



Causas de recidiva de hiperparatiroidismo secundario luego de paratiroidectomía en pacientes del Hospital Maciel.

Ciclo de Metodología Científica II-2018. Grupo 58
Hospital Maciel
Facultad de Medicina - UDELAR

Br. Ciganda, Nicole.
Br. Gortari, Sebastián.
Br. Leites, Cecilia.
Br. Lemes, Eloisa.
Br. Macedo, Cecilia.
Br. Salinas, Diego.
Orientador: Dr. Armand Ugon, Gustavo.

ÍNDICE

Resumen	2
Introducción	3
Marco teórico.....	4
Objetivos	9
Metodología	10
Resultados	12
Discusión	14
Conclusión	16
Bibliografía	17
Agradecimientos.....	19
Anexos	20

Resumen:

El objetivo general de la investigación es estudiar las causas de recidiva de hiperparatiroidismo secundario (HPTS) luego de la paratiroidectomía (PTX) en pacientes del Hospital Maciel.

El mismo se llevará a cabo a través de un estudio descriptivo y retrospectivo, basado en la revisión de historias clínicas de los pacientes que se encuentran en hemodiálisis en dicha institución y fueron intervenidos quirúrgicamente para el tratamiento de la enfermedad entre los años 2010 y 2017 inclusive.

Las variables a recabar de las historias clínicas serán las siguientes:

- Sexo.
- Edad.
- Tiempo en hemodiálisis hasta primera cirugía.
- Tiempo en el que se presenta la recidiva luego de la paratiroidectomía.
- Procedimiento quirúrgico.
 - Paratiroidectomía 7/8.
 - Paratiroidectomía < 7/8.
 - Paratiroidectomía 7/8 más autoimplante.
 - Paratiroidectomía total más autoimplante.
 - Paratiroidectomía total.
- Calcio pre y post paratiroidectomía.
- Fósforo pre y post paratiroidectomía.
- PTH pre y post paratiroidectomía.
- PTH intraoperatoria.
- Prurito.
- Dolores óseos.
- Fractura.
- Calcinosis tumoral.
- Calcifilaxia.
- Pérdida severa de talla.

VARIABLES QUE DEFINEN EL RESULTADO:

- Causas de recidiva:
 - .. Cirugía insuficiente (resección menor a 7/8).
 - .. Presencia de una glándula supernumeraria.
 - .. Presencia de una glándula ectópica.
 - .. Presencia de una glándula supernumeraria-ectópica.
 - .. Paratiroidectomía total más autoimplante.

Palabras clave: hiperparatiroidismo secundario, paratiroidectomía, recidiva.

Introducción:

El HPTS se define por un aumento de la hormona paratiroidea o parathormona (PTH) en respuesta a un proceso extraglandular, consecuencia de la enfermedad renal crónica (ERC) en estadio cinco.

El propósito del estudio es determinar la prevalencia y causas de recidiva de la enfermedad en pacientes con esta intervención quirúrgica en el Hospital Maciel.

La mayoría de los pacientes con esta patología reciben un tratamiento médico, con buenos resultados, a base de calcio y vitamina D, calciomiméticos, administración de análogos de la vitamina D, y para disminuir la hiperfosforemia quelantes de fosfato en el intestino.

Aproximadamente 5 a 10% de los pacientes con HPTS requieren paratiroidectomía.

Actualmente en Uruguay se emplea como tratamiento quirúrgico de elección, para el HPTS, la paratiroidectomía subtotal siete octavos (PTX 7/8), cuya prevalencia de recidiva es 8,3% y de persistencia 22%.

Una dificultad a destacar es que no hay antecedentes de una investigación similar realizada en el Hospital Maciel y por lo tanto no se cuenta con conocimiento sobre la evaluación de los resultados de este procedimiento quirúrgico. A su vez se desconoce la prevalencia de recidiva de HPTS en el Hospital Maciel.

Consideramos que esta investigación puede tener un importante beneficio para los pacientes ya que podremos evaluar aspectos que podrían ayudar a evitar reintervenciones quirúrgicas, mejorar los síntomas y la calidad de vida de la población.

Marco teórico:

Definición: En el hiperparatiroidismo, existe una alteración en el funcionamiento de las glándulas paratiroides (GPT), secretando en exceso la PTH. Esta es un péptido de 84 aminoácidos, con una vida media corta, entre 2 y 4 minutos. La mayoría (70%) se metaboliza en el hígado y el resto en los riñones (20%). Se considera como su principal función el mantener la homeostasis del calcio. Los niveles séricos de PTH se pueden determinar a través de la inmunoquimoluminiscencia (ICMA) o inmunoradiometría (IRMA), y su rango normal oscila entre 10 a 65 pg/ml. (1)

En el HPTS, hay un incremento en la actividad de todas las GPT, debido a un estímulo extraglandular. (1)

La causa más frecuente, es la ERC, y en quienes la padecen el HPTS afecta de forma directa la calidad de vida. (2) Sin embargo, se puede producir en cualquier situación donde haya menor disponibilidad de calcio iónico. Se consideran como otras causas posibles la pérdida renal crónica de calcio (hipercalciuria idiopática), malabsorción de calcio, raquitismo, osteomalacia y el pseudohipoparatiroidismo. (1)

Esta enfermedad predomina por lo general a partir de los cuarenta años y en el sexo femenino. (3)

A su vez afecta aproximadamente al 100% de los pacientes en hemodiálisis por más de 2 años. Entre un 5 y 10% de estos pacientes, requerirán intervención quirúrgica para controlar el trastorno a pesar de la profilaxis y un tratamiento médico correcto. (4)

Glándulas paratiroides: embriología y anatomía: Las GPT derivan a la 5ta semana de gestación del endodermo faríngeo. En el 90% de los casos las glándulas son 4, 2 superiores y 2 inferiores. Las superiores provienen de la 4ta bolsa branquial y las inferiores de la 3ra, específicamente de su porción dorsal.

