



ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals / Premio AAOMM 2019

RECIDIVA DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN DIÁLISIS LUEGO DE LA PARATIROIDECTOMÍA

Betiana Mabel Perez,^{1*} Ariela Verónica Kitaigrodsky,¹ María Diehl,¹ Guillermo Rosa-Diez,² Marcelo Figari,^{3,4} Andrea Kozak,¹ Luisa Carmen Plantalech¹

¹Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. ²Servicio de Nefrología, ³Sección de Cabeza y Cuello, Servicio de Cirugía General. Hospital Italiano de Buenos Aires. ⁴Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Resumen

La paratiroidectomía (PTX) es la terapia de elección en el hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica (HPT-ERC) resistente al tratamiento médico. El objetivo del presente estudio fue evaluar el resultado de la PTX a largo plazo y sus factores predictores.

Métodos: estudio unicéntrico retrospectivo observacional. Se incluyeron 92 pacientes con HPT-ERC en diálisis, en quienes se realizó la primera PTX en el Hospital Italiano de Buenos Aires entre 2006 y 2015 con seguimiento ≥ 6 meses. Se consideró persistencia del HPT-ERC con PTH > 300 pg/ml en el semestre posoperatorio, y recidiva con PTH > 500 pg/ml luego.

Resultados: edad: $43,6 \pm 12,8$ años, 50% mujeres, mediana 4,6 años de diálisis, PTH preoperatoria mediana 1639 pg/ml. A 39 se les realizó PTX subtotal (PTXS) y a 53 total con autoimplante (PTXT+AI). Se observó persistencia en 16 pacientes (17,4%). Presentaron recidiva 30 de 76 pacientes con adecuada respuesta inicial (39,5%; IC 95 28,5-50,5). La mediana de tiempo hasta la recidiva fue de 4,7 años (RIC 2,3-7,5). Los pacientes con re-

cidiva presentaron mayor calcemia preoperatoria (mediana 9,9 vs. 9,3 mg/dl, $p=0,035$; OR ajustado 2,79) y menor elevación de fosfatasa alcalina en el posoperatorio (333 vs. 436 UI/l, $p=0,031$; OR ajustado 0,99). La recidiva se presentó más frecuentemente luego de la PTXT+AI (48,9%; OR ajustado 4,66), que en la PTXS (25,8%).

Conclusiones: el tiempo en diálisis con inadecuado control metabólico constituye el principal factor para la recurrencia del HPT. Se postula que la mayor calcemia preoperatoria está relacionada con un HPT más severo y se asocia a recurrencia. Llamativamente, hallamos menores elevaciones de la fosfatasa alcalina durante el posoperatorio en pacientes con recurrencia. Hipotetizamos que esto pueda asociarse con menor mineralización en el posoperatorio e hiperfosfatemia sostenida, con consecuente estímulo paratiroideo. La menor recurrencia del HPT luego de la PTXS se vincula al sesgo generado en la selección del tipo de cirugía.

Palabras clave: hiperparatiroidismo secundario, enfermedad renal crónica, paratiroidectomía, recurrencia.

*E-mail: betiana_m_perez@hotmail.com

Abstract

RECURRENCE OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN DIALYSIS PATIENTS AFTER PARATHYROIDECTOMY

Parathyroidectomy is an effective therapy for refractory secondary hyperparathyroidism (sHPT). Continued dialysis represents risk for recurrent sHPT. The aim of this study was to estimate the proportion of recurrence and determine its predictors.

Methods: We conducted a retrospective observational study of 92 adults in chronic dialysis, who underwent their first parathyroidectomy in this center between 2006 and 2015. We considered persistence of sHPT if PTH was > 300 pg/ml during the first postoperative semester, and recurrence if it was > 500 pg/ml afterwards.

