



CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia


Original

Factores de riesgo de persistencia en pacientes con tratamiento quirúrgico de hiperparatiroidismo primario



Santiago Olguín Joseau ^{a,b,*}, Ariel Arias ^{a,b}, Agustín Garzón ^b, Emiliano Peretti ^{a,b}, Luis Guzmán ^a y Marcelo Ruggieri ^{a,b,c}

^a Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina

^b Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital Raúl Ferreyra, Córdoba, Argentina

^c Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba, Córdoba, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de mayo de 2021

Aceptado el 3 de junio de 2021

On-line el 10 de julio de 2021

Palabras clave:

Hormona paratiroidea

Hiperparatiroidismo primario

Paratiroidectomía

Recurrencia

RESUMEN

Introducción: El hiperparatiroidismo primario es la tercera enfermedad endocrina más frecuente. El objetivo de este estudio fue determinar los resultados a largo plazo y los factores de riesgo de persistencia en pacientes operados por hiperparatiroidismo primario. **Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes operados de paratiroidectomía entre 2009-2019. Se definió cura como el restablecimiento de la homeostasis normal del calcio durante un mínimo de seis meses, persistencia como la continuidad de hipercalcemia por más de seis meses postoperatorios, y recurrencia como la reaparición de hipercalcemia luego de un intervalo normocalcémico mayor a seis meses postoperatorios. Se realizó un análisis más detallado en pacientes con normocalcemia y hormona paratiroidea (HPT) elevada postoperatoria. Las variables independientemente relacionadas a persistencia fueron analizadas mediante análisis multivariante.

Resultados: Se incluyeron 212 pacientes. La edad media fue 59 años y 83% fueron mujeres. Se observó cura en 204 pacientes (96,2%), persistencia en ocho (3,8%) y recurrencia en tres (1,4%). Cuatro pacientes (1,9%) presentaron normocalcemia y HPT persistentemente elevada luego de la cirugía. Todos presentaron patología paratiroidea (dos adenoma y dos hiperplasia). En el seguimiento se observaron tres pacientes con fallo renal crónico (FRC) y uno con déficit de vitamina D. La persistencia se asoció independientemente con hiperplasia (Odds ratio=12,6; IC 95%: 1,28-124; p = 0,030) y tejido paratiroideo normal (Odds ratio=188; IC 95%: 9,33- 379; p = 0,001) en el estudio histopatológico.

Conclusión: La paratiroidectomía es un procedimiento seguro en términos de morbilidad y resultados a largo plazo. La hiperplasia y el tejido paratiroideo normal en el estudio histopatológico son factores de riesgo de persistencia.

© 2021 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: santiaolguin@gmail.com (S. Olguín Joseau).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2021.06.005>

0009-739X/© 2021 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Risk factors for surgical failure in patients undergoing surgery for primary hyperparathyroidism

A B S T R A C T

Keywords:

Parathyroid hormone
Primary hyperparathyroidism
Parathyroidectomy
Recurrence

Introduction: Primary hyperparathyroidism is the third most common endocrine disease. The aim of our study was to determine long-term outcomes and risk factors for persistence in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism.

Methods: Retrospective study including patients undergoing parathyroidectomy between 2009- 2019. Cure was defined as reestablishment of normal calcium homeostasis lasting a minimum of 6 months. Persistence was defined by ongoing hypercalcemia more than 6 months after surgery. Recurrent PHTP was defined by recurrence of hypercalcemia after a normocalcemic interval at more than 6 months after surgery. A more detailed analysis was performed on patients with normocalcemia and persistently elevated PTH levels after surgery. Variables independently related to persistence were analyzed by multivariate analysis.

Results: We included 212 patients. Mean age was 59 years and 83% were women. Cure was observed in 204 patients (96.2%), persistence in 8 (3.8%) and recurrence in 3 (1.4%). Four patients (1.9%) presented normocalcemia and persistently elevated PTH after surgery. All presented parathyroid pathology (2 adenomas and 2 hyperplasia). In follow-up we observed that adenoma subgroup presented one patient with CKD and one with vitamin D deficiency while in the hyperplasia subgroup two patients presented CKD. Persistence was independently associated with hyperplasia (Odds ratio=12.6, IC95%=1.28-124, p=0.030) and normal parathyroid tissue (Odds ratio=188, IC95%=9.33-379, p=0.001) on histopathological report.

Conclusión: Primary hyperparathyroidism is a safe procedure in terms of morbidity and long-term outcomes. Hyperplasia and normal parathyroid tissue on histopathological report are risk factors for persistence. An interdisciplinary diagnostic and therapeutic approach is required to prevent persistence.

