

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

EVOLUCIÓN CLÍNICA EN LOS PACIENTES INTERVENIDOS POR HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO. NUESTROS RESULTADOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

V. PINO RIVERO*, T. KEITUQWA YÁÑEZ*, G. TRINIDAD RUÍZ**, M. MARCOS GARCÍA**,
G. PARDO ROMERO**, A. BLASCO HUELVA***

*FACULTATIVO ESPECIALISTA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA, **MÉDICO RESIDENTE DE O.R.L., *** JEFE DE SERVICIO DE O.R.L.
COMPLEJO HOSPITALARIO INFANTA CRISTINA. BADAJOZ

RESUMEN

Nuestro objetivo era comprobar la mejoría clínica que se producía en los pacientes diagnosticados de hiperparatiroidismo primario tras cirugía. Entre abril de 1990 y noviembre del 2002 hemos operado 83 pacientes con este diagnóstico (12 varones y 71 mujeres). Previo a la intervención hemos registrado los niveles de calcio y paratohormona (PTH) así como los síntomas clínicos. Analizamos el tipo de cirugía,

resultado AP, complicaciones y evolución clínica. En más del 97% de los casos obtuvimos una normalización bioquímica postoperatoria en los niveles de calcio y PTH. Un 96% de los pacientes con litiasis renal experimentaron mejoría apreciable, siendo éste el único síntoma estadísticamente significativo ($p < 0,01$). El resto de la sintomatología también mostró grados variables de disminución tras paratiroidectomía ($p > 0,05$).

PALABRAS CLAVE: Hiperparatiroidismo Primario. PTH. Paratiroidectomía. Evolución Clínica.

ABSTRACT

CLINICAL EVOLUTION IN PATIENTS FOLLOWING SURGERY FOR PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM. OUR RESULTS AND OF THE LITERATURE REVIEW

Our aim was to verify the clinical improvement following surgery in patients diagnosed of primary hyperparathyroidism. Between april 1990 and november 2002 we have operated 83 patients with this diagnosis (12 men and 71 women). Before surgery, calcium and parathormone (PTH) levels were measured, Together with clinical symptoms. We analysed

the kind of surgery, AP results, complications and clinical evolution. In over 97% of cases we obtained a biochemical normalization after surgery, 96% of the patients with nephrolithiasis improved notoriously, being this the only statistically significant symptom ($p < 0,01$). The rest of symptoms also decreased following parathyroidectomy ($p > 0,05$).

KEY WORDS: Primary Hyperparathyroidism. PTH. Parathyroidectomy Clinical Evolution.

Correspondencia: Dr. Vicente Pino Rivero (O.R.L.) Avd. Antonio Masa 3, 5ºG. 06005 Badajoz.

Fecha de recepción: 21-3-2003

Fecha de aceptación: 28-8-2003

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de elección del hiperparatiroidismo primario con síntomas evidentes asociados es quirúrgico. En los últimos años asistimos a un aumento del número de casos diagnosticados y a una mayor diversidad de técnicas intraoperatorias para llevar a cabo con éxito la localización del adenoma o hiperplasia responsable de la hipercalcemia clínica. Tras la cirugía, la mayor parte de los autores resaltan la mejoría sintomática producida en los pacientes que repercute positivamente sobre su calidad de vida.

Presentamos un estudio descriptivo que refleja nuestra experiencia actual en el tratamiento y seguimiento de 83 casos de hiperparatiroidismos primarios intervenidos por nuestro Servicio de O.R.L. Analizamos la clínica de presentación previa a la intervención y la mejoría referida por el paciente tras la misma. Hemos analizado aquellos síntomas que más mejoraron tras la paratiroidectomía y subrayamos aquéllos estadísticamente significativos. Dos pacientes de nuestra serie no refirieron ninguna mejoría sintomática y analizamos su causa. A pesar de este dato, basándonos en los resultados globales obtenidos, defendemos la cirugía del hiperparatiroidismo primario como tratamiento de primera elección con un mínimo riesgo de complicaciones en manos expertas. Finalmente realizamos una revisión bibliográfica para comparar nuestra serie con otras publicadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre abril de 1990 y noviembre del 2002 nuestro Servicio de O.R.L. ha intervenido un total de 83 pacientes diagnosticados de hiperparatiroidismo primario, de los que 12 fueron varones (14,46%) y 71 mujeres (85,54%). Las edades oscilaron entre 14 y 79 años con una media de 53 años.