Results: Age 43.6±12 y/o, 50% female, 4.6 years on dialysis, median preoperative PTH 1636 pg/ml (IQR 1226-2098). Subtotal parathyroidectomy (sPTX) was performed in 39, Total with autotransplantation (TA-PTX) in 53 patients. Persistence of sHPT occurred

in 16 patients; relapse in 30 out of 76 with adequate initially response (39.5%; 95CI 28,5-50,5). Median time to recurrence: 4.7 y. Recurring patients had higher preoperative calcemia (9.9 vs 9.3 mg/dl; adj OR 2.79) and lower postoperative elevation of ALP (333 vs 436 UI/ml; adj OR 0.99). Recurrence presented more frequently in TA-PTX (48.9%; adj OR 4.66) than sPTX (25.8%).

Conclusions: Time on dialysis with inadequate metabolic control remains the most important risk factor for sHPT recurrence. Higher preoperative levels of calcemia, related to sHPT severity, are associated with recurrence. Lower elevations of ALP during postoperative period in recurring patients are an interesting finding. We hypothesize that patients with less significant postoperative mineralization may have chronically higher levels of phosphatemia, stimulating parathyroid glands. Fewer recurrence in sPTX is associated to a bias in the procedure selection.

Key words: secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease, parathyroidectomy, recurrence.

Introducción

El hiperparatiroidismo (HPT) secundario es una alteración frecuente en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), especialmente en el estadio 5 en terapia renal sustitutiva (5D), dada la función central del riñón en el mantenimiento de la homeostasis mineral.¹⁻⁴ El tratamiento médico del HPT y el trasplante renal promueven la reducción de la masa paratiroidea en casos leves.⁵

El diagnóstico de HPT es bioquímico y se basa en la determinación de los valores de parathormona (PTH) en sangre (plasma o suero), interpretados en conjunto con los valores de calcemia y el contexto clínico. A lo largo del tiempo se han publicado diferentes guías

con distintos rangos deseables de PTH para la ERC 5D. Las guías KDOQI del año 2003 sugieren mantener valores de PTH entre 150 y 300 pg/ml. Estos valores umbrales se definieron teniendo en cuenta la capacidad de los ensayos de PTH intacta para detectar enfermedad ósea de alto y bajo recambio.⁴ Las guías KDIGO, publicadas en el año 2009 y actualizadas en 2017, establecieron objetivos de PTH más amplios (2 a 9 veces el límite superior normal del ensayo utilizado), teniendo en cuenta el aumento de morbilidad y mortalidad en los valores extremos de PTH.⁶

En el manejo del HPT secundario a ERC 5D son centrales el control de la fosfatemia y el mantenimiento de valores normales de 25 OH



vitamina D. Esto se consigue mediante diálisis efectiva, utilización de quelantes del fósforo (cálcicos y no cálcicos), control del aporte dietario de fosfatos y suplementación oral con vitamina D, de ser necesaria. Cuando la PTH no se controla con estas medidas, está indicada la utilización de otros fármacos. El calcitriol [1,25 (OH)₂ vitamina D] o sus análogos sintéticos son elegidos en casos de HPT no controlado con las anteriores medidas, en ausencia de hipercalcemia, hiperfosfatemia y calcificaciones vasculares significativas. Los calcimiméticos pueden utilizarse aun en pacientes con hipercalcemia e hiperfosfatemia.⁷ Cinacalcet es el calcimimético más difundido en la Argentina, disponible desde 2011.⁸

A pesar del aumento de disponibilidad de tratamientos médicos, una baja proporción de los pacientes en terapia sustitutiva renal alcanza los objetivos bioquímicos propuestos.^{1,3,6} Además, cuando el HPT progresa, se observa resistencia a estas terapéuticas.

