



CIRUGÍA y CIRUJANOS

Órgano de difusión científica de la Academia Mexicana de Cirugía
Fundada en 1933

www.amc.org.mx www.elsevier.es/circir



ARTÍCULO ORIGINAL

Alotrasplante de paratiroides: seguimiento a 2 años



José Manuel Hermosillo-Sandoval^a, Karla Lisseth Leonher-Ruezga^a,
José Alfredo Jiménez-Gómez^a, Clotilde Fuentes-Orozco^b, Alejandro González-Ojeda^b
y Luis Ricardo Ramírez-González^{a,*}

^a Unidad Médica de Alta Especialidad, Departamento de Cirugía General, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

^b Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido el 4 de febrero de 2014; aceptado el 16 de diciembre de 2014

Disponible en Internet el 6 de junio de 2015

PALABRAS CLAVE

Hipocalcemia;
Paratiroides;
Hipoparatiroidismo;
Alotrasplante

Resumen

Antecedentes: El hipoparatiroidismo es una complicación frecuente de la cirugía de cuello. Actualmente el tratamiento es médico, y conlleva complicaciones secundarias a altas dosis de calcio y vitamina D, por lo que el alotrasplante es una opción de manejo.

Material y métodos: Seleccionamos pacientes con hipoparatiroidismo en el periodo abril-diciembre de 2011 de la consulta de Cirugía General, de entre 16 y 65 años, que ingirieran dosis altas de calcio. Los donantes fueron pacientes con hiperparatiroidismo primario y secundario; los trasplantes se realizaron en relación con grupo sanguíneo y antígeno leucocitario humano.

Resultados: Se realizaron 5 alotrasplantes de paratiroides, en pacientes con antecedente de hipoparatiroidismo iatrogénico, mujeres con una edad promedio de 49.8 años; al tener el injerto bajo anestesia local se implanta en el antebrazo no dominante. De los trasplantes realizados 4 se consideran funcionales por elevación de paratohormona y se ha demostrado su función mediante gammagrama sestamibi. Una de las pacientes no mostró aumento de paratohormona ni los estudios de imagen demostraron la funcionalidad del injerto. A 2 años de seguimiento se mantienen con el injerto funcional, pero aún con ingesta de calcio oral aunque a más bajas dosis que antes del trasplante. Ninguna de las pacientes tuvo efectos secundarios a la inmunosupresión.

* Autor para correspondencia: Calle Los Viñeros # 17. Col. Fraccionamiento Villa California Residencial. CP. 45645. Tlajomulco de Zúñiga, Jalisco, México, Tel.: +33 3629 8737.

Correo electrónico: luisricardo.rg@hotmail.com (L.R. Ramírez-González).

Conclusiones: El alotrasplante de paratiroides de vivo no relacionado con esquema de inmunosupresión ha demostrado ser un tratamiento alternativo seguro, para mejorar la calidad de vida al disminuir la ingesta excesiva de calcio y mejorar la actividad física de los pacientes, con sobrevida del injerto a 24 meses de seguimiento.

© 2015 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Hypocalcaemia;
Parathyroid;
Hypoparathyroidism;
Allotransplant

Allogeneic parathyroid: 2-year follow-up

Abstract

Background: Hypoparathyroidism is one of the most frequent complications of neck surgery. The treatment is currently medical; however this involves several complications secondary to high doses of calcium and vitamin D, thus making parathyroid allotransplantation a good management option.

Material and methods: Patients with hypoparathyroidism were selected in the April-December period of 2011 in the general surgical clinic. They were between 16 and 65 years, and ingested high doses of calcium. The donors were patients with primary and secondary hyperparathyroidism, and the transplants were performed in relation to blood group and human leucocyte antigen.

