

Utilidad de la PTH intraoperatoria como predictor de curación quirúrgica en hiperparatiroidismo primario

José Miguel Domínguez¹, Soledad Velasco¹, Ignacio Goñi², Augusto León², Hernán González², Raúl Claure², Eugenio Arteaga¹, Claudia Campusano¹, Carlos Fardella¹, José Manuel López¹, Lorena Mosso¹, José Adolfo Rodríguez¹, Gilberto González¹.

Usefulness of intraoperative parathormone measurement to predict surgical cure in primary hyperparathyroidism

Background: The aim of the surgical treatment of primary hyperparathyroidism (PHPT) is to achieve its complete cure, evidenced by a normal serum calcium in the postoperative period. Measurement of intraoperative serum parathormone (PTH) can be useful to predict complete cure of the disease. **Aim:** To assess the usefulness of intraoperative PTH measurement to predict complete cure of PHPT. **Material and methods:** Serum PTH was measured to all patients operated for PHPT between 2003 and 2008, before and five and ten minutes after the excision of the parathyroid gland causing the disease. The criteria for complete cure were a normal serum calcium at 24 hours and 6 months after surgery and the pathological confirmation of parathyroid gland excision. **Results:** Eighty eight operated patients, aged 58 ± 15 years (72 females) were studied. Sixty four percent were asymptomatic and their preoperative serum calcium was 11.6 ± 1.2 mg/dl. A normal serum calcium was achieved in 86 patients (98%) at 24 hours and 50 of 52 patients followed for six months (96%). The pathological study disclosed an adenoma in 69 (78%), and multiglandular disease in 16 (18%), a parathyroid cancer in one and a normal gland in one patient. Intraoperative PTH predicted early and definitive cure in 97% and 100% of patients with a single adenoma, respectively. Among patients with multiglandular disease, the predictive figures were 94% and 100%, respectively. **Conclusions:** Intraoperative PTH measurement efficiently predicts early and definitive surgical cure of PHPT (Rev Méd Chile 2009; 137: 1591-6). **(Key words:** Parathyroid diseases; Hyperparathyroidism, primary; Parathyroid hormone)

Recibido el 20 de julio, 2009. Aceptado el 18 de noviembre, 2009.

Departamentos de ¹Endocrinología y ²Cirugía Oncológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

Correspondencia a: Dr. Gilberto González V. Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Lira 85, 5º piso, Santiago, Chile. Teléfono: 3543095. Fax: 6385675. E mail: ggonzale@med.puc.cl

El hiperparatiroidismo primario se caracteriza por la presencia de hipercalcemia asociada a niveles elevados o inapropiadamente normales de hormona paratiroidea (PTH) y grados variables de compromiso óseo y renal¹. Es una patología común que se manifiesta en 1 de cada 1.000 mujeres postmenopáusicas y la relación entre hombres y mujeres afectados es 3:1¹. Con el uso masivo del perfil bioquímico desde 1970, su pesquisa ha aumentado de manera significativa y entre 75% y 80% de los casos son asintomáticos al momento del diagnóstico. Habitualmente, la calcemia se encuentra moderadamente elevada (dentro de 1 mg/dL sobre su valor normal) y los niveles de PTH se encuentran 1,5 a 2 veces sobre el límite superior de normalidad^{1,2}.

El tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario consiste en la remoción de una o más glándulas paratiroideas aumentadas de tamaño y está indicado en la totalidad de los casos sintomáticos^{3,4}. Además, según las últimas recomendaciones del Tercer Panel Internacional de Expertos del año 2009, la cirugía está también indicada como tratamiento de elección en los casos asintomáticos que cumplan alguno de los siguientes criterios: edad menor a 50 años, calcemia >1 mg/dl sobre el límite superior del rango normal, osteoporosis en cualquier sitio, presencia de urolitiasis, velocidad de filtración glomerular menor a 60 ml/min, antecedente de un episodio previo de hipercalcemia asociado a riesgo vital o imposibilidad de continuar seguimiento médico³.