La paratiroidectomía (PTX) es la terapia de elección en pacientes con HPT secundario a ERC cuando el tratamiento médico no ha tenido éxito. Este tratamiento constituye la forma más eficaz de controlar la masa paratiroidea y, por tanto, la hiperproducción de PTH. Las series de casos reportan mejoría de los síntomas (dolor óseo, prurito), calcificaciones vasculares, anemia, perfil lipídico e hipertensión, y se ha descrito disminución de la mortalidad a largo plazo en la mayoría de las publicaciones.^{1,2}

La PTX se encuentra indicada en pacientes con HPT no controlado (PTH > 1000 pg/ml en muestras reiteradas por un período mayor de 6 meses),⁷ asociado a hipercalcemia o hiperfosfatemia refractaria al tratamiento; hipercalcemia o hiperfosfatemia durante el tratamiento con calcitriol o análogos de vitamina D, a pesar de la utilización de quelantes del fósforo sin calcio; glándulas paratiroides de un tamaño $\geq 0,5 \text{ cm}^3$ de volumen o a 10 mm de diámetro, medida por ecografía; calcificaciones extraesqueléticas progresivas, calcifilaxis

o prurito incapacitante o pacientes en lista de espera, antes del trasplante renal.⁹

La PTX subtotal (resección de 3 glándulas y media) y la PTX total con autoimplante de tejido paratiroideo son procedimientos quirúrgicos establecidos mundialmente para el tratamiento del HPT secundario.¹ El procedimiento para realizar es seleccionado por el equipo tratante, basándose en criterios clínicos y en la experiencia del cirujano.

Los resultados de la paratiroidectomía en pacientes con HPT secundario involucran la respuesta inicial (resolución o persistencia) y a largo plazo (remisión o recidiva). Tanto la persistencia como la recidiva implican riesgo de complicaciones e incremento de la tasa de mortalidad a largo plazo.^{2,3}

El resultado apropiado inicial de la paratiroidectomía se ha definido de forma muy heterogénea en diferentes estudios, utilizando generalmente datos obtenidos durante el seguimiento posoperatorio cercano (< 30 días).^{1,3,10,11} Consideramos de utilidad clínica para definir persistencia del HPT el seguimiento durante el primer semestre posoperatorio¹³ y la utilización de valores de PTH propuestos por guías,^{3,10,12} en particular las guías KDIGO, que resultan útiles para orientar el tratamiento médico en este período.

Aunque en la literatura existe una gran variabilidad en la tasa de resolución (80,4 a 98,8%), según la definición propuesta en cada estudio, los datos agrupados permiten estimar una resolución inicial en el 93,7% de los pacientes.^{1,3,11,13-15}

A largo plazo existe la posibilidad de recidiva, que se define como la reaparición del HPT luego de los 6 meses de la cirugía. La definición del valor umbral de PTH para su diagnóstico presenta similares dificultades que la definición de HPT persistente.^{3,7,11} Desde un punto de vista práctico, puede utilizarse un valor de PTH > 500 pg/ml sostenido en el tiempo, teniendo en cuenta que valores inferiores a 500 pg/ml se asocian con menor riesgo de hipercalcemia persistente

en el postrasplante renal⁵ y que aumenta el riesgo de mortalidad cuando la PTH se encuentra elevada.⁴

La adopción de diferentes valores para definir persistencia y recidiva responde a que es distinto el punto de corte de PTH que se considera para guiar la conducta terapéutica en el posoperatorio inmediato y alejado: la elevación progresiva y persistente de PTH es más importante que su valor absoluto para la toma de decisiones.⁷

Durante el seguimiento posoperatorio inmediato de pacientes sometidos a PTX por HPT secundario a ERC puede presentarse adicionalmente el síndrome de hueso hambriento (SHH), dada la rápida remineralización ósea luego de la cirugía. El SHH se evidencia por el descenso abrupto de los niveles de calcemia y fosfatemia, asociados a aumento de la fosfatasa alcalina (FAL). La hipofosfatemia manifiesta es infrecuente, dada la suspensión de la restricción de fósforo dietario y los quelantes y el tratamiento con calcitriol. La hipocalcemia suele ser tratada eficazmente con la suplementación de calcio y calcitriol. El marcador indirecto más disponible del proceso de mineralización que caracteriza al SHH es la FAL. El valor máximo de FAL, durante el seguimiento posoperatorio, y el intervalo transcurrido hasta alcanzar valores normales luego de la PTX son las variables más accesibles para evaluar el SHH.^{16,17} Se destaca este proceso dado que modifica el metabolismo mineral durante dicho período.

El Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) es un centro de referencia y derivación para la realización de este tratamiento quirúrgico con más de 30 años de experiencia, que cuenta con un equipo multidisciplinario para el tratamiento del HPT secundario.

El objetivo del presente trabajo retrospectivo es evaluar el resultado de la PTX a largo plazo mediante la estimación de la proporción de pacientes que presentan recidiva, la evaluación de los factores asociados a la recidiva y la estimación del tiempo libre de recidiva.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo observacional de pacientes con HPT secundario a ERC estadio 5 en terapia sustitutiva renal sometidos a paratiroidectomía, en el período comprendido entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2015.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con HPT secundario a ERC con un tiempo igual a 3 meses o mayor en hemodiálisis o diálisis peritoneal, paratiroidectomizados por primera vez en el HIBA, que tuvieran un seguimiento posquirúrgico mayor de 6 meses en dicha Institución.

Se excluyeron los pacientes con una paratiroidectomía previa en otro centro o con datos insuficientes en la historia clínica electrónica para evaluar la respuesta a la cirugía.

En todos los casos, los pacientes fueron evaluados y las cirugías fueron decididas en el ateneo conjunto entre los Servicios de Cirugía de Cabeza y Cuello, Endocrinología y Nefrología. Los pacientes procedían del Centro de diálisis del HIBA así como de otros centros del país. Se indicó la PTX subtotal para pacientes con planificación de trasplante renal en el corto plazo, priorizando minimizar el riesgo de hipoparatiroidismo postrasplante, y PTX total con autoimplante en ausencia de esta circunstancia, priorizando minimizar el riesgo de recidiva, teniendo en cuenta otros factores clínicos relevantes. Las PTX fueron realizadas por los cirujanos del sector de Cirugía de Cabeza y Cuello y Servicio de Cirugía General del Hospital Italiano de Buenos Aires. El seguimiento posoperatorio se realizó en forma conjunta entre los Servicios mencionados del HIBA y los centros derivantes en el caso que correspondiera.

La información se obtuvo de la historia clínica electrónica (HCE), realizando una búsqueda mediante las siguientes palabras clave y sinónimos: hiperparatiroidismo secundario, enfermedad renal crónica, paratiroidectomía. Para cada paciente se revisaron, en la HCE, las evaluaciones ambulatorio-



rias y durante la internación, realizadas por los Servicios precitados y Clínica médica; los resultados de laboratorios; los resultados de ecografías y centellogramas paratiroides; los partes quirúrgicos y resultados de la anatomía patológica y el seguimiento posoperatorio disponible, con énfasis en eventos relevantes (nueva paratiroidectomía, trasplante renal, muerte y fecha de la última consulta de seguimiento).

Las evaluaciones de laboratorio fueron hechas en el Laboratorio Central y el Laboratorio de Endocrinología del HIBA, mediante los ensayos comerciales validados. Las determinaciones de PTH se realizaron mediante distintos ensayos de PTH intacta durante el intervalo del estudio, con cambios en el límite superior del valor de referencia (VR) (68,3 pg/ml, 87 pg/ml, y 77,1 pg/ml), sin que esto representara cambios significativos en el manejo clínico o quirúrgico de los pacientes con ERC 5D.

Se determinó para cada caso la respuesta inicial a la cirugía: persistencia o resolución. En quienes presentaron resolución se evaluó la evolución a largo plazo, buscando la presencia de recidiva del hiperparatiroidismo.

La resolución del hiperparatiroidismo se definió con la presencia de PTH \leq 300 pg/ml dentro de los 6 meses de la cirugía, sin haber recibido calcimiméticos en ese período, ni vitamina D activa (calcitriol o análogos de vitamina D) como tratamiento del hiperparatiroidismo. La presencia de PTH $>$ 300 pg/ml en más de una determinación se consideró persistencia del hiperparatiroidismo.