La localización de las superiores es más constante que la de las inferiores. En el 80% de los casos, se encuentra en íntima relación con la cápsula tiroidea, cuyo centro se localiza 1 cm por arriba de la unión de la arteria tiroidea inferior y el nervio laríngeo recurrente.

Las paratiroides inferiores en el 50 a 60% de los casos se ubican en los polos inferiores de la tiroides, en su cara lateral, posterior o anterior y generalmente se relacionan con el nervio laríngeo recurrente; del 20 al 26% se ubican en los ligamentos tiroíticos o en la región superior cervical del timo. Menos de 9% se encuentra entre el manubrio esternal y el timo y menos de 7% se ubica a nivel del tercio medio de la cara posterior de los lóbulos tiroideos.

En lo que respecta su irrigación, el 80% recibe una rama arterial, originada de la arteria tiroidea inferior. El drenaje venoso es en paralelo a los pedículos arteriales y drena en el sistema yugular interno; mientras que el drenaje linfático se comparte con la tiroides hacia el sistema paratraqueal y cervical profundo.

Macroscópicamente son de superficie brillante, lisa y de aspecto lobulado. Su coloración varía dependiendo de su vascularización, sus células oxifílicas y su contenido graso. Una glándula normal pesa entre 30 a 40 mg y mide aproximadamente 3 x 5 x 1 mm. En cuanto a su forma, es ovalada en el 80% de los casos, alargada en 11%, bilobulada en 5% y multilobulada en un 1%.

Las características macroscópicas mencionadas, se modifican ampliamente ante la ocurrencia de un HPTS. Frecuentemente son glándulas de mayor tamaño, oscuras y voladas. (1)

Fisiología de la hormona paratiroidea: La PTH es central en la regulación del metabolismo del fósforo y del calcio. Esta hormona es sintetizada y secretada a nivel de las glándulas paratiroides. Puede ser estimulada por la disminución del calcio iónico plasmático, de manera

que sus acciones tienden a restaurarlo. Estas incluyen la estimulación de la reabsorción tubular renal de calcio, el aumento de la producción de calcitriol (vitamina D3) por estímulo de la enzima 1α -hidroxilasa renal aumentando así la absorción intestinal de calcio y la estimulación de los osteoclastos aumentando la reabsorción ósea, con la consecuente salida de calcio iónico desde la matriz ósea. La síntesis de PTH también puede ser estimulada por aumentos del fósforo plasmático. En respuesta, la PTH produce un aumento de la excreción renal de fósforo. (5)

Fisiopatología:

Enfermedad renal crónica:

La ERC se define como la pérdida progresiva de la función renal en un período variable de tiempo, meses o años, debido a un daño parenquimatoso renal bilateral y difuso.

Consensos internacionales y nacionales definen ERC por la presencia durante al menos 3 meses de marcadores de lesión renal en orina, sangre o imágenes o por índice de filtrado glomerular menor de 60 ml/min/1,73m². (6)

Hiperparatiroidismo secundario en la ERC:

La ERC se asocia a diversas alteraciones del metabolismo mineral y óseo, siendo una importante causa y consecuencia de estas el HPTS.

Como se expuso anteriormente, el HPTS se caracteriza por un aumento de la síntesis y la secreción de la PTH, junto con una hiperplasia de la glándula paratiroidea. Los mecanismos fisiopatológicos que llevan al desarrollo del HPTS incluyen:

- Disminución de la excreción renal de fósforo: Esto se produce en consecuencia de la disminución del filtrado glomerular. La hiperfosfatemia constituye un estímulo directo para la secreción de hormona paratiroidea, e indirecto debido a su efecto hipocalcémico por precipitación del calcio en forma de complejos de fosfato de calcio.
- Aumento del factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23): Sintetizada a nivel de los osteocitos y osteoblastos en respuesta al aumento del fósforo plasmático, esta hormona determina un aumento de la fosfaturia por disminución de la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal nefronal. Sin embargo contribuye a la producción del HPTS debido a la disminución de la bioactivación de la vitamina D3 por inhibición de la enzima 1α -hidroxilasa renal.
- Disminución de la bioactivación de la vitamina D3: Es causada tanto por el efecto inhibitor de FGF-23 como por la disminución de la masa nefronal funcionante. La vitamina D3 inhibe la síntesis de PTH, así su disminución contribuye al aumento de la secreción de PTH.
- Calcio: Si bien en la ERC no es frecuente que se presente hipocalcemia debido al aumento persistente de la PTH, si existe una tendencia a ello. Sus mecanismos son multifactoriales, tanto por una menor absorción intestinal de calcio debido a la menor producción de vitamina D3, la resistencia ósea a la acción de PTH, y el aumento de precipitación de calcio secundario a la hiperfosfatemia. La hipocalcemia constituye un fuerte estímulo para la secreción de PTH. (1)(6)

Clínica: Al inicio el HPTS es asintomático, luego en su evolución pueden aparecer síntomas osteoarticulares, como dolores óseos, deformaciones óseas, y fracturas. (7) Las alteraciones óseas que sufren los pacientes con HPTS y ERC se denominan osteodistrofia renal, y se produce por la estimulación de los osteoblastos por la PTH, generando destrucción progresiva de las

trabéculas óseas. (8) Esto ocasiona lesiones de osteítis fibrosa quística que son típicas de esta enfermedad. Clínicamente se manifiesta por dolor óseo, y se puede observar en la radiografía resorción subperióstica. En casos graves se pueden ver quistes en huesos largos o planos. Asimismo, se pueden observar lesiones en “sal y pimienta” en la radiografía de cráneo. (1)

La enfermedad ósea adinámica es causada por el bajo recambio óseo, y puede asociarse a mayor riesgo de fracturas y calcificaciones a nivel vascular. (7)

Otra manifestación clínica importante es la hipertensión arterial (HTA) asociada a la calcificación de vasos sanguíneos y diferentes órganos del sistema cardiovascular. En la piel pueden aparecer pequeñas máculas y pápulas de consistencia firme que corresponden a calcificaciones de pequeñas arteriolas. Si la calcificación sucede a nivel de las arterias coronarias puede dar lugar a isquemia cardíaca. Esto aumenta la morbimortalidad de estos pacientes, siendo la causa cardiovascular la principal causa de muerte en los pacientes en diálisis. (1)

Diagnóstico: Para el diagnóstico de las enfermedades de las paratiroides es necesario determinar las concentraciones séricas de calcio, fósforo y PTH, entre otros parámetros.

