42,9% hombres, la media de edad fue del 50.9 ± 12 . La mayoría de estos pacientes eran pacientes asintomáticos preoperatoriamente (71,4%), y aquellos que manifestaban síntomas tenían osteoartralgias como único síntoma (28,6%). Las comorbilidades más frecuentes fueron la insuficiencia renal (96,4%), seguido de hipertensión arterial (71,4%), osteoporosis (25%), diabetes mellitus y trasplante renal (7,1%); y en menor frecuencia insuficiencia cardiaca, hipotiroidismo, hepatitis B y glomerulonefritis. El tipo de hiperparatiroidismo que se presentó con mayor frecuencia fue el secundario (92,8%), seguido del terciario (7,2%). La media de días de estancia hospitalaria fue de 9.39 ± 2.96 (IC 5-15). En el 96,5% de los pacientes se documentó hiperplasia paratiroidea en el estudio histopatológico, y en menor frecuencia adenoma paratiroideo (3,6%) (Tabla 2). La concentración sérica preoperatoria de PTH fue de $1737 \pm 757 \text{ pg/mL}$ (IC 302-3493), PTH postoperatoria de 112 ± 117 pg/mL (IC 2,6-580),

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes llevados a paratiroidectomía

m 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1		
Características	Todos los pacie Frecuencia	ntes (n = 247) Porcentaje
Genero Masculino Femenino	162 85	65,6% 34,4%
Asintomático Sí	121	49%
Litiasis Sí	35	14,2%
Osteoartralgías Sí	84	34%
Comorbilidades asociadas Hipertensión arterial Osteoporosis Insuficiencia renal crónica Diabetes Mellitus Trasplante MEN Otras comorbilidades	130 90 87 43 12 4	52,6% 36,4% 35,2% 17,4% 4,9% 1,6% 27,9%
PTH pre (pg/mL)	592 ± 823	
PTH post (pg/mL)	260 ± 596	
Calcio pre (mg/dl)	$36,8 \pm 11$	
Calcio post (mg/dl)	$9,16 \pm 1,36$	
Fosforo pre (mg/dl)	$2,55 \pm 4,74$	
Fosforo post (mg/dl)	$2,36 \pm 0,6$	

calcio pre quirúrgico de $9,39\pm0,85$ mg/dl (IC 8,1-11,2), calcio postoperatorio de $7,5\pm0,51$ mg/dl (IC 6,1-8,4), fósforo preoperatorio de $5,2\pm1,5$ mg/dl (IC 2,4-8,3) y postoperatorio de $2,46\pm0,47$ mg/dl (IC 1,5-3,4) (Tabla 2.1).

Al llevar acabo la asociación entre género femenino y síndrome de hueso hambriento se encontró un OR 2,9 (IC 95% 1,30-6,46) p valor 0,005. Con las variables hipertensión arterial, insuficiencia renal, hiperparatiroidismo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de los pacientes con síndrome de hueso hambriento

Características	Pacientes con SHH (n = 28)	
Género		
Femenino	16 (57,1%)	
Masculino	12 (42,9%)	
Edad	$50,93 \pm 12$	(25-71)
Asintomático	20 (71,4%)	
Osteoartralgías	8 (28,6%)	
Comorbilidades asociadas		
Insuficiencia renal crónica	27 (96,4%)	
Hipertensión arterial	20 (71,4%)	
Osteoporosis	7 (25%)	
Diabetes Mellitus	2 (7,1%)	
Trasplante	2 (7,1%)	
Otras comorbilidades	6 (21,4%)	
Tipo de hiperparatiroidismo		
Secundario	26 (92,8%)	
Terciario	2 (7,2%)	
Hospitalización		
Días	$9,\!39\pm2,\!96$	(5 - 15)
Estudio histopatológico		
Hiperplasia paratiroidea	27 (96,5%)	
Adenoma paratiroideo	1 (3,6%)	

Tabla 2.1. Características bioquímicas de los pacientes con síndrome de hueso hambriento

PTH pre (pg/mL)	1.737 ± 757	(302 - 3.493)
PTH pos (pg/mL)	112 ± 117	(2,6 - 580)
Calcio pre (mg/dl)	$9{,}39 \pm 0{,}8$	(8,10 - 11,2)
Calcio pos (mg/dl)	$7,5\pm0,5$	(6,1 - 8,4)
Fósforo pre (mg/dl)	$5,2 \pm 1,5$	(2,4 - 8,3)
Fósforo pos (mg/dl)	$2,46 \pm 0,4$	(1,5 - 3,4)

Este estudio identificó una prevalencia del síndrome de hueso hambriento del 11,3% en pacientes sometidos a paratiroidectomía; siendo más frecuente en mujeres, en pacientes con hiperparatiroidismo secundario y en pacientes con antecedente de hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica, con reporte de patología predominante de hiperplasia paratiroidea. Este grupo de pacientes requirió de una estancia hospitalaria promedio de 9,39 días de manejo con suplementación de calcio hasta la resolución de los síntomas de hipocalcemia.

