

Tratamiento del hiperparatiroidismo primario mediante paratiroidectomía dirigida con determinación intraoperatoria de paratohormona

Manuel Preben Aguirre García,* Daniela Díaz Calderón,* José Antonio Posada Torres,* Benjamín Valente Acosta,** Carlos Ortiz Hidalgo,*** Juan Francisco Peña García,* Enrique Stoopen Margain,* Raúl Alvarado Bachmann,* Miguel Francisco Herrera Hernández*

RESUMEN

Introducción: El tratamiento del hiperparatiroidismo primario mediante paratiroidectomía dirigida con medición intraoperatoria de paratohormona ha mostrado una aceptación creciente. El objetivo del estudio consiste en evaluar nuestros resultados con esta técnica. **Material y métodos:** En este estudio descriptivo, observacional, se incluyeron 79 pacientes intervenidos quirúrgicamente en el periodo comprendido entre junio de 2007 y diciembre de 2012. Se analizó su forma de presentación, estudios diagnósticos, estudios de localización, tratamiento quirúrgico, estudio histológico, comportamiento de la paratohormona intraoperatoria y evolución. **Resultados:** Todos los pacientes contaban con diagnóstico bioquímico de hiperparatiroidismo primario y por lo menos un estudio de imagen que demostraba enfermedad uniglandular. En la determinación de paratohormona tomada entre 10 y 15 min después de la escisión del adenoma, se encontraron criterios de curación (descenso > 50% de las cifras basales o normalización) en 77 pacientes. De los pacientes con criterios bioquímicos de curación, uno presentó hipercalcemia postoperatoria (98.7%). En reexploración quirúrgica se demostró hiperplasia. El estudio histopatológico corroboró la presencia de un adenoma paratiroido único en 77 pacientes y doble en dos. **Conclusiones:** La paratiroidectomía dirigida con medición transoperatoria de paratohormona en nuestra institución es una técnica segura y eficaz, con resultados similares a los informados en otros centros.

Treatment of primary hyperparathyroidism by targeted parathyroidectomy with intraoperative parathyroid hormone measurement

ABSTRACT

Background: Surgical treatment of primary hyperparathyroidism (HPT) by targeted parathyroidectomy and intraoperative determination of parathyroid hormone (PTH) has gained acceptance among surgeons. The aim of this study was to assess our results with this approach. **Material and methods:** This is a descriptive, observational study of 79 patients who underwent targeted parathyroidectomy with intraoperative measurement of PTH at the ABC Medical Center between June, 2007 and December, 2012. Demography, presentation, laboratory findings, image studies, surgical treatment, intraoperative PTH changes and outcomes were analyzed. **Results:** All patients had biochemical diagnosis of primary primary hyperparathyroidism and at least one image study showing uniglandular disease. PTH levels 10-15 minutes after the excision of the adenoma suggested cure of the disease (reduction > 50% of the preoperative levels or normalization) in 77 patients. From the group of patients with biochemical criteria of cure, one patient presented postoperative hypercalcemia (98.7%). Surgical reexploration established the diagnosis of parathyroid hyperplasia. Histological study confirmed a single adenoma in 77 patients and a double adenoma in two. **Conclusions:**

* Departamento de Cirugía.
** Departamento de Medicina Interna.
*** Departamento de Patología.

Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 09/07/2013. Aceptado: 23/01/2014.

Correspondencia: Manuel Preben Aguirre García

Hospital ABC Santa Fe. Av. Carlos Graef Fernández Núm. 154, Col. Tlaxala Sta. Fe, Del. Cuajimalpa de Morelos, México, Distrito Federal.
Tel: 16 64 72 90, ext. 1560. Cel: 04455 41408755. E-mail: dr.manuel.aguirre@gmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

Palabras clave: Paratiroides, paratiroidectomía, hiperparatiroidismo.

Nivel de evidencia: IV.

In our institution, targeted parathyroidectomy with intraoperative measurement of PTH is safe and effective. Our results are similar to those from other centers.

Key words: Parathyroid glands, parathyroidectomy, hyperparathyroidism.