La evaluación del calcio sérico total es el método de primera elección para el diagnóstico inicial. La calcemia normal luego de 12 horas de ayuno es de 8,5 - 10,5 mg/dl. En el HPTS suele estar dentro de la normalidad o ser baja. (7)

A su vez, la calcemia puede verse alterada por la concentración de albúmina de la sangre. Por lo tanto es pertinente ajustar el calcio sérico total a la albuminemia con la siguiente fórmula:

$$Ca \text{ total corregido (mg/dl)} = Ca \text{ total (mg/dl)} + 0,8 [4 - \text{albúmina (gr/dl)}]$$

El valor óptimo de calcemia corregida en diálisis es 8,4 a 9,5 mg/dl. (9) Por otro lado es importante medir el calcio iónico, ya que el 45% del calcio circula en forma libre o ionizada y esta concentración es independiente de las oscilaciones de las proteínas séricas. (7) Su determinación se realiza pre diálisis y sus valores normales son 1,1 – 1,3 mmol/l. (9)

Asimismo es útil valorar el fosfato sérico ya que es un factor de riesgo de calcificación vascular y valvular. Su rango normal es 2,4 - 4,7 mg/dl. En el HPTS sus valores están aumentados debido a que disminuye su filtración en el riñón. (7) Se ha demostrado una correlación significativa de mortalidad con niveles de fósforo plasmático inferiores al valor de referencia y superiores a 6,5 mg/dl. (9)

La determinación de PTH intacta (PTH_i) resulta útil para el manejo clínico y para establecer conductas terapéuticas. Se considera PTH_i normal si sus valores se encuentran entre 15 - 68 pg/ml. En el HPTS sus valores están elevados. En Uruguay existen dos técnicas para determinar la PTH_i, por métodos inmunoradiométricos (IRMA) y por quimioluminiscencia (ICMA). La frecuencia recomendada de medición de PTH_i es cada 3 meses en casos avanzados de HPTS. (9)

Estudios complementarios:

Fosfatasa alcalina total: Es sintetizada en el hígado y por osteoblastos en el hueso. En ausencia de alteraciones hepáticas, es un marcador de formación ósea. Sus valores se elevan en el HPTS. Se recomienda realizar su determinación cada 6 meses aproximadamente dependiendo de cada situación clínica.

1,25 dihidroxivitamina D3, 25(OH)D3: Las concentraciones séricas de 25(OH)D3 reflejan los valores de vitamina D corporal. Las concentraciones séricas normales de 1,25(OH)D3, oscilan entre 20 y 67 pg/mL. Mantener los niveles de 25(OH)D3 dentro de los objetivos lleva a que los niveles de PTHi se ubiquen en rangos aceptables.(9)

Técnicas dirigidas a detectar la glándula paratiroides:

Los estudios de imagen son útiles para identificar y ubicar las GPT, incluyendo las supernumerarias o ectópicas, valorar respuesta al tratamiento médico, y junto con parámetros clínicos y humorales hacer una evaluación previa a la PTX. (9)

Ecografía: La ecografía permite localizar la GPT para el posterior tratamiento. La presencia de al menos una GPT mayor de 1cm de diámetro, o que su aspecto sugiera una hiperplasia nodular, implica elevada posibilidad de refractariedad al tratamiento con vitamina D. (9)

Centellograma paratiroideo con sestamibi-Tc99 (MIBI): se administra 99mTc-sestaMIBI y este se acumula en la paratiroides. Al ser una técnica que obtiene imágenes tardías (120-150 minutos) solamente se observa actividad a nivel de las paratiroides patológicas. (8) Hace posible visualizar GPT en la mayoría de los pacientes con PTHi mayor de 800 pg/ml.

Comparando con hallazgos quirúrgicos, la sensibilidad para detectar GPT normotópicas es del 50% y la especificidad es del 100%. La sensibilidad aumenta a 100% cuando se trata de glándulas remanentes en pacientes previamente paratiroidectomizados y ectópicas. Debido a esto, está indicado en el estudio de las recidivas y persistencias en las que se plantea la reintervención quirúrgica. (9)

Tratamiento: Actualmente el tratamiento inicial de esta patología es médico, utilizando como fundamento la fisiopatología de esta enfermedad. Consiste en la administración de vitamina D, o cualquiera de sus derivados, y/o calcimiméticos con el objetivo de reducir la secreción de PTH. En la mayoría de los casos este abordaje resulta efectivo para mantener los niveles de PTH dentro de los rangos recomendados. Otra terapéutica para esta enfermedad es la intervención quirúrgica. Sin embargo, esta se reserva para casos particulares y para aquellos pacientes en los que el tratamiento médico no es suficiente para controlar la enfermedad. Sus indicaciones formales son el tratarse de un HPTS severo con PTH mayor a 800 pg/ml, HPTS severo con hipercalcemia y/o hiperfosforemia refractario al tratamiento médico, calcifilaxis y PTH mayor a 500 pg/ml, rotura tendinosa y PTH mayor a 500 pg/ml o dolores óseos, articulares y prurito severos con PTH mayor a 500 pg/ml. (1)(9)