Revisamos las historias clínicas correspondientes para evaluar las siguientes variables preoperatorias: 1) Servicio hospitalario que remite al paciente; 2) Cifras o niveles séricos recientes (menos de 1 mes) de calcio y paratohormona (PTH) ; 3) Patología tiroidea asociada; 4) Clínica de presentación. Ésta última comprendía las hipercalcemias asintomáticas, manifestaciones osteoarticulares, gastrointestinales, psiquiátricas, litiasis renal, hipertensión arterial (HTA), alteraciones oculares y prurito.

Como estudios preoperatorios se solicitaron bioquímica, hemograma, coagulación, radiografía de tórax y ECG en todos los casos. Otras prue-

bas, no presentes en las historias de todos los pacientes, fueron la ecografía, gammagrafía, T.A.C. y R.M.N. En 10 intervenciones se determinó intraoperatoriamente el nivel de PTH intacta rápida o turbo. La técnica quirúrgica adoptada fue alguna de las siguientes: a) Resección de adenoma; b) Paratiroidectomía subtotal; c) Paratiroidectomía total o d) Exploración cervical "blanca" sin exéresis de tejido paratiroideo anómalo.

Las complicaciones analizadas incluyeron la hipocalcemia (transitoria o definitiva si persiste más de 2-3 meses), parálisis recurrencial postoperatoria, serohematomas e infección de la herida quirúrgica. Tras su estancia hospitalaria los pacientes son dados de alta y controlados por diferentes especialidades- O.R.L., Endocrinología, Nefrología- recogiendo en las hojas de evolución la mejoría sintomática. A este respecto diferenciamos varios apartados: A) Pacientes que referían escasa o nula mejoría tras la intervención; B) Ídem, discreta o moderada y C) Franca o gran mejoría sintomática. Por otra parte analizamos individualmente cada uno de los síntomas para valorar cuál o cuáles se beneficiaron más de la cirugía.

El estudio descriptivo para las variables cuantitativas se llevó a cabo utilizando la media, los valores máximo/mínimo y la desviación standard. Las variables cualitativas se expresaron mediante tablas de frecuencia y proporciones. También hemos utilizado el test de Chi cuadrado para contrastar si la mejoría clínica fue o no significativa para una $p < 0,05$. Los programas informáticos empleados fueron el Sigma, SPSS, M. Access, M. Word y Harvard Graphics 3.0.

RESULTADOS

Setenta y uno de los 83 pacientes fueron remitidos por el Servicio de Endocrinología, 7 por Nefrología y el resto se atendieron directamente en nuestras Consultas Externas de O.R.L. 57 y 64 pacientes poseían niveles recientes (analítica de menos de 1 mes) de PTH y calcio sérico, respectivamente. En la Tabla 1 se muestran los valores máximo y mínimo de ambas variables preoperatorias, la media y la desviación standard. Más del 82% de las analíticas tenían cifras de PTH superiores a 100 pg/ml, mientras que en el 76,5% de los casos las calcemias eran superiores a 10,9 mg/dl.

Se recogió patología tiroidea asociada, fundamentalmente nódulos tiroideos o bocios multinodulares, en 14 casos (16,86%). Respecto a la clínica de presentación, el síntoma más frecuente era la

Tabla 1: Valores séricos preoperatorios del calcio, PTH y fósforo. Media, desviación estándar, máximo y mínimo

| Variable | Media | D. Stand. | Máx | Mín |
|-----------------|-------|-----------|------|------|
| Calcio (Mg/dl) | 11,5 | 0,9 | 13,8 | 10,1 |
| PTH i (Pg/ml) | 261 | 124 | 2500 | 63 |
| Fósforo (Mg/dl) | 2,5 | 0,5 | 3,9 | 1,6 |

litiasis renal (60,2%) seguido de la patología osteoarticular (artralgias, osteopenia y dolores óseos generalizados) con un 33,7%. La HTA (32,5%), manifestaciones gastrointestinales tipo ulcus o dispepsias (20,5%), manifestaciones neuropsiquiátricas tipo ansiedad, depresión o pérdida de memoria (10,8%) y el prurito (3,6%) siguieron en orden de frecuencia. Sólo 1 paciente presentaba alteraciones oculares debidas al hiperparatiroidismo y 16 pacientes presentaban o referían hipercalcemias asintomáticas (Tabla 2).