El objetivo de la cirugía en estos pacientes es la curación del hiperparatiroidismo primario, evidenciado clásicamente por la normalización de la calcemia en el posoperatorio. Sin embargo, debe considerarse que existen pacientes que, a pesar de demostrarse normocalcemia en el posoperatorio inmediato (72 h poscirugía), pueden presentar hipercalcemia posteriormente. Si esto ocurre hasta 6 meses después de la cirugía, se define como hiperparatiroidismo primario persistente, es decir, cirugía fallida para remover la o las paratiroideas anormales. En caso que la hipercalcemia se presente después de este período, esta situación se denomina hiperparatiroidismo primario recurrente, es decir, desarrollo de otras paratiroideas anormales⁵.

El éxito de la cirugía en esta patología es altamente dependiente de la experiencia del ciru-

jano, con una tasa de curación de 95% para especialistas en cirugía de cuello e inferior a 85% cuando se tiene menos experiencia^{1,6}. La cirugía habitual consiste en la exploración de las cuatro paratiroideas y la resección de la o las glándulas macroscópicamente anormales. Como 85% de los casos corresponden a adenoma único, este tipo de cirugía podría resultar más extensa de lo necesario para la mayoría de los pacientes⁷.

La PTH tiene una vida media plasmática muy breve (3 a 5 min). En la última década, se han desarrollado ensayos para la medición intraoperatoria de PTH que permiten conocer su nivel pocos minutos después de la resección de posibles glándulas paratiroideas causantes de hiperparatiroidismo primario. De esta forma, se ha extendido progresivamente el uso de PTH intraoperatoria (PTHi) para anticipar la curación quirúrgica del hiperparatiroidismo primario, con resultados mayormente favorables en series extranjeras⁴.

En Chile, esta técnica fue introducida el año 2000, aunque no existe información publicada respecto a la utilidad de la medición de PTHi en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario⁸.

El objetivo general de este trabajo fue evaluar en nuestro medio la utilidad de la medición de PTHi como predictor de curación quirúrgica del hiperparatiroidismo primario.

PACIENTES Y MÉTODO

El estudio incluyó 88 pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía entre septiembre de 2003 y julio de 2008 en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Todos ellos tenían en el preoperatorio hipercalcemia asociada a PTH elevada.

En todos los casos se realizó medición de PTHi siguiendo el protocolo publicado por Irvin, que consiste en la medición de PTH en dos muestras basales (preincisión y prerresección) y a los 5 y 10 min después de la resección de cada glándula macroscópicamente anormal. Se estimó como anticulatorio de curación un descenso de PTHi mayor o igual a 50% respecto del promedio de las muestras basales⁹. Cuando no se consiguió el descenso señalado de PTHi, se exploró una segunda lesión y se tomaron nuevas muestras de PTHi.

El método utilizado para la medición de PTHi fue inmunoensayo electroquimioluminiscente de segunda generación, que utiliza anticuerpos monoclonales dirigidos contra los epítopes en las regiones de los aminoácidos 26-32 y 37-42 (Modular Analytics E170, Roche, rango normal 15-65pg/mL). La calcemia se midió por colorimetría en autoanализador (rango normal 8,5-10,5 mg/dL)¹⁰.

Con el fin de evaluar la curación quirúrgica precoz y definitiva del hiperparatiroidismo primario, se midió la calcemia a las 24 h y a los 6 meses posoperatorio en todos los pacientes. Se consideró como regla de oro para la curación precoz y definitiva la normocalcemia a las 24 h y a los 6 meses, respectivamente, junto a la confirmación histológica de la glándula paratiroidea⁵.

Se evaluaron las características basales de todos los pacientes: demografía, presencia de síntomas (antecedente de litiasis renal, poliuria, compromiso de conciencia, etcétera), calcemia y PTH preoperatorias y etiología del hiperparatiroidismo primario. Se compararon las medianas de los niveles de PTH pre y posoperatorio utilizando la prueba de los signos de Wilcoxon, considerando un nivel de significación de 5%.