Level of evidence: IV.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del hiperparatiroidismo primario (HPT) generalmente es quirúrgico. La reunión de consenso de los Institutos de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica (NIH), en 1991, estableció como indicaciones para realizar paratiroidectomía todos los casos de HPT y los pacientes asintomáticos con elevación de los niveles de calcio (Ca) 1.0 mg/dL por arriba del rango normal, excreción urinaria de calcio en 24 horas mayor a 400 mg/dL, depuración de creatinina menor a 30 mL/kg/m², edad menor de 50 años y disminución de la densidad ósea por debajo de -2.5 desviaciones estándar en cualquier sitio medido.¹ Sin embargo, algunos autores sugieren que la indicación para realizar paratiroidectomía es contar con el diagnóstico bioquímico de hiperparatiroidismo.²

El tratamiento quirúrgico convencional consiste en explorar ambos lados del cuello, identificar las cuatro glándulas y resecar una o más, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad.³ Cerca del 90% de los pacientes con HPT tienen enfermedad de una sola glándula, lo que ha generado el interés de realizar las intervenciones con técnicas de invasión mínima.⁴ Tomando en cuenta importantes avances en diversos estudios de imagen como ultrasonido, tomografía computarizada y gammagrafía, en la actualidad es posible la identificación preoperatoria de la glándula anormal en la mayoría de los pacientes.⁵ Por otro lado, el desarrollo de los ensayos rápidos para la cuantificación de hormona paratiroidea (PTH) ha permitido predecir la curación antes de que concluya el procedimiento quirúrgico al identificar disminución ≥ 50% de los niveles de PTH, o incluso su normalización, 10 a 15 minutos después de haber resecado la glándula anormal.⁶

OBJETIVO

Analizar los resultados del tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario en el Centro Médi-

co ABC empleando paratiroidectomía dirigida y hormona paratiroidea intraoperatoria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrolectivo en el cual se revisaron los expedientes de 79 pacientes a quienes se realizó paratiroidectomía dirigida con medición de PTH intraoperatoria en el Campus Observatorio del Centro Médico ABC en el periodo comprendido entre junio de 2007 y diciembre de 2012. Se analizó su forma de presentación, estudios diagnósticos, de localización, detalles del tratamiento quirúrgico, estudio histológico, comportamiento de la PTH intraoperatoria y evolución. Adicionalmente, se analizó la relación entre el tamaño de la glándula enferma y los niveles preoperatorios de PTH. Se tomó como nivel basal de PTH el resultado de la muestra obtenida 10 minutos antes del inicio de la cirugía. Se utilizó el método de quimioluminiscencia para la obtención de los valores de PTH en todos los sujetos por medio de un equipo Arquitect. Se realizó estadística descriptiva usando promedio, desviación estándar y mediana con valores mínimos y máximos de acuerdo con la distribución de los datos.

Usamos el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la relación entre el tamaño del adenoma paratiroideo y la concentración de PTH. Se realizaron los análisis utilizando SPSS 15.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

Las características demográficas y forma de presentación de los 79 pacientes con HPT incluidos en el estudio se encuentran en el cuadro I. En 73 pacientes se documentó hipercalcemia con elevación de las cifras de PTH, en cuatro se documentó HPT normocalémico, y en dos las cifras de PTH –aunque en el rango normal– fueron inapropiadamente altas para los valores de Ca. Las cifras promedio de Ca, P y PTH preoperatorios fueron de 11.26 ± 0.94 mg/dL, 2.54 ± 0.67 mg/dL y 278 ± 304 pg/mL, respectivamente.

Todos los pacientes contaban con la demostración de enfermedad uniglandular por estudios de imagen antes de la intervención. A 77 pacientes se les realizó gammagrama con MIBI y a 30 se les realizó ultrasonido (US). En todos los gammagramas y en 26 ultrasonidos se documentó una glándula anormal. En 26 pacientes se contaba con ambos estudios de imagen, gammografía y ultrasonido, en los cuales existía una concordancia del 96.1% en cuanto al sitio de localización de la glándula enferma.

Durante la cirugía, en 77 pacientes se identificó únicamente la glándula aumentada de tamaño y en dos se identificó, además, una glándula normal homolateral. Los criterios establecidos para determinar una recuperación biológica fueron la disminución $> 50\%$ o la normalización de los niveles de PTH; la ausencia de estos sugería la realización de una exploración cervical bilateral. En la determinación de PTH tomada entre 10 y 15 min después de la escisión del adenoma, en 69 pacientes hubo descenso $> 50\%$ de las cifras basales de PTH. En ocho enfermos la reducción fue $< 50\%$, pero la cifra postescisión se encontró dentro del rango normal. En dos no hubo ni reducción $> 50\%$ de las cifras basales ni normalización. En la figura 1 se muestra el comportamiento de la PTH intraoperatoria en el grupo estudiado. En los dos enfermos sin reducción $> 50\%$ o normalización, se realizó exploración bilateral de cuello y se encontraron adenomas dobles. Tras la escisión del segundo adenoma se tomaron nuevas determinaciones de PTH, que resultaron normales.