Realizamos 74 resecciones de adenoma mientras que en 7 casos, por sospecha de hiperplasia paratiroidea, se realizaron 6 paratiroidectomías subtotales y una total con autotrasplante en el músculo esternocleidomastoideo homolateral. Reflejamos 2 casos en los que procedimos a una exploración cervical con resultado "blanco", es decir, no hallamos tras la búsqueda bilateral ningún adenoma o hiperplasia responsable del cuadro clínico. El resultado anatomopatológico fue de adenoma en 74 pacientes y de hiperplasia en 7. Más del 86,4% de los adenomas se localizaban en las glándulas

Tabla 2: Manifestaciones clínicas preoperatorias de los 83 pacientes diagnosticados de hiperparatiroidismo primario

| Síntoma | Nº Pacientes | Porcentaje |
|--------------------|--------------|------------|
| Litiasis Renal | 50 | 60,2 |
| Pat. Osteoartic. | 28 | 33,7 |
| HTA | 27 | 32,5 |
| Pat. Gastrointest. | 17 | 20,5 |
| Pat. Psiquiátrica | 9 | 10,8 |
| Prurito | 3 | 3,6 |
| Pat. Ocular | 1 | 1,2 |
| Asintomática | 16 | 19,2 |

Tabla 3: Mejoría clínica registrada. NPP: Número de pacientes con un determinado síntoma. NPM: Ídem, que refirieron mejoría moderada o franca tras cirugía y %PM: Porcentaje de pacientes que mejoraron

| Síntoma | NPP | NPM | %PM |
|-----------------|-----|-----|-----|
| Litiasis | 50 | 48 | 96 |
| Dolor óseo | 28 | 17 | 60 |
| Ulcus/Dispepsia | 17 | 9 | 53 |
| Ansiedad/PSQ | 9 | 4 | 44 |
| HTA | 27 | 11 | 40 |
| Prurito | 3 | 1 | 33 |

paratiroides inferiores. Las muestras de paratiroides remitidas en los dos casos comentados anteriormente fueron informadas como tejido paratiroideo sin alteraciones. Ninguna muestra remitida fue informada como carcinoma de paratiroides.

Se constataron 16 hipocalcemia postoperatorias de las que 15 fueron transitorias y 1 definitiva (más de 3 meses). Hasta el momento sólo hemos tenido una parálisis recurrencial unilateral debida a la cirugía aunque definitiva. Cuatro pacientes presentaron serohematomas y otro una infección de la herida quirúrgica. Contabilizamos dos casos de persistencia de hipercalcemia que consideramos fracaso quirúrgico. Ninguno de ellos ha sido reintervenido hasta la fecha. El resto de pacientes (71,1%) no presentaron ningún tipo de incidencia en el postoperatorio. La estancia hospitalaria media fue de 7 días.

Tras un seguimiento clínico medio de 6 meses (rango entre 3 y 15 meses), 21 pacientes (25,3%) refirieron escasa o nula mejoría sintomática tras la cirugía. Por el contrario, 24 (28,9%) afirmaban encontrarse discreta o moderadamente mejor y el resto, 38 pacientes, manifestaban una gran mejoría sintomática (45,8%). La Tabla 3 registra el porcentaje de pacientes con un determinado síntoma derivado de su hiperparatiroidismo primario que mejoraron subjetiva y/o radiológicamente tras la paratiroidectomía. El único síntoma que experimentó una mejoría altamente significativa ($p < 0,01$) fue la litiasis renal. Cuarenta y ocho de los 50 pacientes que sufrían cálculos urinarios de repetición antes de la cirugía mostraron una franca mejoría o incluso se produjo la desaparición de dicho síntoma. Mejoraron, aunque no significativamente ($p > 0,05$) el 60% de pacientes con manifestaciones osteoarticulares, el 53% de los que sufrían altera-

Tabla 4: Valores analíticos de calcio y PTHi al mes de la cirugía

| Variable | Media | D. Stand. | Máx | Min |
|----------------|-------|-----------|------|-----|
| Calcio (Mg/Dl) | 9,2 | 0,8 | 10,8 | 7,4 |
| Pth (Pg/ml) | 43 | 12 | 70 | 10 |

ciones gastrointestinales y un 44% de los que referían alteraciones neuropsiquiátricas. El 40% de los casos de HTA obtuvieron una disminución de cifras tensionales con un mejor control farmacológico de las mismas. El prurito no desapareció y a lo sumo disminuyó moderadamente su intensidad en uno de los tres pacientes que lo presentaban. La Tabla 4 muestra los valores postoperatorios de calcio y PTH al mes de la cirugía.