Results: Five parathyroid allografts were performed. All the patients had iatrogenic hypoparathyroidism, all women with a mean age of 49.8 years. The graft was implanted under local anaesthesia in the non-dominant forearm. Four of the patients are so far considered functional due to the increase in parathormone, and demonstrating its function by scintigraphy with sestamibi. One of the patients showed no increase in parathormone or imaging studies that demonstrate its functionality. After a two year follow up the graft remains functional but with oral calcium intake at a lower dose than before transplantation. None of the patients had immunosuppression side effects.

Conclusions: In this study, allogeneic unrelated living parathyroid transplant with an immunosuppressive regimen of six months has proven to be a safe alternative treatment to improve quality of life by decreasing the excessive calcium intake and improving physical activity with adequate graft survival at 24 months follow up.

© 2015 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antecedentes

El hipoparatiroidismo es una de las complicaciones más frecuentes de la cirugía de cuello (tiroides, paratiroides, etc.); su incidencia se relaciona con el tipo de enfermedad o la técnica quirúrgica realizada, así como con la experiencia del cirujano. Se estima que un 10% de los pacientes sometidos a cirugía por carcinoma de tiroides desarrollará hipoparatiroidismo¹.

En la actualidad el único tratamiento establecido para el hipoparatiroidismo son los suplementos de calcio y los complementos de vitamina D, que por la falta de una retroalimentación negativa se asocia frecuentemente a sobredosis o a dosis insuficiente, llevando a complicaciones ya sea de hipo o hipercalcemia. Con la finalidad de evadir las complicaciones relacionadas con el tratamiento médico, se han intentado diversas técnicas quirúrgicas como el autotrasplante de fragmentos de tejido paratiroideo; sin embargo, en muchas ocasiones no es posible tener tejido paratiroideo para este procedimiento.

En 1971, Wells et al. realizaron un alotrasplante de donante vivo relacionado, retirando 2 glándulas paratiroides e implantándolas al hijo, el cual previamente recibió un trasplante renal. Después de un seguimiento de 30 meses se encontró función endocrina en dicho injerto². Desde entonces se han reportado alotrasplantes de paratiroides con diversos resultados³⁻⁵; sin embargo, este procedimiento requiere de inmunosupresión, con los efectos secundarios que esto conlleva.

Uno de los principales problemas del alotrasplante es el rechazo del injerto, y la supervivencia y funcionalidad del trasplante solo es posible cuando el tejido está desprovisto de células presentadoras de antígeno que expresan fuertemente el antígeno leucocitario humano (HLA) clase II. Las células paratiroideas expresan débilmente antígenos del HLA clase I, el cual no es responsable de la reacción de rechazo, por lo que este tipo de tejido ocasiona una baja incidencia de rechazo⁶.

Nosotros presentamos los resultados clínicos de 5 pacientes que recibieron alotrasplante de paratiroides por

hipoparatiroidismo posquirúrgico después de un año de seguimiento.

Material y métodos

Selección de donantes

Pacientes entre 10 y 65 años de edad, los cuales presentaban hiperparatiroidismo primario o secundario; no tenían relación con los receptores. A todos los potenciales donantes se les tomaron serologías para virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana, anticuerpos IgG e IgM para citomegalovirus, Epstein-Barr y derivado proteico purificado, así como HLA, grupo sanguíneo y Rh, para encontrar el receptor ideal del tejido. Cualquiera que saliera positivo en cualquier estudio o que tuviera antecedentes de neoplasia se descartó como posible donante.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para aceptar el trasplante. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente con el número de registro R-2012-1301-74.

Conservación del tejido

Una vez extraído el tejido paratiroideo del donante se preparó para trasplantarlo inmediatamente después de la paratiroidectomía. El tejido se cortó en fragmentos de aproximadamente 2 a 3 mm, enviándose un fragmento para estudio transoperatorio para descartar malignidad; posteriormente cada uno de los fragmentos se colocó en tubos contenedores con solución de preservación Celsior® o Custodiol® de forma estéril, para trasplantarlos inmediatamente después de la extracción.