A todos los pacientes se les realizó determinación de Ca al día siguiente de la intervención; en 76 pacientes las cifras fueron normales y en tres se encontraron elevadas. En dos pacientes las cifras se normalizaron en los siguientes días y en uno de los pacientes se confirmó el diagnóstico de hiperparatiroidismo persistente. Se practicó reintervención

quirúrgica y se extirparon dos y media glándulas, estableciéndose el diagnóstico de hiperplasia. La disminución de más del 50% de los valores de PTH o la normalización de la misma predijo normocalcemia postoperatoria en 98.7% de los pacientes. En tres pacientes se documentó «síndrome de hueso hambriento» sintomático que requirió sustitución de calcio.

El estudio histopatológico corroboró la presencia de un adenoma paratiroideo en 77 de los pacientes de la muestra; en los dos pacientes restantes se identificaron adenomas dobles. Una vez extirpadas glándulas adicionales en uno de los pacientes con persistencia, el diagnóstico cambió a hiperplasia. El promedio del peso de las glándulas anormales fue de 720 ± 120 mg ($r = 500-840$). La localización anatómica de los adenomas paratiroideos se muestra en la figura 2.

Encontramos una correlación directamente proporcional entre el peso del adenoma en gramos y la concentración de PTH preoperatoria ($r = 0.498$, $p < 0.001$) (Figura 3).

Se logró recabar por lo menos una determinación adicional de Ca durante el seguimiento en 58 pacientes con normocalcemia postoperatoria inmediata. La determinación se realizó a los 2 ± 1 meses, y en todos se demostraron cifras de Ca dentro del rango normal.

DISCUSIÓN

El HPT primario es una enfermedad que se presenta con mayor frecuencia en mujeres, con un pico máximo de ocurrencia en la sexta y séptima década de la vida. La enfermedad glandular más frecuente en pacientes con HPT es el adenoma paratiroideo, el cual se presenta en aproximadamente 90% de los casos.⁷

Algunos síntomas del HPT, como dolor osteomuscular, anorexia, hipertensión arterial, litiasis renal o fatiga, son muy poco específicos, y conforme

Cuadro I. Características demográficas y presentación clínica de los pacientes.

Variables	Pacientes (n = 79)
Edad (DE)	56.6 ± 14.4
Género M/F	16/63
Hipertensión arterial, n (%)	18 (22.8)
Litiasis renoureteral, n (%)	22 (27.8)
Síntomas gastro-intestinales, n (%)	19 (24.1)
Otros síntomas, n (%)	38 (48.1)
Asintomáticos, n (%)	24 (30.3)

Las variables se expresan en promedio \pm desviación estándar.

Otros síntomas incluyen dolor muscular, óseo o cefalea.

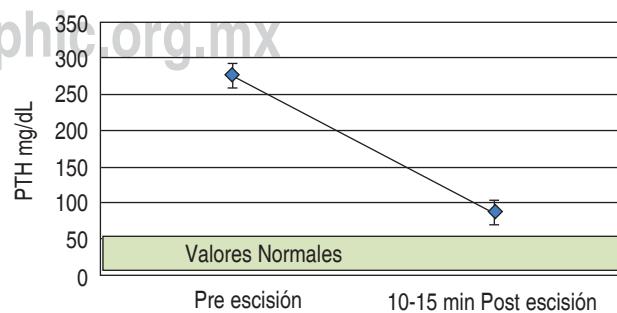


Figura 1. Medición transoperatoria de hormona paratiroidea.

las evaluaciones médicas rutinarias se hacen más frecuentes, el HPT se diagnostica también con mayor frecuencia con bases bioquímicas, en su forma asintomática.⁸ Esta tendencia se muestra también en nuestra serie, al encontrar 24 pacientes asintomáticos.

En forma tradicional, una vez establecido el diagnóstico bioquímico de HPT, el tratamiento consiste en una exploración bilateral del cuello con resección de la o las glándulas enfermas, con o sin el empleo de estudios de localización. Una vez identificadas las glándulas, se procede a extirpar una glándula en los pacientes con adenoma, dos glándulas en los pacientes con adenomas dobles y tres o tres y media en pacientes con hiperplasia.⁹ En 1982 Tibblin y colaboradores¹⁰ propusieron la posibilidad de realizar exploración unilateral del cuello en los pacientes en quienes los estudios de imagen mostraran sólo una glándula crecida. Posteriormente, se han propuesto diversas técnicas de paratiroidectomía dirigida, empleándose para ello incisiones pequeñas,¹¹ técnicas de invasión mínima,¹² técnicas videoendoscópicas¹³ e, incluso, gammagrafía transoperatoria.¹⁴ El éxito de estas técnicas depende en buena parte de los estudios de imagen que se empleen en el preoperatorio.