DISCUSIÓN

El tratamiento de primera elección para los hiperparatiroidismos primarios con síntomas evidentes asociados a la enfermedad es la cirugía¹. En manos de un equipo experto O.R.L., la paratiroidectomía alcanza un alto porcentaje (mayor del 90%-95%) de correcciones de la hipercalcemia^{2,3} y de los niveles séricos de paratohormona (PTH) responsables de síntomas como la litiasis renal y el dolor osteoarticular que condicionan la calidad de vida de los pacientes que los sufren. En nuestra casuística de 83 pacientes obtuvimos la normalización del calcio en el 97,6% y sólo en dos casos persistió la hipercalcemia. Correspondían a las dos cirugías "blancas" en las que no extirpamos ningún adenoma o hiperplasia paratiroidea. Los niveles de PTH son los que decrecieron más rápidamente debido a su corta vida media, estimada en pocos minutos, mientras que los niveles de calcio son los que disminuyen más lentamente⁴.

En nuestra serie hemos registrado 16 casos de hiperparatiroidismos primarios asintomáticos que suponen un 19, 28% del total. Rusell y col.⁵ reportan hasta un 64% de pacientes asintomáticos (N=500). Otros artículos consultados^{2,3} muestran porcentajes inferiores al nuestro, por lo que podemos afirmar que existe gran variabilidad respecto a esta cuestión. Respecto al tratamiento quirúrgico de estos pacientes, Coston y Pelton⁶ concluyen que la exploración cervical con paratiroidectomía en los casos de hiperparatiroidismo primario asintomático es segura y con una tasa de éxitos similar la obtenida en pacientes con enfermedad sintomática.

La litiasis renal mejoró notoriamente o incluso desapareció en el 96% de los pacientes de nuestra serie siendo el resultado estadísticamente significativo ($p<0,01$). Hedback y col. demostraron clínicamente el incremento de la capacidad de concentración de ambos riñones tras la paratiroidectomía⁷. Deaconson⁸ estudia la tasa de formación de cálculos renales y señala una disminución en la formación de los mismos de 0,36 por año hasta 0,02 después de la intervención ($p<0,001$).

Las alteraciones osteoarticulares (artralgias, osteopenia y dolor óseo generalizado) también experimentaron mejoría (en 6 de cada 10 enfermos) aunque ésta no alcanzó rango significativo. Revisando la literatura, hay autores que presentan mejores resultados respecto a este síntoma con mejorías entre el 76% y el 91%^{9,10}. Estudios de seguimiento a largo plazo que oscilan entre 15 meses y 10 años demuestran que los resultados positivos de la cirugía del hiperparatiroidismo primario perduran en el tiempo^{11,12}. Lo mismo podemos extrapolar para las manifestaciones gastrointestinales aunque hay que tener presente la posibilidad de desarrollar, incluso sin clínica digestiva previa, una pancreatitis aguda que puede comprometer la vida del enfermo¹³. Por ello es fundamental el seguimiento evolutivo de todos los pacientes a pesar del éxito de la intervención.

El control de la hipertensión arterial (HTA) debida a la enfermedad no es fácil en el postoperatorio en líneas generales. Incluso con la normalización bioquímica del calcio y la PTH no es posible garantizar la normotensión y algunos trabajos publicados señalan la posibilidad de desarrollar una HTA *de novo* después de la resección de adenomas¹⁴. Las alteraciones neuropsiquiátricas (depresión, ansiedad, pérdida de memoria) no son despreciables, representando un 10,8% en nuestra serie. Prager y col. afirman que la paratiroidectomía mejora significativamente la capacidad de concentración, la retentiva y en general el desarrollo cognitivo¹⁵.