Discusión

El hiperparatiroidismo se define como una alteración metabólica, caracterizada por el desbalance entre los niveles de hormona paratiroidea y los niveles de calcio; que se presenta como respuesta a diferentes etiologías, ya sean propiamente de las glándulas paratiroides (hiperparatiroidismo primario), o secundario a problemas renales y/o gastrointestinales (hiperparatiroidismo secundario o terciario⁶.

Como estrategia de manejo inicial se ha propuesto el manejo conservador; sin embargo, cuando no se consigue el ajuste del metabolismo fosfo-calcio y el control de la sintomatología, el paciente debe someterse a manejo quirúrgico⁷, asumiendo el riesgo de complicaciones, entre las que se encuentra el síndrome de hueso hambriento⁶.

Este estudio identificó 247 pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo que tras no tener control de la sintomatología ni control del metabolismo fosfo-calcio fueron sometidos a manejo quirúrgico con la realización de una paratiroidectomía en el Hospital de San José de la ciudad de Bogotá en un periodo de tiempo de 9 años; comparativamente con otros estudios reportados en la literatura mundial, el tamaño de la muestra es mucho mayor, con periodos de tiempo similares. Sin embargo, es importante que uno de los sesgos de selección, lo constituyo el tipo de hiperparatiroidismo estudiado, principalmente el secundario^{8,9}.

A pesar de que el síndrome de hueso hambriento es reconocido como una patología ligada a la paratiroidectomía, su definición carece de una unanimidad, lo que dificulta en la práctica clínica identificar adecuadamente este grupo de pacientes y realizar un diagnóstico temprano. La mayoría de estudios reportados en la literatura médica lo definen como la presencia de hipocalcemia menor de 8,5 mg/dl que persiste durante más de cuatro días después de la intervención quirúrgica^{1,2,6}; sin embargo, hay controversia referente a la necesidad de suplementación de

calcio endovenoso e hipofosfatemia como criterios diagnósticos⁸. Por tal razón, se consideró por parte del grupo de expertos del servicio de cirugía de cabeza y cuello del Hospital de San José de Bogotá, incluir en la definición de SHH el requerimiento de calcio endovenoso aún en pacientes asintomáticos en el post operatorio, con la finalidad de disminuir la probabilidad de tener complicaciones potencialmente mortales como arritmia cardíaca, tetania y estridor laríngeo⁸, o complicaciones relacionadas a la híper excitabilidad nerviosa secundario a la hipocalcemia^{3,10}.

Por otro lado, los niveles de fosforo preoperatorio solo han mostrado ser un factor de riesgo para el desarrollo del síndrome de hueso hambriento, y el rol de su medición en el post operatorio sigue siendo discutido, por lo que sus niveles no excluyen el diagnóstico de síndrome de hueso hambriento^{8,9}.

Con base en lo anterior, la medición de fosforo en los pacientes sometidos a una paratiroidectomía tienen el objetivo de permitir optimizar el manejo médico en la suplementación de calcio; teniendo en cuenta que los niveles bajos de fosforo, postergaran la presencia de hipocalcemia⁸.

Acorde a lo reportado en la literatura, nuestro estudio documentó el predominio de hipofosfatemia en el post operatorio, inclusive en pacientes sin presencia de SHH, por lo que se asume que esta variable no tiene una asociación estadísticamente significativa con la presentación de SHH⁹.

Hasta el momento, hay pocos estudios reportados en la literatura médica mundial que evalúen la prevalencia del SHH. Sin tener en cuenta la definición bajo la cual fueron orientados, la prevalencia reportada varía entre el 28% y el 88% en pacientes sometidos a paratiroidectomía¹¹⁻¹³. A pesar de esto, este estudio identificó una prevalencia mucho menor (11,3%) a la reportada en la literatura. Este hallazgo podría estar relacionado a las características sociodemográficas de nuestra población, como lo han mostrado estudios realizados en poblaciones asiáticas¹⁴ y europeas³. Es importante mencionar que hasta el momento no se ha realizado la medición de la prevalencia de esta patología en la población latinoamericana.

En nuestro estudio, la comorbilidad que se encontró con mayor frecuencia en pacientes con diagnóstico de SHH fue la insuficiencia renal, siendo el hiperparatiroidismo secundario la etiología más frecuente de la desregulación del metabolismo fosfo-calcio, lo cual está acorde a lo demostrado en la literatura^{1,3,15}; sin embargo no es posible identificar otras asociaciones, dado por el sesgo de selección que se encuentra en los diferentes estudios⁸⁻¹⁰.

Acorde a los reportes de frecuencia de los resultados histopatológicos de hiperplasia paratiroidea informados en otros estudios de pacientes con SHH^{3,15}, el 96,5% de los pacientes de nuestro estudio tuvieron un resultado histopatológico que documentó hiperplasia paratiroidea y en menor frecuencia adenoma paratiroideo.