Incluyendo los pacientes con adenoma único y enfermedad multiglandular, se calcularon sensibilidad y valor predictivo positivo de la PTHi como indicador de la curación quirúrgica precoz y definitiva del hiperparatiroidismo primario.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows® versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTADOS

Durante el período analizado se operaron 88 pacientes: edad 57,7±15,1 años, 72 (82%) mujeres, 58 (66%) asintomáticos. La calcemia preoperatoria fue de 11,6±1,2 mg/dL (mediana 11,2; rango 10,6-17,5 mg/dL) y la PTH preoperatoria de 212±293 pg/mL (mediana 145; rango 55-2370 pg/mL). Histológicamente, 69 (78,4%) fueron adenoma único, 16 (18,2%) enfermedad multiglandular, 1 (1,1%) cáncer paratiroideo y 2 (2,3%) paratiroides normal. Se logró curación precoz en 86 pacientes (98%) y definitiva en 50 de los 52 (96%) seguidos hasta los 6 meses (Tabla 1).

En los pacientes con adenoma único, la PTHi anticipó la curación precoz en 67 de 69 pacientes, obteniéndose 1 falso positivo y 1 falso negativo, alcanzando sensibilidad y valor predictivo positivo de 98,5%. Respecto a la curación definitiva, la PTHi anticipó ésta en 100% de los 40 casos seguidos hasta los 6 meses (Tabla 2).

Entre los 16 pacientes con enfermedad multiglandular, la PTHi anticipó la curación precoz en 15 y se obtuvo 1 falso negativo, alcanzando sensibilidad de 93,8% y valor predictivo positivo de 100%. Respecto a la curación definitiva, la PTHi anticipó ésta en el 100% de los 10 casos seguidos hasta los 6 meses (Tabla 2).

No fue posible efectuar el cálculo de especificidad, valor predictivo negativo y la razón de verosimilitud, debido a que no hubo pacientes que no cumplieran el protocolo de PTHi ni lograran la curación quirúrgica.

Tabla 1. Características basales de los pacientes con hiperparatiroidismo primario

n	88 pacientes
Edad (años) promedio ± DE	57,7 ± 15,1
Sexo (F/M)	72/16
Asintomáticos	58 (66%)
Calcemia	11,6 ± 1,2 mg/dL (rango 10,6-17,5)
PTH	212 ± 293 pg/mL (rango 55-2.370)
Histología	Adenoma único 69 (78,4%) Enfermedad multiglandular 16 (18,2%) Cáncer 1 (1,1%) Paratiroides normal 2 (2,3%)

Tabla 2. Capacidad predictora de PTHi para curación quirúrgica en hiperparatiroidismo primario

	Curación precoz		Curación definitiva	
	Sensibilidad	VPP	Sensibilidad	VPP
Adenoma único	98,5%	98,5%	100%	100%
Enfermedad multiglandular	93,8%	100%	100%	100%

PTHi =PTH intraoperatoria; VPP =valor predictivo positivo.

Después de la cirugía, la PTH disminuyó a un nadir de $38 \pm 36,1$ pg/mL (mediana 31; rango 30-303 pg/mL), valor que fue significativamente menor que la PTH basal ($p < 0,001$) (Figura 1). En ocho pacientes (9,4%), la PTH postoperatoria fue mayor a 65 pg/mL, límite superior del rango normal.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados demuestran que la medición de PTHi, utilizando el protocolo descrito, predice de manera eficiente la curación quirúrgica precoz y definitiva del hiperparatiroidismo primario en pacientes operados en nuestro centro. Debe destacarse de nuestra serie que ésta incluye seguimiento alejado (6 meses) de más de 50 pacientes

operados de hiperparatiroidismo primario, hecho que no ha sido comunicado previamente en nuestro medio.

Estos resultados son concordantes con series internacionales que han comunicado una sensibilidad de 94% a 97% y una especificidad de 100% para la medición de PTHi en la predicción de curación quirúrgica de hiperparatiroidismo primario^{11,12}.