No hemos realizado ninguna reintervención hasta la fecha. Además de la persistencia de la hipercalcemia podemos encontrarnos con hiperparatiroidismos recidivantes o recurrentes meses después de la cirugía^{2,16}. Por ello insistimos en el control en Consultas Externas de todos los hiperparatiroidismos primarios operados.

CONCLUSIONES

- El tratamiento de elección del hiperparatiroidismo primario sintomático se basa en la cirugía

(paratiroidectomía) a cargo de un equipo O.R.L. con experiencia.

- La cirugía es asumible y mejora globalmente, en mayor o menor grado, la calidad de vida de más del 95% de los pacientes y como mínimo no la empeora.

- El único síntoma que mejoró y fue estadísticamente significativo fue la litiasis renal.

- Para el resto de sintomatología relacionada con el hiperparatiroidismo también obtuvimos mejoría postquirúrgica aunque no fue estadísticamente significativa.

- Los pacientes deben ser controlados posteriormente en Consultas Externas (O.R.L., Endocrinología, Nefrología) para un adecuado seguimiento evolutivo.

REFERENCIAS

- 1.- Irvin III, George L, Cameiro J, Denise M. Changes in the Treatment of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA* 2000; 284; 8.
- 2.- Ferrer Ramírez MJ, Arroyo Domingo M, López Mollá C, et col. Análisis Descriptivo y Resultados Quirúrgicos del Hiperparatiroidismo Primario. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002; 53: 773-780.
- 3.- Toledano A, De Diego JL, Bernáldez R, Gavilán J. Resultados de la cirugía del Hiperparatiroidismo. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1997; 7: 551-555.
- 4.- Debruyne F, Delaere P, Vander Poorten V. Postoperative course of serum parathyroid hormone and calcium after surgery for primary hyperparathyroidism. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001; 55: 153-7.
- 5.- Russell CF, Edis AJ. Surgery for Primary Hyperparathyroidism: Experience with 500 Consecutive Cases and Evaluation of the Role of Surgery in the Asymptomatic Patient. *Br J Surg* 1982; 69: 244-47.
- 6.- Coston SD, Pelton JJ. Success of Cervical Exploration for Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *Am J Surg* 1999; 177: 69-74.
- 7.- Hedback G, Abrahamsson K, Oden A. The Improvement of Renal Concentration Capacity after Surgery for Primary Hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 1048-53.
- 8.- Deaconson TF, Wilson SD, Lemann J Jr. The Effect of Parathyroidectomy on the Recurrence of Nephrolithiasis. *Surgery* 1987; 102: 910-3.
- 9.- Roka R, Niederle B, Kovarik J, Klaushofer K, Scherthaner G, Fritsch A. Clinical long-term Results after Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 513-20.
- 10.- Walgenbach S, Hommel G, Junginger T. Outcome after Surgery for Primary Hyperparathyroidism: Ten-year Prospective Follow-up Study. *World J Surg* 2000; 24: 564-570.
- 11.- Sheldon DG, Lee FT, Neil NJ, Ryan JA Jr. Surgical Treatment of Hyperparathyroidism Improves Health related Quality of Life. *Arch Surg* 2002; 137: 1022-6.
- 12.- Walgenbach S, Hommel G, Bernhard G, Junginger T. Surgical Therapy of Primary Hyperparathyroidism. Quality Life after 10 Years Prospective Observation. *Zentralbl Chir* 2000; 125: 666-70.
- 13.- Niederle B, Roka R, Woloszczuk W, Klaushofer K, Kovarik J, et al. Successful Parathyroidectomy in Primary Hyperparathyroidism: A Clinical Follow-up Study of 212 Consecutive Patients. *Surgery* 1987; 102: 903-9.
- 14.- Sancho JJ, Rouco J, Riera-Vidal R, Sitges-Serra A. Long-term Effects of Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism on Arterial Hypertension. *World J Surg* 1992; 16: 732-6.
- 15.- Prager G, Kalaschek A, Kaczirek K, Passler C, Scheuba C, et al. Parathyroidectomy improves Concentration and Retentiveness in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Surgery* 2002; 132: 930-5.
- 16.- Weber CJ, Sewell CW, McGarity WC. Persistent and Recurrent Sporadic Primary Hyperparathyroidism: Histopathology, complications, and results of Reoperation. *Surgery* 1994; 116: 991-98.