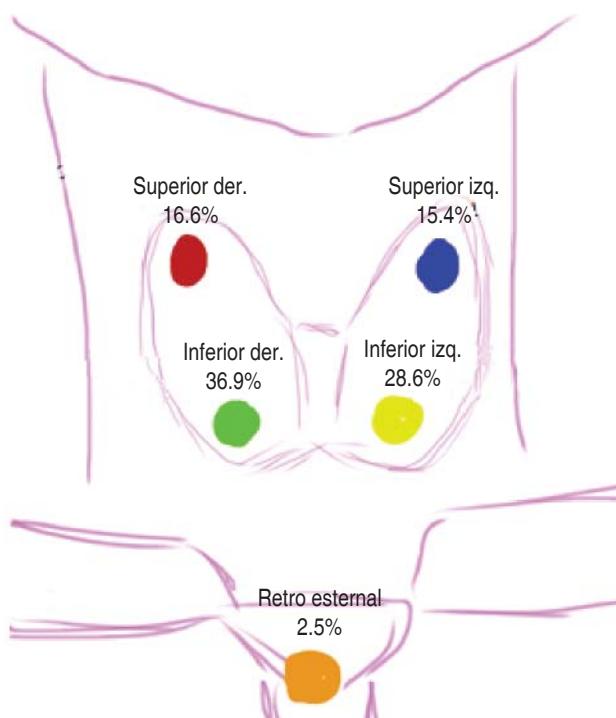


Figura 2. Localización anatómica porcentual de los adenomas paratiroides.

Los avances tecnológicos en los estudios de imagen han permitido tener una sensibilidad del US hasta de 74%,¹⁵ del gammagrama con MIBI de 90 a 100%¹⁶ y de la tomografía computarizada convencional y la de cuarta dimensión de 40 a 90%.¹⁷ En nuestra institución, el estudio de localización más frecuentemente empleado fue el gammagrama con MIBI –que identificó la glándula anormal en todos los pacientes de esta serie–, seguido por el ultrasonido, en 30 pacientes, que fue positivo en 87%.

Otro adyuvante de gran ayuda para guiar la intervención quirúrgica y asegurar la curación de la enfermedad es el empleo de ensayos rápidos para la cuantificación de PTH. Se sabe que la vida media de la PTH es muy corta, y que en los casos en los que se cura la enfermedad al extirpar el adenoma, las cifras de PTH descienden > 50% de los valores preelectroscisión 10 minutos después de extirpada la glándula.¹⁸ Existe una gran variedad tanto en el tipo de ensayos como en la forma de aplicación. En nuestra institución, se emplea una modificación de la técnica habitual para la cuantificación de PTH, en la que al alterar algunas fases del proceso se pueden obtener resultados en 20 a 30 min,¹⁹ en cuanto a la forma de empleo, la mayoría de los cirujanos toma una muestra basal al momento del inicio de la intervención y otra 10 a 15 minutos después de haber extirpado la glándula, buscando reducción superior al 50% y, en muchas ocasiones, la normalización de los valores de PTH. Con esta técnica, la falta de reducción > 50% o normalización de los niveles de PTH en nuestra serie hicieron que se realizaran exploración bilateral en dos pacientes que finalmente tuvieron adenomas dobles, y los criterios transoperatorios de curación permitieron predecir la normalización del Ca postoperatorio en 78 de los 79 pacientes. Es decir, la frecuencia de falsos positivos en fue de 1.3%.

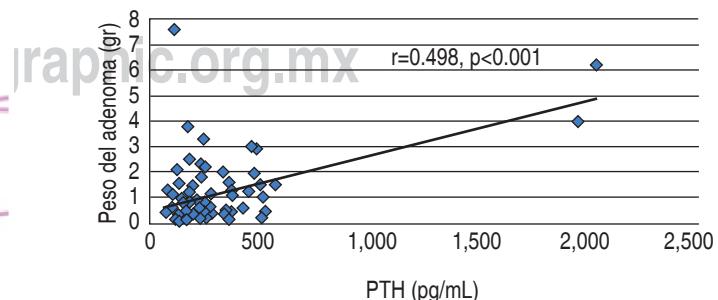


Figura 3. Correlación entre peso del adenoma y la concentración de hormona paratiroides prequirúrgica.