En cuanto al tratamiento quirúrgico, existen tres técnicas descritas en nuestro medio; Paratiroidectomía subtotal o 7/8, Paratiroidectomía total con autotransplante y Paratiroidectomía total sin autotrasplante. La PTX subtotal, consiste en la resección de tres GPT completas y la mitad de otra, dejando una mitad funcionando que resultaría suficiente para cumplir los efectos fisiológicos de la hormona. (1) La PTX total con autotransplante se basa en la resección de las cuatro glándulas y la reimplantación de la glándula que se encuentre en mejores condiciones en una localización distinta. La PTX total sin autotransplante implica la resección de las cuatro glándulas con la premisa de que siempre existe un remanente microscópico de glándula paratiroidea que resulta suficiente para cumplir su función. A pesar de que no existen actualmente estudios que presenten evidencia suficiente sobre la efectividad de una técnica sobre otra, en nuestro medio la técnica de elección es la 7/8. (9)(10)

Recidiva y persistencia:

Una vez realizado el tratamiento quirúrgico los pacientes pueden evolucionar hacia la curación, la persistencia o la recidiva del HPTS. (3)

Se denomina HPTS persistente a los casos en que aún luego de la PTX las cifras de PTH y calcemia continúan elevadas dentro de los primeros 6 meses luego de la cirugía. Mientras que el HPTS recurrente o recidivado, se denomina a los casos en que las cifras de calcemia y PTH se elevan luego de los 6 meses, habiendo presentado el paciente controles normales anteriormente. (8)

Un estudio retrospectivo llevado a cabo por la Sociedad Argentina de Nefrología, encontró, que un 72% de los pacientes a los que se les realizó PTX evolucionan a la curación, un 19,8% a la persistencia y un 8,3% a la recidiva. Pero las mismas tasas varían según la técnica operatoria, siendo para la PTX subtotal 22% de persistencia y 8,3% de recidiva, en PTX total con autoimplante 11% y 11% y para la PTX total 13% y 4% respectivamente. Sin embargo, estos datos no se encontraron estadísticamente significativos, con otros estudios apuntando a una menor tasa de persistencia recidiva para la PTX subtotal y mayor tasa para la PTX total con autoimplante. (11)

Las causas principales de la persistencia y recidiva en el HPTS son el crecimiento del tejido paratiroideo remanente, ya sea autoimplantado o el restante de la PTX subtotal, y la resección incompleta de las GPT, siendo la misma debida a GPT ocultas, de localización ectópica o supernumerarias. (8) Diferentes estudios apuntan a que la presencia de GPT supernumerarias en la población tiene una prevalencia entre el 10% y el 30%. (1)(4) Encontrándose un 85% de estas glándulas supernumerarias en el remanente tímico debido a su vinculación durante el desarrollo embrionario como previamente establecido, varios autores recomiendan una timectomía bilateral transcervical, para asegurar el éxito operatorio y evitar una reintervención. En menor frecuencia las GPT supernumerarias son de ubicación intramediastinal. (4)

Cuando existe una recidiva o persistencia postoperatoria, donde disponible, se realiza un centellograma paratiroideo con sestamibi-Tc99 y TC cervicotorácica para encontrar el tejido remanente hiperfuncionante en situaciones ectópicas. (4) Los avances en el campo diagnóstico ahora permiten la medida de la PTH intraoperatoria (PTHio), para certificar el éxito de la operación y prevenir reintervenciones por resección insuficiente.

El procedimiento para la PTHio requiere tomar una medida inicial y una segunda medida a los 20 minutos de retirado el tejido hiperplásico. Según la disminución de la PTHio se predice el éxito de la resección. Un estudio prospectivo de cohortes encontró una disminución del 80% o superior de la PTHio, implicaba un 100% de curación en los pacientes, mientras que una disminución del 70% o menos de la PTHio se asociaba en 66.6% al fracaso operatorio. Un descenso de 70-79% deja en manos del cirujano la decisión de continuar o no con la operación. (12)

Complicaciones:

Las complicaciones de esta cirugía son las propias de cualquier cirugía de la región tiroidea. Siendo estas el hematoma de celda tiroidea y la parálisis recurrential.

El hematoma de celda tiroidea es de riesgo vital inmediato, debe ser drenado sin esperar a la aparición de signos de distrés respiratorio. La parálisis recurrential puede ser temporal, o definitiva si continúa luego de dos meses de la operación. Para evitar la cronicidad de la condición, se debe de realizar rehabilitación foniatría a fin de recuperar rápidamente la función laríngea. (3) (12)

Objetivos:

-Objetivo general:

- .. Estudiar las causas de recidiva de HPTS luego de la paratiroidectomía en pacientes del Hospital Maciel.

-Objetivos específicos:

- .. Definir si existe diferencia significativa en los parámetros paraclínicos antes y después de realizada la intervención quirúrgica.
- .. Establecer el tiempo en el que se presenta la recidiva luego de la paratiroidectomía.
- .. Establecer si existe asociación entre la aparición de recidiva y los datos epidemiológicos recabados (sexo y edad).
- .. Establecer si existe asociación entre los valores de los parámetros clínicos y paraclínicos previos a la cirugía y la recidiva.
- .. Estudiar si la causa de recidiva está asociado al procedimiento quirúrgico:
 - Cirugía insuficiente (resección menor a $\frac{7}{8}$).
 - Presencia de glándula paratiroides supernumeraria-ectópica.
 - Presencia de glándula paratiroides ectópica.
 - Presencia de una glándula supernumeraria.
 - Paratiroidectomía total más autoimplante.