Al igual que lo publicado en otros estudios, en nuestra serie la principal causa de hiperparatiroidismo primario fue un adenoma único, representando 78% de los casos. La elevada capacidad predictora de PTHi para la curación, permitiría realizar el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario por adenoma único a través de la resección mínimamente invasiva. Esta alternativa de cirugía ha sido recomendada en pacientes

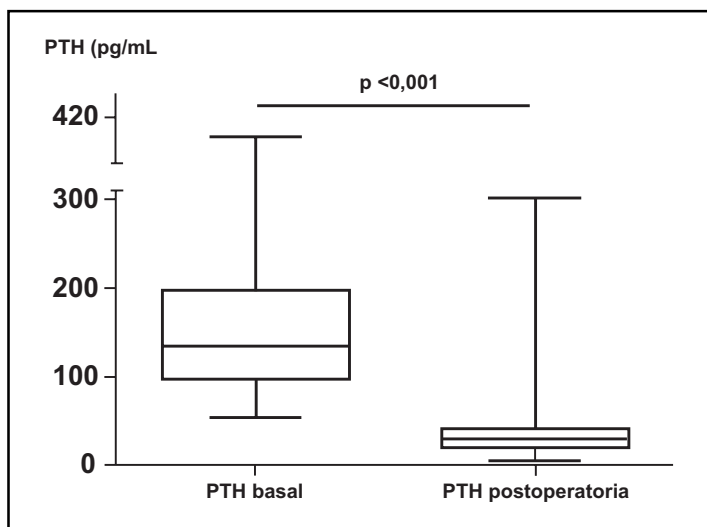


Figura 1. Comparación de niveles de PTH pre y postoperatorios.

sin antecedente familiar de hiperparatiroidismo primario, sometidos a una primera cervicotomía, con estudio de imagen compatible con adenoma único paratiroideo en ecografía o cintigrama paratiroideo y sin sospecha de neoplasia endocrina múltiple¹³. Existe menor evidencia respecto de la utilidad del uso de PTHi en presencia de enfermedad multiglandular. Estudios extranjeros sugieren que la técnica quirúrgica mínimamente invasiva con exploración cervical unilateral tiene una eficacia similar al abordaje quirúrgico habitual del hiperparatiroidismo primario y se asocia a un menor tiempo operatorio, de hospitalización y a una menor tasa de complicaciones como hipocalcemia^{7,12,14-16}.

Dado el escaso número y seguimiento de pacientes con enfermedad multiglandular en nuestra serie, los resultados del protocolo de PTHi para este subgrupo deben ser interpretados todavía como preliminares. Aun cuando se logre un número y seguimiento mayor de pacientes, el impacto de la PTHi en el manejo quirúrgico de este subgrupo, podría ser menor dado que en algunos de estos pacientes (*e.g.* neoplasia endocrina múltiple), la cirugía debe resecar la totalidad de las glándulas paratiroides o dejar una mínima fracción de ellas.

Es importante destacar que cuando la PTHi desciende 50% o más, la persistencia de PTH sobre el rango normal o su elevación precoz en el posoperatorio no implica necesariamente hiperparatiroidismo primario persistente, pues entre 20% y 25% de los pacientes que logran curación quirúrgica mantienen niveles elevados de esta

hormona por distintos factores^{17,18}. Entre ellos, destaca la presencia de valores inadecuados de vitamina D, definidos como 25 (OH)D <30 ng/mL, dada la conocida relación inversa entre el estatus de vitamina D y los niveles de PTH¹⁹. En tal contexto podría plantearse que la dinámica de descenso y secreción de PTH sea distinta de lo observado en poblaciones suficientes de vitamina D. En Chile, nuestro grupo ha demostrado que existe una alta prevalencia de valores inadecuados de vitamina D en la población general y, específicamente, en mujeres posmenopáusicas, grupo más frecuentemente afectado por el hiperparatiroidismo primario^{20,21}. Sin embargo, los resultados de este estudio sugieren que la aplicación del protocolo de PTHi evaluado es útil incluso en poblaciones con alta prevalencia de valores inadecuados de vitamina D.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Como ya se comentó, es deseable un número mayor de casos con enfermedad multiglandular. Asimismo, la ausencia de mediciones simultáneas de 25 (OH)D y PTH, no nos permitió evaluar directamente la interrelación de ambas en el posoperatorio.