En lo que se refiere a complicaciones, algunos estudios han demostrado que la frecuencia de hipoparatiroidismo transitorio se reduce al explorar solamente un lado del cuello,²⁰ y el uso creciente de vitamina D preoperatoria ha reducido la frecuencia con la que los pacientes desarrollan el «síndrome de hueso hambriento».²¹ En el análisis de nuestros pacientes no se documentaron casos de hipoparatiroidismo transitorio, y sólo tres pacientes desarrollaron «síndrome de hueso hambriento» que requiriera tratamiento.

CONCLUSIONES

Con los resultados de nuestra serie, podemos afirmar que la paratiroidectomía dirigida con determinación transoperatoria de PTH es una técnica segura y eficaz que permite la curación de la gran mayoría de los pacientes con enfermedad uniglandular y se acompaña de una frecuencia muy baja de complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 1991; 6 (Suppl): S1-166.
2. Mozzon M, Mortier P, Jacob P. Surgical management of primary hyperparathyroidism. *Annals of Surgery.* 2004; 240: 949-954.
3. McGill J, Sturgeon C, Kapan SH. How does the operative strategy for primary hyperparathyroidism impact the findings and cure rate? A comparison of 800 parathyroidectomies. *Am Coll Surg.* 2008; 207: 246-249.
4. Baliski CH, Stewart J, Anderson D, Wiseman S, Bugis S. Selective unilateral parathyroid exploration: an effective treatment for primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2004; 189: 596-600.
5. Lo CY, Lang BH, Chan WF, Kung AW, Lam KS. A prospective evaluation of preoperative localization by technetium-99m sestamibi scintigraphy and ultrasonography in primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2007; 193: 155-159.
6. Westerdahl J, Lindblom P, Bergenfelz A. Measurement of intraoperative parathyroid hormone predicts long-term operative success. *Arch Surg.* 2002; 137: 186-190.
7. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010; 43 (2): 417-432.
8. Goasguen N, Chirica M, Roger N. Primary hyperparathyroidism for parathyroid microadenoma: specific features and implications for surgical strategy in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Am Coll Surg.* 2010; 456-464.
9. Van Heerden JA, Grant CS. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: an institutional perspective. *World J Surg.* 1991; 15 (6): 688-692.
10. Tibblin S, Bondeson AG, Ljungberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to a single adenoma. *Ann Surg.* 1982; 195 (3): 245-252.
11. Kunstman JW, Udelson R. Superiority of minimally invasive parathyroidectomy. *Adv Surg.* 2012; 46: 171-189.
12. Donatini G, Materazzi G, Miccoli P. The endoscopic approach to the neck: a review of the literature and an overview of the various techniques. *Surg Endosc.* 2012; 26 (1): 287.
13. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 1996; 83 (6): 875.
14. Norman J, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery.* 1997; 122 (6): 998-1003.
15. Tublin ME, Pryma DA, Yim JH, Ogilvie JB, Mountz JM, Bencherif B et al. Localization of parathyroid adenomas by sonography and technetium tc 99m sestamibi single-photon emission computed tomography before minimally invasive parathyroidectomy: are both studies really needed? *J Ultrasound Med.* 2009; 28 (2): 183-190.
16. Eslamy HK, Ziessman HA. Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: 99mTc sestamibi SPECT and SPECT/CT. *Radiographics.* 2008; 28(5): 1461-1476.
17. Cates JD, Thorsen MK, Lawson TL. CT evaluation of parathyroid adenomas: diagnostic criteria and pitfalls. *J Comput Assist Tomogr.* 1988; 12 (4): 626-629.
18. Irvin GL 3rd, Solorzano CC, Carneiro DM. Quick intraoperative parathyroid hormone assay: surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate, and predict outcome. *World J Surg.* 2004; 28 (12): 1287-1292.
19. Schultess J, van Duren C, Martens M, Costa M, Llop T, Marti T et al. Diagnostic performance of the ARCHITECT C-Peptide Immunoassay. *Clin Chem Lab Med.* 2009; 47 (7): 834-841.
20. Sousa Ade A, Salles JM, Soares JM, Moraes GM, Carvalho JR, Savassi-Rocha PR. Predictors factors for post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Rev Col Bras Cir.* 2012; 39(6): 476-482.
21. Witteveen JE, van Thiel S, Romin JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the postoperative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2013; 168 (3): R45-R53.