Metodología:

-Selección y tamaño de muestra: la población a estudiar serán pacientes del Hospital Maciel, que se encuentran en hemodiálisis y fueron intervenidos quirúrgicamente mediante una paratiroidectomía entre los años 2010 y 2017 inclusive. El tamaño de la muestra es de 49 pacientes que cumplen con los criterios de inclusión.

-Criterios de inclusión:

- .. Pacientes del centro de hemodiálisis del Hospital Maciel.
- .. Pacientes con HPTS a los cuales se les realizó paratiroidectomía, entre los años 2010 y 2017 inclusive.
- .. Acceso a las historias clínicas. Disponibles en la base de datos informática del Hospital Maciel o en el archivos médicos.

-Criterios de exclusión:

- .. Pacientes a los cuales se le realizó la paratiroidectomía entre los años 2010 y 2017 y fallecieron.

-Tipo de estudio y diseño: descriptivo, retrospectivo.

-Procedimientos para garantizar aspectos éticos:

- .. En toda investigación en salud en la cual se trabajará con individuos, deberá protegerse el estatuto moral de los mismos. Para ello se confecciona un consentimiento informado, debiendo documentarse de modo apropiado y considerando en el proceso condiciones culturales, sociales, educacionales, económicas y de naturaleza interpersonal. Sin embargo, existen excepciones al consentimiento informado, donde se destaca la **investigación basada en registro médico donde se preserva el anonimato “Se justifica la observación sin consentimiento informado sólo si: a) la investigación consiste solamente en observaciones de comportamiento sin la posibilidad de identificar sujetos individuales(...)”** (13); Siendo este el caso del estudio a realizar (estudio observacional descriptivo retrospectivo). El riesgo potencial de los participantes se limita al manejo negligente de los datos personales con pérdida de la confidencialidad. A modo de evitar esto se tomará como medida la anonimización de los datos a través de la desvinculación de la información personal de los datos clínicos y paraclínicos extraídos de la historia clínica.

A su vez, este estudio puede tener un importante beneficio para los pacientes y la sociedad, ya que permitirá evaluar aspectos que podrían evitar reintervenciones y recidivas de la enfermedad.

Considerando dichos argumentos, se prescindirá de la solicitud del consentimiento informado a la hora de recabar la información de las historias clínicas, ya que la presente investigación cumple con las características necesarias para ser factible la no solicitud del consentimiento.

Protocolo de investigación aprobado por el Comité de Ética del Hospital Maciel en junio de 2018.

-Definición operacional de las variables (Anexo 1).

VARIABLES CUANTITATIVAS CONTINUAS:

- .. Edad.
- .. Tiempo en hemodiálisis hasta primera cirugía (años).
- .. Tiempo en el que se presenta la recidiva luego de la paratiroidectomía (meses)
- .. Calcio pre y post paratiroidectomía.
- .. Fósforo pre y post paratiroidectomía.
- .. PTH pre y post paratiroidectomía.
- .. PTH intraoperatoria.

VARIABLES CUALITATIVAS:

- .. Sexo.
- .. Prurito.
- .. Dolores óseos.
- .. Fractura.
- .. Calcinosi s tumoral.
- .. Calcifilaxia.
- .. Pérdida severa de talla.
- .. Procedimiento quirúrgico:
 - .. Paratiroidectomía 7/8.
 - .. Paratiroidectomía < 7/8.
 - .. Paratiroidectomía 7/8 más autoimplante.
 - .. Paratiroidectomía total más autoimplante.
 - .. Paratiroidectomía total.
- .. Causas de reintervención quirúrgica.
 - .. Paratiroidectomía 7/8.
 - .. Presencia de una glándula ectópica.
 - .. Presencia de una glándula supernumeraria.
 - .. Presencia de una glándula supernumeraria-ectópica.
 - .. Paratiroidectomía total más autoimplante.

-Procedimiento para la recolección de datos, instrumentos a utilizar: Recolección de datos de las historias clínicas de los pacientes que cumplen con los criterios de inclusión.

-Plan de análisis de los resultados:

- .. Para la variable tiempo de aparición del evento: Mediana de tiempo.
- .. Para las variables cuantitativas: T student y Wilcoxon (para las que no cumplan los supuestos)
- .. Para las variables cualitativas: Test de Chi cuadrado.

-Programa a usar en el análisis de los datos: GNU PSPP ver. 1.0.1-g818227

Recursos necesarios: Historias Clínicas.

Presupuesto: los recursos necesarios para la realización de esta investigación, como dispositivos informáticos para el procesamiento de datos, impresoras y demás artículos, así como también el costo de transporte hacia la institución estará a cargo del grupo de investigadores.

Resultados:

Entre 2010 y 2017, se identificaron 65 pacientes con HPTS que se sometieron a paratiroidectomía, de ellos 49 cumplieron con los criterios de inclusión establecidos. La edad media de los pacientes fue de $47,16 \pm 14,32$ años. En cuanto al sexo, 32 fueron mujeres (65.3%) y 17 fueron hombres (34.7%). (Tabla 1) La media del tiempo de diálisis de estos pacientes hasta la intervención quirúrgica fue de 7.27 ± 4.48 años.

De los 49 pacientes, 5 de ellos (10.2%) requirieron una nueva intervención quirúrgica. La mediana del tiempo de la reintervención fue de 7 meses.

Los valores de laboratorio preoperatorios obtenidos en los pacientes incluidos en el estudio fueron: calcio de $9,13 \pm 1,25$ mg / dL, fósforo de $6,72 \pm 2.02$ mg/dL y PTH de $203,7 \pm 1003,03$ pg / mL. (Tabla 2)

Los valores postoperatorios de los mismos fueron los siguientes: calcio de $7,75 \pm 0.98$ mg / dL, fósforo de $4,57 \pm 1.96$ mg/dL y PTH de $570,87 \pm 772,47$ pg / mL. (Tabla 2).