© 2021 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) se define como la elevación persistente del calcio sérico total con niveles elevados o inapropiadamente normales de hormona paratiroidea (HPT). El único tratamiento definitivo para el HPTP es la cirugía¹⁻³.

Se considera a un paciente curado cuando se logra obtener el restablecimiento de la homeostasis normal del calcio durante un mínimo de seis meses. Se define enfermedad persistente por la continuidad de hipercalcemia por más de seis meses luego de la cirugía. Por otro lado, se considera recurrencia cuando luego de un periodo de normocalcemia de seis meses recurre la hipercalcemia⁴.

Se presenta una cohorte retrospectiva de 212 pacientes tratados con paratiroidectomía entre 2009 y 2019. La edad media fue de 59 años y 176 (83%) fueron mujeres. Se realizó ecografía y centellograma con sestamibi en 155 pacientes (73,1%), ecografía en 29 (13,7%) y centellograma en 28 (55,4%). Ambos estudios coincidieron en 86 pacientes en la ubicación preoperatoria (55,4%).

Considerando que 47 pacientes (22,2%) requirieron además una tiroidectomía total y excluyéndolos del siguiente análisis, se realizó disección focalizada en 127 (59,9%) y exploración bilateral en 38 (17,9%). Se observó enfermedad multi glandular en 13 pacientes (6,1%) y todos se presentaron curados (tabla 1).

La mediana de tiempo quirúrgico fue de 60 minutos. La mediana de estadía hospitalaria fue de un día. Siete pacientes

(3,8%) presentaron complicaciones. Se observaron dos parálisis transitorias del nervio laríngeo recurrente y uno permanente, tres hipocalcemias sintomáticas con necesidad de reinternación y una reintervención por hematoma de sitio quirúrgico.

La media de seguimiento fue de 29 meses (desvío estándar = 21,6). Se curaron 204 pacientes (96,2%). Se observó persistencia en ocho pacientes (3,8%) y recurrencia en tres (1,4%).

Tabla 1 – Variables quirúrgicas

	Cura	Persistencia	p
Disección focalizada	124 (97,6%)	3 (2,4%)	0,272
Exploración bilateral	36 (94,7%)	2 (5,3%)	0,636
Ubicación quirúrgica			0,642
Superior derecha	21 (100%)	0	
Superior izquierda	29 (93,5%)	2 (6,5%)	
Inferior derecha	84 (95,5%)	4 (4,5%)	
Inferior izquierda	68 (97,1%)	2 (2,9%)	
Ectópica	1 (100%)	0	
Estudio histopatológico			0,001
Adenoma	154 (99,4%)	1 (0,6%)	
Hiperplasia	48 (92,3%)	4 (7,7%)	
Tejido normal	2 (40%)	3 (60%)	

Tabla 2 – Análisis multivariante de los factores de riesgo

	OR	IC 95%	p
Hiperplasia	12,6	1,28-124	0,030
Tejido paratiroideo normal	188	9,33-379	0,001
Cirugía normal	1,17	0,09-14,3	0,898
Exploración bilateral	1,80	0,20-15,8	0,594
HPT > 200	0,69	0,12-4,1	0,683
Edad mayor a 60	0,16	0,01-1,86	0,144
Hipertensión	0,16	0,01-1,60	0,121

HPT: hormona paratiroidea.

Cuatro pacientes (1,9%) presentaron normocalcemia y valores de HPT persistentemente elevada luego de la cirugía. Todos presentaron patología paratiroidea en el estudio histopatológico (dos adenomas y dos hiperplasias). En el seguimiento postoperatorio se observó en el grupo de adenomas un paciente con fallo renal crónico (FRC) y uno con déficit de vitamina D, mientras que en el grupo de hiperplasias ambos presentaron FRC.

El análisis multivariante demostró que la persistencia se asoció independientemente con hiperplasia (Odds ratio = 12,6; IC 95%: 1,28-124; p = 0,03) y tejido paratiroideo normal (Odds ratio = 188; IC 95%: 9,33-379; p = 0,001) en el estudio histopatológico (tabla 2).

Se presenta un 96,2% de pacientes curados en nuestra serie en concordancia con las guías de la *American Association of Endocrine Surgeons* que define que debería ser entre un 95-99%⁴.

En los pacientes con persistencia el estudio histopatológico informó un adenoma, cuatro hiperplasias y tres tejidos paratiroideos normales. El paciente con adenoma fue reintervenido con la subsecuente cura mientras que en los siete pacientes restantes se realizó control. El grupo de hiperplasia presentó un paciente con FRC y uno con déficit de vitamina D. En el resto de los pacientes no se identificó otra patología.