En conclusión, este estudio valida por primera vez en nuestro medio que la medición de PTHi según el protocolo descrito predice eficientemente la curación quirúrgica del hiperparatiroidismo primario. Estos resultados son especialmente aplicables como respaldo para el uso de cirugía mínimamente invasiva en pacientes con adenoma único como causa del hiperparatiroidismo primario.

REFERENCIAS

1. SILVERBERG SJ, BILEZIKIAN JP. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 494-503.
2. KHAN AA, BILEZIKIAN JP, POTTS JT Jr. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 333-4.
3. BILEZIKIAN JP, KHAN AA, POTTS JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 335-9.
4. UDELSMAN R, PASIEKA JL, STURGEON C, YOUNG JE, CLARK OH. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 366-72.
5. CHAN TJ, LIBUTTI SK, McCART JA, CHEN C, KHAN A, SKARULIS MK ET AL. Persistent primary hyperparathyroidism caused by adenomas identified in pharyngeal or adjacent structures. *World J Surg* 2003; 27: 675-9.

6. LÓPEZ JM, SAPUNAR J, CAMPUSANO C, ARTEAGA E, RODRIGUEZ JA, LEÓN A ET AL. [Changes in the clinical presentation of primary hyperparathyroidism. Analysis of 84 cases]. *Rev Méd Chile* 1993; 121: 265-72.
7. MICCOLI P. Parathyroid surgery: we only need a minimal surgical approach. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 570-3.
8. VARELA S, OVIEDO S, AMAT J, ROSSI R, VIAL MJ. Experiencia de control intraoperatorio de en HPP con PTH intacta "rápida". Resultados preliminares. *Revista Osteología* 2001; 4: 1.
9. IRVIN GL 3RD, DEMBROW VD, PRUDHOMME DL. Clinical usefulness of an intraoperative "quick parathyroid hormone" assay. *Surgery* 1993; 114: 1019-22; discussion 22-3.
10. JORDAN CD FJ, LAPOSATA M, LEWANDROWSKI KB. Normal reference laboratory values. *N Engl J Med* 1992; 327: 6.
11. IRVIN GL 3RD, DERISO GT, 3RD. A new, practical intraoperative parathyroid hormone assay. *Am J Surg* 1994; 168: 466-8.
12. CHEN H, PRUHS Z, STARLING JR, MACK E. Intraoperative parathyroid hormone testing improves cure rates in patients undergoing minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery* 2005; 138: 583-7; discussion 7-90.
13. CLARK OH. How should patients with primary hyperparathyroidism be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3011-4.
14. SHOMAN N, MELCK A, HOLMES D, IRVINE R, BUGIS S, ZHANG H ET AL. Utility of intraoperative parathyroid hormone measurement in predicting postparathyroidectomy hypocalcemia. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 37: 16-22.
15. CASANOVA D. Minimally invasive surgery of thyroids and parathyroids. *An Sist Sanit Navar* 2005; 28 Suppl 3: 103-8.
16. SHINDO ML, ROSENTHAL JM. Minimal access parathyroidectomy using the focused lateral approach: technique, indication, and results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 1227-34.
17. MIZRACHI A, GILAT H, BACHAR G, FEINMESSER R, SHPITZER T. Elevated parathyroid hormone levels after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Head Neck* 2009; 31: 1456-61.
18. HERMANN M. Primary hyperparathyroidism: Postoperative normocalcemic hyperparathyrinemia after curative parathyroidectomy. *Chirurg* 2009, May 27. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/5344176q5002647p/fulltext.pdf> (Consultado el 21 de octubre de 2009).
19. HOLICK MF. The parathyroid hormone D-lemma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3499-500.
20. GONZÁLEZ G, ALVARADO JN, ROJAS A, NAVARRETE C, VELÁSQUEZ CG, ARTEAGA E. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause* 2007 May-Jun; 14 (3 Pt 1): 455-61.
21. RODRÍGUEZ JA VG, TRINCADO P. Fracturas vertebrales, osteoporosis y vitamina D en la posmenopausia. Estudio en 555 mujeres en Chile. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 31-6.