Selección de receptores

Se identificaron los pacientes con hipoparatiroidismo en la consulta externa del servicio de Cirugía General, con edades entre 16 y 65 años, que tuvieran hipoparatiroidismo secundario al procedimiento quirúrgico (tiroidectomía), con estudios de laboratorio y de imagen (gammagrama paratiroideo) que demostraran el hipoparatiroidismo, además de una ingesta de carbonato de calcio mayor a 2.5 g/día, ingesta de calcitriol mayor a 1 mcg/día e intolerancia gástrica severa al calcio y/o la vitamina D.

Técnica quirúrgica para trasplante

Bajo anestesia local con Xylocaína® al 1% se realizó una incisión de aproximadamente 3 cm en el antebrazo no dominante, se disecó hasta incidir la fascia, se colocaron de 3 a 4 fragmentos en grupos de 4 de tejido paratiroideo, los cuales se marcaron con grapas metálicas, y posteriormente se afrontó la herida. Se seleccionó el antebrazo como el sitio de implante por ser un área con una red vascular bien desarrollada, que va a proveer una cantidad suficiente de oxígeno y nutrientes al tejido injertado y en que es fácil

realizar ultrasonografías y gammagrafías de control con una fácil identificación del tejido.

Esquema de inmunosupresión

Se dejó un esquema de inmunosupresión que consistió en una dosis de inducción con metilprednisolona 250 mg, posteriormente se dejó un esquema con ciclosporina A a razón de 5 mg/kg/día en la primer semana, manteniendo niveles séricos de 200-250, disminuyendo la dosis hasta suspenderla a los 6 meses; y prednisona 20 mg la primer semana, 15 mg la segunda semana, 10 mg la tercer semana, 5 mg la cuarta semana y 2.5 mg de mantenimiento hasta completar 6 meses. Ningún paciente presentó efectos secundarios a ciclosporina.

Monitorización del funcionamiento del trasplante

Antes del trasplante se tomaron muestras de calcio y paratormona (PTH) sérica en todas las pacientes. La medición de PTH se realizó mediante quimioluminiscencia con un equipo ADVIA Centaur® XP de Siemens. Tras el trasplante se tomaron muestras del brazo injertado para ver las concentraciones de calcio y PTH al mes, 3, 6, 9, 12 y 24 meses posteriores al trasplante. Se consideró el injerto funcional al presentar: 1) elevación de PTH en relación con un valor de la misma prequirúrgico; 2) captación del injerto mediante un gammagrama con sestamibi paratiroideo con un equipo Philips Precedence; 3) presencia del injerto y su vascularidad mediante una ultrasonografía, y 4) disminución de la ingesta de calcio oral. Se consideró injerto disfuncional cuando: 1) los niveles de PTH séricos fueran indetectables; 2) presencia de síntomas clínicos como: hormigueo o entumecimiento, y 3) datos de hipocalcemia que forzaran a incrementar la dosis de calcio oral.

Resultados

Se incluyeron 5 pacientes con hipoparatiroidismo, todos del sexo femenino. La etiología de 4 de las pacientes fue: hipoparatiroidismo iatrogénico posterior a cirugía de tiroides, una de las pacientes inicialmente con hiperparatiroidismo primario y posteriormente con hipoparatiroidismo a pesar de haber recibido injerto de su propia glándula. La edad promedio de las pacientes fue de 49.8 años. Todas las pacientes recibieron un injerto de diferente donante, todos portadores de hiperparatiroidismo primario, el cual se seleccionó de acuerdo con el fenotipo del grupo sanguíneo (ABO), siendo 2 A+, 2 O+ y una B+.

Los niveles de PTH sérica antes del trasplante tenían una cifra promedio de 2.2 pg/ml (DE 1.62); calcio 8.14 mg/dl (DE 0.44), fósforo 5.08 mg/dl (DE 0.44) y calcio urinario 146.60 mg/dl (DE 85.27).