En cuanto a los resultados de los paraclínicos sanguíneos nuestro estudio informo que la concentración sérica preoperatoria de PTH fue de 1738 \pm 757 pg/mL (IC 302-3493), PTH postoperatoria de 112 \pm 117 pg/mL (IC 2,6-580), calcio pre quirúrgico de 9,39 \pm 0,85 mg/dl (IC 8,1-11,2), calcio postoperatorio de 7,5 \pm 0,51 mg/dl (IC 6,1-8,4), fósforo preoperatorio de 5,2 \pm 1,5 mg/dl (IC 2,4-8,3) y postoperatorio de 2,46 \pm 0,47 mg/dl (IC 1,5-3,4), datos que son similares a los documentados en otros estudios con objetivos semejantes a los nuestro^{8,9}.

Lee et al¹⁶, realizaron un análisis retrospectivo de pacientes con hiperparatiroidismo primario que recibieron clodronato o pamidronato 1 a 17 previos a la realización del procedimiento quirúrgico, identificando que este grupo de pacientes no presentaron síndrome de hueso hambriento. Con base en lo anterior, podría generarse la hipótesis de la utilidad del uso pre quirúrgico de terapia con bifosfonatos en pacientes que serán llevados a paratoridectomía, con la finalidad de prevenir y disminuir las complicaciones que se presentan en los pacientes que desarrollan el SHH. Sin embargo, los datos disponibles sobre el uso de terapia con bifosfonato se limitan a estudios retrospectivos, series de casos e informes de casos.

Este es el primer estudio realizado en Colombia que identificó un tamaño de muestra importante superior a lo encontrado en la literatura de pacientes con diagnóstico de síndrome de hueso hambriento tras la realización de manejo quirúrgico, con una prevalencia mucho menor a la encontrada a nivel mundial. Es importante el desarrollo de proyectos de investigación a futuro que identifiquen factores predictores de SHH en estos pacientes para poder dar un manejo oportuno y evitar complicaciones fatales.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

ARTÍCULO ORIGINAL

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos-CEISH.

Agradecimientos: Agradecemos al Departamen-

to de Investigaciones de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, que brindaron asesoría y acompañamiento durante todo el desarrollo de este trabajo de investigación. Igualmente al grupo de residentes y estudiantes y semilleros de investigación del servicio de cirugía de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

Bibliografía

- Guillén Martínez AJ, Smilg Nicolás C, Moraleda Deleito J, Guillén Martínez S, García-Purriños García F. Risk factors and evolution of calcium and parathyroid hormone levels in hungry bone syndrome after parthyroidectomy for primary hyperparathyroidism. Endocrinol Diabetes Nutr. (Engl Ed). 2020;67:310-6.
- Anwar F, Abraham J, Nakshabandi A, Lee E. Treatment of hypocalcemia in hungry bone syndrome: A case report. Int J Surg Case Rep. 2018;51:335-9.
- 3. 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;168:R45-53.
- 4. Masi L. Primary Hyperparathyroidism. Front Horm Res. 2019;51:1-12.
- Headley CM. Hungry bone syndrome following parathyroidectomy. ANNA J. 1998;25:283-9; quiz 90-1.
- Schappacher-Tilp G, Cherif A, Fuertinger DH, Bushinsky D, Kotanko P. A

- mathematical model of parathyroid gland biology. Physiol Rep. 2019;7:e14045.
- Lew JI, Solorzano CC. Surgical management of primary hyperparathyroidism: state of the art. Surg Clin North Am. 2009;89:1205-25.
- Kritmetapak K, Kongpetch S, Chotmongkol W, Raruenrom Y, Sangkhamanon S, Pongchaiyakul C. Incidence of and risk factors for post-parathyroidectomy hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism. Ren Fail. 2020;42:1118-26.
- Ho LY, Wong PN, Sin HK, Wong YY, Lo KC, Chan SF, et al. Risk factors and clinical course of hungry bone syndrome after total parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. BMC Nephrol. 2017;18:12.
- Jain N, Reilly RF. Hungry bone syndrome. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017;26:250-5.
- 11. Goldfarb M, Gondek SS, Lim SM, Farra JC, Nose V, Lew JI. Postoperative hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism of renal origin.

- World J Surg. 2012;36:1314-9.
- Latus J, Roesel M, Fritz P, Braun N, Ulmer C, Steurer W, et al. Incidence of and risk factors for hungry bone syndrome in 84 patients with secondary hyperparathyroidism. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2013;6:131-7.
- Florescu MC, Islam KM, Plumb TJ, Smith-Shull S, Nieman J, Mandalapu P. Calcium supplementation after parathyroidectomy in dialysis and renal transplant patients. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2014;7:183-90.
- Zhang J, Wang C. The Application of Absolute Ethanol in the Treatment of Mucocele of the Glands of Blandin-Nuhn. J Craniofac Surg. 2016;27:e641-e2.
- Borumandi F, Daultrey H, Laji K, Bosman D, Ashford N, Alam P. Detectability and surgical outcomes in parathyroid surgery

 a single-centre experience. Br J Oral Maxillofac Surg. 2019;57:330-5.
- Lee IT, Sheu WH, Tu ST, Kuo SW, Pei D. Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Metab. 2006;24:255-8.