Comparando los niveles de calcio pre y post operatorios, se obtuvo una significancia de 0,126; para el fósforo 0,021 y PTH 0,001.

Considerando como referencia los valores normales del laboratorio del Hospital Maciel, el calcio preoperatorio se encontraba normal en 23 pacientes (46,9%), 4 se encontraban elevados (8,1%) y 6 por debajo del valor normal (12.2%). No contamos con la información de 16 pacientes (32,7%).

En cuanto al fósforo, 5 tuvieron valores normales (10,2%), 23 estaban elevados (46,9%) y 1 por debajo (2,0%). No contamos con la información de 29 pacientes (59,2%). Para la PTH, la mayoría se encontraron elevados, 24 pacientes (48,9%) mientras que 1 estaba por debajo (2,04%). No contamos con la información en 24 pacientes (48,9%).

El calcio postoperatorio se encontraba normal en 9 pacientes (18,3%), ninguno se encontraba elevado y 27 por debajo del valor normal (55,10%). En 11 pacientes no se encontraba la información (22,4%).

Con respecto al fósforo 13 tuvieron valores normales (26,5%), 13 estaban elevados (26,5%) y 6 por debajo (12,2%). En 17 pacientes no se encontraba la información (34,7%). Para la PTH, 15 pacientes (30,6%) mantuvieron los valores elevados, mientras que 1 estaba por debajo (2,0%); para 28 pacientes (57,1%) no contamos con la información. (Tabla 3)

En cuanto a los procedimientos quirúrgicos, 35 pacientes (71.4%) se sometieron a paratiroidectomía 7/8; a 10 (20,4%) se les realizó paratiroidectomía menor a 7/8; en 2 (4,1%) se optó por paratiroidectomía 7/8 más autoimplante; mientras que a 2 pacientes (4,1%) se les practicó paratiroidectomía total. A ninguno de ellos se les realizó paratiroidectomía total más autoimplante. (Tabla 4) (Gráfico 1)

Se evaluaron los factores asociados a la recidiva. Sexo ($p = 0,793$), edad del paciente ($p = 0,640$), procedimiento quirúrgico ($p = 0,186$) y tiempo de hemodiálisis ($p = 0,108$).

En cuanto a los parámetros de laboratorio no se encontró asociación entre los valores de calcio y la recidiva ($p = 0,913$), igualmente sucedió con el fósforo ($p = 0,887$) y PTH ($p = 0,684$).

Otro parámetro paraclínico analizado fue la PTHio. Este se realizó en dos pacientes, en quienes sus valores estaban elevados con respecto a los esperados. De hecho, uno de ellos requirió una segunda intervención quirúrgica.

Se evaluó la asociación de los siguientes elementos clínicos preoperatorios con la recidiva, prurito ($p = 0,034$) presente en 8 pacientes de los cuales 3 recidivaron. Dolores óseos ($p = 0,672$), fracturas ($p = 0,577$), calcinosis tumoral ($p = 0,058$), calcifilaxia ($p = 0,733$) y pérdida de talla ($p = 0,733$).

En cuanto a las variables analizadas que asociaron con recidiva, se observó que la paratiroidectomía menor a 7/8 y presencia de glándula ectópica tienen una significancia menor a 0,05. Para el caso de glándula supranumeraria-ectópica se encontró un nivel de significación de 0,003. Mientras que no hubo casos con presencia de glándula supranumeraria y paratiroidectomía total más autoimplante. (Tabla 5)

Discusión:

La recidiva del HPTS ocurre cuando no todas las GPT pueden ser localizadas, sea por una exploración insuficiente, presencia de glándula ectópica o supernumeraria, o resección incompleta de la glándula. Está descrito en la literatura una tasa de recidiva entre el 2-12%. En este estudio, la tasa de recidiva fue del 10,2% (5/49).

Con respecto a los datos paraclínicos, la mayoría de los pacientes presentaron valores de calcio y fósforo preoperatorio normales, mientras que los valores de PTH preoperatorios fueron predominantemente elevados. Además, se comprobó que con el procedimiento quirúrgico los valores de fósforo y PTH disminuyeron. Sin embargo, no se comprobó asociación entre los valores preoperatorios y la recidiva.

En cuanto a las variables clínicas, estas no demostraron una clara asociación con la recidiva, a excepción del prurito que sí se encontró asociado con una segunda reintervención, estando presente en la mayoría de estos pacientes.

Al observar los procedimientos quirúrgicos realizados, el más utilizado fue la PTX 7/8, siendo esta la técnica más difundida en nuestro medio (1). Sin embargo, en esta serie 10 de las cirugías fueron insuficientes, realizándose PTX menor a 7/8. El principal motivo de esto correspondió a la imposibilidad de localizar las cuatro glándulas. Al analizar los casos con cirugía menor a 7/8 que recidivaron (2/10), se encontró que efectivamente existió una asociación entre la cirugía insuficiente y la reintervención. Por otro lado, dos de los pacientes que recidivaron presentaron una GPT supernumeraria-ectópica, y uno presentó una GPT ectópica. Asimismo, se encontró asociación entre la recidiva y la presencia de glándula ectópica y la presencia de glándula supernumeraria ectópica. Otros procedimientos a los que fueron sometidos los pacientes de este estudio incluyen PTX 7/8 con autoimplante y PTX total, no encontrándose asociación con la recidiva.