Durante el seguimiento las cifras para PTH sérica en el primer trimestre no mostraron un aumento significativo de la hormona, con una media de 2.82 pg/ml (DE 1.45); sin embargo, en el seguimiento al tercer trimestre se observó un incremento significativo con una media de 7.65 pg/ml (DE 1.58). En el seguimiento a 24 meses continúan con un



Figura 1 Gammagrama paratiroideo con aumento en el antebrazo 24 meses después del trasplante, que muestra el injerto captando sestamibi.

incremento de las cifras, con un promedio de 19.07 pg/ml (DE 6.46).

Los niveles de calcio sérico prequirúrgico tuvieron una media de 8.14 mg/dl (DE 0.44), siendo más notable su incremento en el tercer trimestre, con un promedio de 9.26 mg/dl (DE 0.41). A los 2 años de seguimiento se encontraron cifras de calcio estables, con un promedio de 8.51 mg/dl (DE 0.1); aunque no se identificó un incremento significativo del calcio, cabe destacar que a los 2 años de seguimiento las pacientes tomaron una dosis menor de carbonato de calcio, logrando tener casi los mismos niveles de calcio sérico que antes del injerto.

El fósforo durante todo el seguimiento se ha mantenido con cifras elevadas, y sin embargo, en el primer mes es cuando se tuvieron cifras dentro del rango normal-alto, con un promedio de 4.6 mg/dl (DE 0.66), a los 12 meses la media era de 5.2 mg/dl (DE 0.54), y en el último control a 24 meses se obtuvieron las cifras controladas de fósforo, con una media de 5.6 mg/dl (DE 0.77).

Las cifras de calcio urinario mostraron unos valores prequirúrgicos de 146.60 mg/dl (DE 85.27), y a los 24 meses, la media era de 134.54 mg/dl (DE 18.24).

El gammagrama sestamibi y el ultrasonido doppler a los 24 meses en 4 pacientes reportó un injerto que capta el radiofármaco con flujo sanguíneo. En una de las pacientes no se encontró captación del injerto ni se identificó en el ultrasonido (figs. 1–3).

Todas las pacientes tomaban una media de 8.4 g de carbonato de calcio al día; actualmente se encuentran ingiriendo una media de 6 g/día y el injerto es funcional a 2 años de seguimiento. Otro beneficio es que pueden realizar sus actividades básicas cotidianas sin presentar datos de hipocalcemia, cosa que no era posible antes del trasplante (tabla 1).

Discusión

La hipocalcemia severa después de una paratiroidectomía por hiperparatiroidismo es poco común, con una

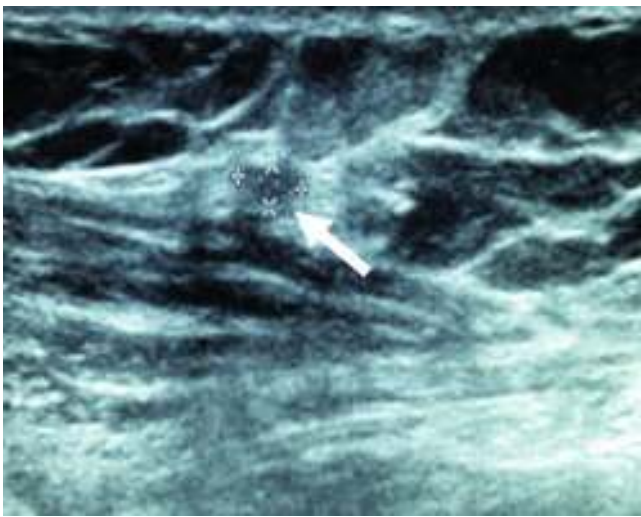


Figura 2 Ultrasonografía de antebrazo a 24 meses donde se aprecia el injerto (flecha).