A pesar de que los pacientes con normocalcemia y HPT elevada son considerados curados deberían estudiarse causas de hiperparatiroidismo secundario. Nosotros evaluamos este grupo de pacientes y encontramos que todos presentaron patología paratiroidea y otras causas de HPT elevada fueron identificadas (ERC y déficit de vitamina D). Varios autores han reportado causas de normocalcemia con HPT elevada además de las ya mencionadas (edad avanzada, HPT preoperatoria elevada, absorción inadecuada de calcio y disminución en la sensibilidad de la HPT)⁴⁻⁷. A pesar de ello, se espera que este grupo de pacientes presenten eucalcemia en el seguimiento a largo plazo⁸.

Se presenta una recurrencia del 1,4%, similar a lo publicado por otros estudios^{8,9}. En los tres pacientes con recurrencia en nuestra serie el estudio histopatológico informó adenoma. Se realizaron estudios de imágenes y en los tres el sitio de recurrencia coincidió con el preoperatorio. En el primer paciente se realizó control clínico. En el segundo se realizó una reintervención y el informe histopatológico informó adenoma paratiroideo. Luego de la cirugía continuo con persistencia y se perdió el seguimiento. En el tercer paciente se realizaron tres reintervenciones por tres recurrencias y en las tres oportunidades el estudio histopatológico confirmó adenoma y hasta el último control se presenta curada.

El hallazgo de hiperplasia y tejido paratiroideo normal en el estudio histopatológico fueron factores de riesgo para persistencia en nuestra serie. La hiperplasia fue descrita previamente y los autores concluyeron que realizar una disección focalizada puede llevar a un aumento en el riesgo de persistencia debido a patología paratiroidea no objetivada¹⁰. Sin embargo, el estudio histopatológico está disponible luego de la cirugía, por lo que debemos destacar la importancia de una localización meticulosa preoperatoria de la glándula paratiroidea afectada. Además, la alta frecuencia de persistencia en pacientes con tejido paratiroideo normal en el estudio histopatológico refuerza este concepto, ya que la causa del HPTP continúa sin tratamiento en este grupo.

Los criterios bioquímicos utilizados para el diagnóstico deben ser los mismos para definir persistencia o recurrencia. Otras causas de normocalcemia y HPT elevada deberían ser evaluadas luego de seis meses de la cirugía. Debería realizarse un seguimiento a largo plazo en búsqueda de recurrencia. Es importante tener en cuenta estos conceptos porque si se identificada la causa de persistencia o recurrencia puede ser tratada otorgándole un mejor pronóstico al paciente.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saponaro F, Cetani F, Repaci A, Pagotto U, Cipriani C, Pepe J, et al. Clinical presentation and management of patients with primary hyperparathyroidism in Italy. *J Endocrinol Invest*. 2018;41:1339-48. <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-018-0879-z>.
2. Pappachan JM, Elnaggar MN, Sodi R, Jbeili K, Smith PR, Lahart IM. Primary hyperparathyroidism: findings from the retrospective evaluation of cases over a 6-year period from a regional UK centre. *Endocrine*. 2018;62:174-81. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-018-1676-3>.
3. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Inter*. 2017;28:1-19. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-016-3716-2>.
4. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016;151:959-68. <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2310>.
5. Lavryk OA, Siperstein AE. Pattern of calcium and parathyroid hormone normalization at 12-months follow-up after parathyroid operation. *Surgery*. 2017;161:1139-48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2016.10.021>.
6. De la Plaza Llamas R, Ramia Ángel JM, Arteaga Peralta V, García Amador C, López Marcano AJ, Medina Velasco AA. Elevated parathyroid hormone levels after successful

- parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a clinical review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275:659–69. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-017-4836-9>.
7. Schneider DF, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Predictors of recurrence in primary hyperparathyroidism: an analysis of 1386 cases. *Ann Surg.* 2014;259:563–8. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.000000000000207>.
 8. Solorzano CC, Mendez W, Lew JI, Rodgers SE, Montano R, Carneiro-Pla DM, et al. Long-term outcome of patients with elevated parathyroid hormone levels after successful parathyroidectomy for sporadic primary hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 2008;143:659–63. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.143.7.659>.
 9. Ishii H, Mihai R, Watkinson JC, Kim DS. Systematic review of cure and recurrence rates following minimally invasive parathyroidectomy. *BJS Open.* 2018;2:364–70. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs5.77>.
 10. Madsen AR, Rasmussen L, Godballe C. Risk factors for treatment failure in surgery of primary hyperparathyroidism: the impact of change in surgical strategy and training procedures. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273:1599–605.