Hanna T, et al comunicaron una tasa de recidiva de 20,5% en el análisis retrospectivo de 88 pacientes con HPTS que fueron sometidos a PTX total (18/88). Identificaron como causas de reintervención la presencia de glándula supernumeraria (2/18) y la imposibilidad de localizar las cuatro GPT (16/18). (14) En el estudio realizado por Jimeno J, et al en el que analizan las reintervenciones de 7 pacientes por recidiva de HPTS en una serie global de 56 pacientes, informan que hasta 34% de los pacientes en los que se localizan menos de cuatro glándulas presentan recidiva. Encontraron como causas la presencia de glándula en localización ectópica y la hiperplasia del remanente paratiroideo. Otra de las causas descritas en su estudio fue la presencia de glándula supernumeraria. (4) Con respecto a esta última, Pattou et al describen que el 80% de las GPT supernumerarias se encuentran situadas en el remanente tímico, mientras que el 20% son extratímicas. (15) Con estas consideraciones es relevante el planteo de la realización sistemática de timentomía en la primera cirugía independientemente de haber localizado las cuatro GPT.

Este estudio presenta varias limitaciones, en parte debido al hecho de su naturaleza retrospectiva no contando con los datos de los pacientes en varias oportunidades. Esto resultó en la disminución del ya acotado número de casos disponibles para el análisis. Configura otra

limitante el no existir una indicación estandarizada en cuanto a la oportunidad de la cirugía de la recidiva. Asimismo, los valores normales de calcio, fósforo y PTH que fueron tomados como referencia en este estudio son los empleados por el laboratorio del centro hospitalario en el que se llevó a cabo, los cuales difieren de las guías internacionales Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) que estandarizan el manejo de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo de la ERC. Finalmente, no se cuenta con estudios similares en el medio para contrastar con los datos obtenidos en el presente trabajo.

Conclusión:

En primer lugar destacamos la importancia que tiene el seguimiento médico estricto que se realiza en los pacientes que tienen ERC, esto es lo que posibilita el diagnóstico temprano de HPTS, pudiéndose así realizar un tratamiento adecuado cuando corresponda. También es de suma importancia el seguimiento de los pacientes luego de realizado el tratamiento quirúrgico de HPTS, ya que de esta forma se puede detectar una persistencia o recidiva de la enfermedad con la realización de una reintervención quirúrgica oportuna.

Podemos concluir que en este estudio la principal causa de recidiva de HPTS estuvo asociada a la cirugía insuficiente, también podemos concluir que otra causa de recidiva es la presencia de una glándula ectópica y glándula supernumeraria. Actualmente en el Hospital Maciel se está realizando como tratamiento quirúrgico de elección la PTX 7/8, y recientemente se incorporó la medición intraoperatoria de la PTH, por ello el bajo número de pacientes que contaban con ella. Con esta técnica quirúrgica y la medición intraoperatoria de PTH se esperan muy buenos resultados ya que permite la identificación de cirugía insuficiente en el mismo acto operatorio, lo que se traduciría en una disminución de persistencia y recidiva de la enfermedad.

Al tratarse de un estudio retrospectivo hubieron varias dificultades al momento de la recolección de datos, se debió recabar información de la base de datos del Hospital Maciel, pero también fue preciso buscar información faltante en las historias clínicas. Esta tarea fue muy compleja y no se logró obtener toda la información deseada, lo que imposibilitó cumplir con varios de los objetivos específicos propuestos para este estudio.

Bibliografía:

1. Lyford-Pike Bosch P. Tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo secundario. En: 68° Congreso Uruguayo de Cirugía 'Educación y Cirugía': 2017, Montevideo, Uruguay.
2. Walter G Douthat and others, 'High Prevalence of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease Patients on Dialysis in Argentina.', *Nefrologia*, 33.5 (2013), 657–66 <<http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.May.12009>>.
3. Vicente Pino Rivero and others, 'Clínica Preoperatoria y Mejoría Postoperatoria En Pacientes Con Diagnóstico de Hiperparatiroidismo. Análisis de 120 Casos Consecutivos', *Acta Otorrinolaringologica Espanola*, 59.10 (2008), 485–88 <[http://dx.doi.org/10.1016/S0001-6519\(08\)75517-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0001-6519(08)75517-1)>.
4. Jaime Jimeno and others, 'Tratamiento Quirúrgico Del Hiperparatiroidismo Secundario Recidivado', *Cirugia Espanola*, 78.1 (2005), 34–38 <[http://dx.doi.org/10.1016/S0009-739X\(05\)70881-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-739X(05)70881-2)>.
5. Gadola L, Boggia J, Santelli A, Seija M. Fisiopatología de la enfermedad renal crónica. En: Hurtado FJ. Mecanismos de las Disfunciones Orgánicas. Montevideo, Uruguay: BiblioMédica; 2017. p. 469-493.
6. Arthur C. Guyton and John E. Hall, 'Tratado de Fisiología Médica', 2016, 1145 <<https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>>.
7. M.a A. VIDAL-PUIG, D. FIGUEROLA PINO, E. REYNALS DE BLASIS, M. RUIZ and L. RUIZ MOROSINI Concepto, *Farreras-Rozman: Medicina Interna*, Edicion 18, Editorial Elsevier, año 2016.
8. P Estrems Navas and others, 'Hiperparatiroidismo Primario Y Secundario: Clínica Y Medios De Exploración', *Libro Virtual de Formacion de ORL*, 2009, 1–15 <[http://seorl.net/PDF/cabeza_cuello_y_plastica/143 - HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO Y SECUNDARIO CLÍNICA Y MEDIOS DE EXPLORACIÓN.pdf](http://seorl.net/PDF/cabeza_cuello_y_plastica/143_HIPERPARATIROIDISMO_PRIMARIO_Y_SECUNDARIO_CLÍNICA_Y_MEDIOS_DE_EXPLORACIÓN.pdf)>.
9. Recomendaciones Para El, 'METABOLISMO MINERAL Y OSEO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN ESTADIO 5 Mineral y Óseo', 2008.
10. Marco Puccini and others, 'Near Total Parathyroidectomy for the Treatment of Renal Hyperparathyroidism', *Gland Surgery*, 6.6 (2017), 638–43 <<https://doi.org/10.21037/gs.2017.09.12>>.
11. A Peñalba and others, 'Par Atiroidectomía En Pacientes Renales Crónicos En Argentina: Estudios Prequirúrgicos, Tipos De Cirugía, Recurrencia Y Persistencia Parathyroidectomy in Chronic Kidney Disease Patients in Argentina: Pre Surgical Studies, Types of Surgery, Re- Currence and Persistence', 2014.
12. Irena Tycova and others, 'Molecular Patterns of Diffuse and Nodular Parathyroid Hyperplasia in Long-Term Hemodialysis', *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 311.4 (2016), E720–29 <<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00517.2015>>.
13. Fernando Lolas, Alvaro Quezada, and Eduardo Rodriguez, *INVESTIGACIÓN EN SALUD.DIMENSIÓN ÉTICA*, 2006.