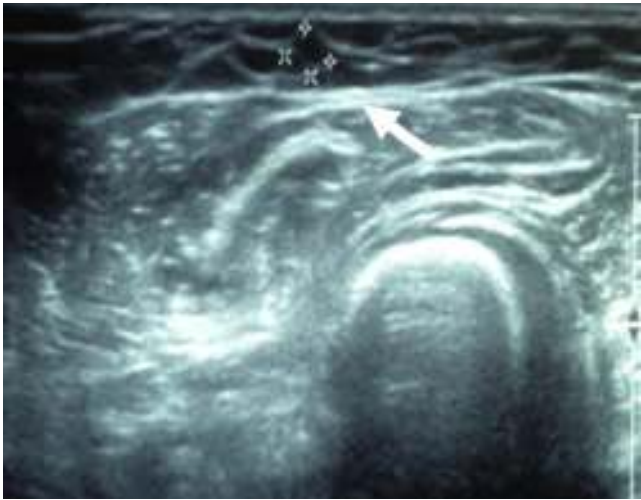


Figura 3 Ultrasonografía tiroidea a 24 meses donde se muestra el injerto (flecha).

incidencia del 1 al 2%. Los pacientes que tienen mayor riesgo son los sometidos a tiroidectomías totales o con resección extensa de las glándulas paratiroides, ya sea por un hiperparatiroidismo primario o por enfermedad de las paratiroides asociada a afección renal (hiperparatiroidismo secundario o terciario). Después de que en 1976 se reconociera el autotrasplante de paratiroides para prevenir el

Tabla 1 Ingesta de calcio oral previa y posterior al trasplante

Paciente	Calcio oral prequirúrgico (g)	Calcio oral posquirúrgico (g)
1	9	4
2	12	8
3	6	4
4	14	9
5	8	5

hipoparatiroidismo permanente, se ha intentado realizar el alotrasplante en pacientes en los que es la única opción de tratamiento, para evitar la ingesta de grandes dosis de vitamina D y calcio, lo que incrementa el riesgo de complicaciones a largo plazo, como son: parestesia, calcinosis multiorgánica y fallo renal^{6,7}.

El alotrasplante de paratiroides es la terapia potencial para el hipoparatiroidismo permanente⁷ con resultados variables y limitados, a pesar de haber sido reproducido en animales de experimentación y en humanos⁷⁻⁹.

Existen diversos métodos para realizar el alotrasplante de paratiroides, entre los que se encuentra el cultivo de células paratiroides, que ha reportado que sus resultados no son duraderos, con el rechazo subsecuente del injerto por mecanismos de inmunidad¹⁰⁻¹². Se han utilizado alginatos para proteger el injerto, y el tratamiento de los injertos previo al trasplante con una atmósfera de CO₂ al 5%; mediante esto se protege a las células de la respuesta inmune, mostrando resultados más duraderos respecto a la función del injerto.

En nuestro estudio decidimos realizarlo de donante vivo no relacionado, buscando compatibilidad mediante el grupo sanguíneo y el HLA, así como un esquema de inmunosupresión a dosis bajas para poder proteger el injerto de un rechazo agudo, ya que esto actualmente ha demostrado tener resultados más duraderos, como los reportados por Belda González et al.¹³. Se decidió utilizar un esquema similar al de trasplante renal, ya que permite recuperar la secreción de PTH por el injerto, esto con base en lo reportado por Flechner et al.¹⁴ quienes en su estudio utilizaron el mismo esquema de inmunosupresión para trasplante renal. Como es bien sabido, el uso de estos medicamentos está asociado con una alta morbilidad y toxicidad, por lo que se llevó a cabo un control estricto de los niveles séricos sin tener ninguna complicación durante el seguimiento; por lo tanto, en pacientes con hipoparatiroidismo permanente, en los que la única opción de tratamiento es el alotrasplante, se puede justificar el uso de estos medicamentos.

Tomando como base nuestros resultados, en 4 pacientes hubo un aumento significativo de las cifras de PTH sérica en las pacientes después de 24 meses de seguimiento, con resultados similares a los reportados por Belda et al.¹³ en donde después de 2 años de seguimiento se mantienen con el injerto funcional y con un incremento de las cifras de PTH sérica; por lo que podemos decir que el alotrasplante de paratiroides es una buena opción de tratamiento para pacientes con hipoparatiroidismo.

Conclusiones

En nuestro estudio se demostró que el alotrasplante de paratiroides de donante vivo no relacionado con esquema de inmunosupresión es un tratamiento alternativo seguro para mejorar la calidad de vida de los pacientes, con lo que se logra disminuir la ingesta excesiva de calcio, así como las complicaciones que conlleva ingerir dosis altas de este; además, mejora su calidad de vida al permitir

que realicen sus actividades básicas cotidianas sin datos de hipocalcemia. Actualmente, en nuestro centro continuamos realizando trasplantes de paratiroides con resultados alentadores, aunque no se puede suspender por completo la ingesta de calcio; clínicamente hay evidencia de mejoría en las actividades de su vida cotidiana y disminución de efectos secundarios por la alta ingesta de calcio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoulx M, Wemeau J, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: Incidence and prediction of outcome. *World J Surg.* 1998;22:718-24.
2. Wells SA Jr, Burdick JF, Hattler BG, Christiansen C, Pettigrew HM, Abe M, et al. The allografted parathyroid gland: Evaluation of function in the immunosuppressed host. *Ann Surg.* 1974;180:805-13.
3. Saxe A. Parathyroid transplantation: A review. *Surgery.* 1984;95:507-26.
4. Alfrey EJ, Perloff LJ, Asplund MW, Dafoe DC, Grossman RA, Bromberg JS, et al. Normocalcemia thirteen years after successful parathyroid allografting in a recipient of a renal transplant. *Surgery.* 1992;111:234-6.
5. Hasse C, Klöck G, Schlosser A, Zimmermann U, Rothmund M. Parathyroid allotransplantation without immunosuppression. *Lancet.* 1997;350:1296-7.
6. Tsuji K, Fuchinoue S, Kai K, Kawase T, Kitajima K, Sawada T, et al. Culture of human parathyroid cells for transplantation. *Transplant Proc.* 1999;31:2697.
7. Feind CR, Weber CJ, Derenoncourt F, Williams GA, Hardy MA, Reemtsma K. Survival and allotransplantation of cultured human parathyroids. *Transplant Proc.* 1979;11:1011-6.
8. Tibell A, Rafael E, Wennberg L, Nordenström J, Bergström M, Geller RL, et al. Survival of macroencapsulated allogeneic parathyroid tissue one year after transplantation in nonimmunosuppressed humans. *Cell Transplant.* 2001;10:591-9.
9. Sollinger HW, Mack E, Cook K, Belzer FO. Allotransplantation of human parathyroid tissue without immunosuppression. *Transplantation.* 1983;36:599-602.
10. Lee MK, Bae YH. Cell transplantation for endocrine disorders. *Adv Drug Deliv Rev.* 2000;42:103-20.
11. Yao CZ, Ishizuka J, Townsend CM Jr, Thompson JC. Successful intracerebroventricular allotransplantation of parathyroid tissue in rats without immunosuppression. *Transplantation.* 1993;55:251-3.
12. Totłoczko T, Woiniewicz B, Sawicki A, Gorski A. Allotransplantation of cultured human parathyroid cells: Present status and perspectives. *Transplant Proc.* 1997;29:998-1000.
13. Belda González I, del Moral JM, Pérez NM, Soto JB, Orihuela JA. Parathyroid allotransplantation as permanent treatment in a renal transplant patient. *Spanish. Cir Esp.* 2012;90:202-3.
14. Flechner SM, Berber E, Askar M, Stephany B, Agarwal A, Milas M. Allotransplantation of cryopreserved parathyroid tissue for severe hypocalcemia in a renal transplant recipient. *Am J Transplant.* 2010;10:2061-5.