14. Thomas Hanna and JacobA Akoh, 'Total Parathyroidectomy in Patients with Chronic Kidney Disease: Avoiding Repeat Surgery', *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 27.5 (2016), 950 <<https://doi.org/10.4103/1319-2442.190858>>.
15. Pattou FN, Pellissier LC, Noel C, Wambergue F, Huglo DG, Proye CA. Supernumerary parathyroid glands: frequency and surgical significance in treatment of renal hyperparathyroidism. [Abstract] *World J Surg.* 2000;24:1330-4
16. Sarah C. Oltmann and others, 'Kidney Disease Improving Global Outcomes Guidelines and Parathyroidectomy for Renal Hyperparathyroidism', *Journal of Surgical Research*, 199.1 (2015), 115–20 <<https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.04.046>>.
17. Miguel Echenique-Elizondo and others, 'Recidiva-Persistencia En La Cirugía Del Hiperparatiroidismo Renal', *Dialisis y Trasplante*, 28.3 (2007), 88–97 <[https://doi.org/10.1016/S1886-2845\(07\)71381-4](https://doi.org/10.1016/S1886-2845(07)71381-4)>.

Agradecimientos:

Al Dr. Gustavo Armand Ugon, docente orientador; Guadalupe Herrera, docente de la Cátedra de Métodos Cuantitativos de la Facultad de Medicina; Servicio de Archivos Médicos del Hospital Maciel.

Anexos:

1-

PLANILLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS		
	Femenino	Masculino
-Sexo.		
-Edad (años).		
-Tiempo en hemodiálisis hasta primera cirugía (años).		
-Tiempo en el que se presenta la recidiva luego de la paratiroidectomía (meses).		
Parámetros paraclínicos	Pre	Post
-Calcio (mg/dl).		
-Fósforo (mg/dl)		
-Hormona paratiroidea (pg/ml).		
-Hormona paratiroidea intraoperatoria (pg/ml).		
Parámetros clínicos	SI	NO
-Prurito.		
-Dolores óseos.		
-Fractura.		
-Calcinosis tumoral.		
-Calcifilaxia.		
-Pérdida severa de talla.		
Procedimiento quirúrgico	SI	NO
Paratiroidectomía 7/8		
Paratiroidectomía 7/8 más autoimplante		
Paratiroidectomía total		
Paratiroidectomía total más autoimplante		
Paratiroidectomía < 7/8		

Causas de recidiva:	SI	NO
- Paratiroidectomía < 7/8		
-Presencia de una glándula ectópica.		
-Presencia de una glándula supernumeraria.		
-Presencia de una glándula supernumeraria-ectópica.		
-Paratiroidectomía total más autoimplante.		

2- TABLAS

Tabla 1: Características de los pacientes paratiroidectomizados

Variable	Nº pacientes
Sexo	
Femenino	32
Masculino	17
Edad (años)	
21-40	16
41-60	21
61-80	2
Presencia de síntomas preoperatorios	
Prurito	11
Dolores óseos	25
Fractura	5
Calcinosis tumoral	2
Calcifilaxia	1
Perdida de talla	1

Tabla 2: Parámetros paraclínicos antes y después de la intervención

Parámetro paraclínicos	Media	N	Desviación Estándar
Ca++ pre	9,13	32	1,25
Ca++ post	7,75	32	,98
P pre	6,72	26	2,02
P post	4,57	26	1,96
PTH pre	2035,78	18	1003,03
PTH post	570,87	18	772,47

Ca++ pre: calcio preoperatorio; Ca++ post: calcio postoperatorio; P pre: fósforo preoperatorio; P post: fósforo postoperatorio; PTH pre: hormona paratiroidea preoperatoria; PTH post: hormona paratiroidea postoperatoria.

Tabla 3: Parámetros paraclínicos preoperatorios

Parámetro paraclínicos	N
PTH elevado	28
PTH disminuido	1
P elevado	24
P normal	5
P disminuido	1
Ca++ elevado	0
Ca++ normal	24
Ca++ disminuido	9

PTH: Hormona Paratiroidea; P: Fósforo; Ca++: Calcio

Tabla 4: Pacientes según procedimiento quirúrgico

Procedimiento quirúrgico	N	Porcentaje (%)
PTX 7/8	35	71,4
PTX 7/8 más autoimplante	2	4,1
PTX total	2	4,1
PTX total más autoimplante	0	
PTX < 7/8	10	20,4
Total	49	100

PTX 7/8: paratiroidectomía 7/8; PTX <7/8: paratiroidectomía menor a 7/8.

Tabla 5: Causas de recidiva

Causa de recidiva	N	Porcentaje (%)	Asociación con recidiva (significancia)
PTX < 7/8	2	40	0,005
Glándula ectópica	1	10	0,01
Glándula supernumeraria	0		
Glándula supernumeraria-ectópica	2	40	0,003

PTX <7/8: paratiroidectomía menor a 7/8.

Gráfico 1: Procedimiento quirúrgico