En aquellos pacientes que consiguieron resolución se evaluó la recidiva del hiperparatiroidismo, caracterizada por niveles de PTH persistentemente elevados ($>$ 500 pg/ml en 2 o más determinaciones) luego de los 6 meses de la cirugía y que por su persistencia requiriese tratamiento con calcitriol, análogos de vitamina D y/o calcimiméticos para control del hiperparatiroidismo.

Análisis estadístico

En el análisis descriptivo, las variables categóricas se expresaron como frecuencia absoluta y relativa. Las variables continuas se informaron como media y desvío estándar (DE) o mediana e intervalo intercuartílico 25-75 (RIC) según la distribución de los datos. Se evaluó la distribución de las variables continuas mediante métodos gráficos y test de Shapiro-Wilk.

Para las comparaciones entre grupos se utilizó test t o Wilcoxon, según la distribución de los datos para las variables cuantitativas; y test de χ^2 o Fisher según supuestos para las variables cualitativas. Se utilizó Bonferroni para las comparaciones múltiples.

Para evaluar los factores asociados a la recurrencia se hizo un análisis de regresión logística múltiple. Se expresaron los *Odss Ratio* (OR) crudos y ajustados con su intervalo de confianza del 95% (IC 95). Las variables fueron seleccionadas según su significancia estadística y la significancia clínica según el criterio de los investigadores.

Se estimó el tiempo libre de recidiva mediante el método de Kaplan Meier para los tipos de cirugía y se compararon mediante *Log rank test*. El tiempo en riesgo de recidiva o tiempo de seguimiento se evaluó para cada paciente con resolución como el intervalo entre la paratiroidectomía y la recidiva, seguimiento hasta el 31 de mayo de 2018 (fecha final), el trasplante, la muerte o la discontinuación definitiva del seguimiento (cualquiera de los eventos que sucediera primero).

Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor de 0,05. Para el análisis estadístico se utilizó el *software* Minitab 18®.

El estudio se llevó a cabo en total acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Disposición 5330/07 de ANMAT y las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6. Fue aprobado por el Comité de Ética de protocolos de investigación del HIBA.

Resultados

Se identificaron 211 pacientes, de los cuales fueron incluidos 92. En la Figura 1 se muestra el diagrama de flujo de la selección de pacientes del estudio.

Fueron mujeres 46 pacientes (50%), la media de edad al momento de la cirugía fue 43,6 años (DE 12,8). Las causas más frecuentes de enfermedad renal crónica fueron glomerulopatías en 22 pacientes (23,9%), poliquistosis renal en 14 (15,2%), síndrome urémico hemolítico en 10 (10,9%), diabetes en 6 (6,5%), uropatía obstructiva en 6 (6,5%), infecciones urinarias en 3 (3,3%), hipoplasia renal en 2 (2,2%), nefrectomía en 2 (2,2%), hipertensión arterial en 2 (2,2%), causa desconocida en 16 (17,4%) y otras causas (9,8%). La mediana del tiempo de terapia de reemplazo renal fue 4,6 años (RIC 3,1-7,1). La mediana de la PTH preoperatoria fue 1639 pg/ml. De

estos pacientes, el 90% realizaba terapia de reemplazo renal en otras instituciones y recibía seguimiento en consultorios externos de Nefrología, Cirugía de Cabeza y Cuello y Endocrinología del HIBA.

A 39 pacientes se les realizó PTX subtotal, mientras que a los 53 restantes PTX total con autoimplante. Presentaron persistencia del HPT luego de la cirugía 16 de los 92 pacientes incluidos en el estudio (17,4%; IC 95 9,6-25,1).

Se evaluó la evolución a largo plazo en los 76 pacientes que presentaron resolución. De ellos, 30 (39,5%; IC 95 28,5-50,5) presentaron recidiva durante el tiempo de seguimiento. La mediana de seguimiento en riesgo de recidiva fue 2,3 años (rango intercuartílico 1,2-4,0). El seguimiento no fue significativamente diferente entre el grupo con recidiva (mediana 2,34, RIC 1,2-3,5) y remisión (mediana 2,64, RIC 1,1-3,7).

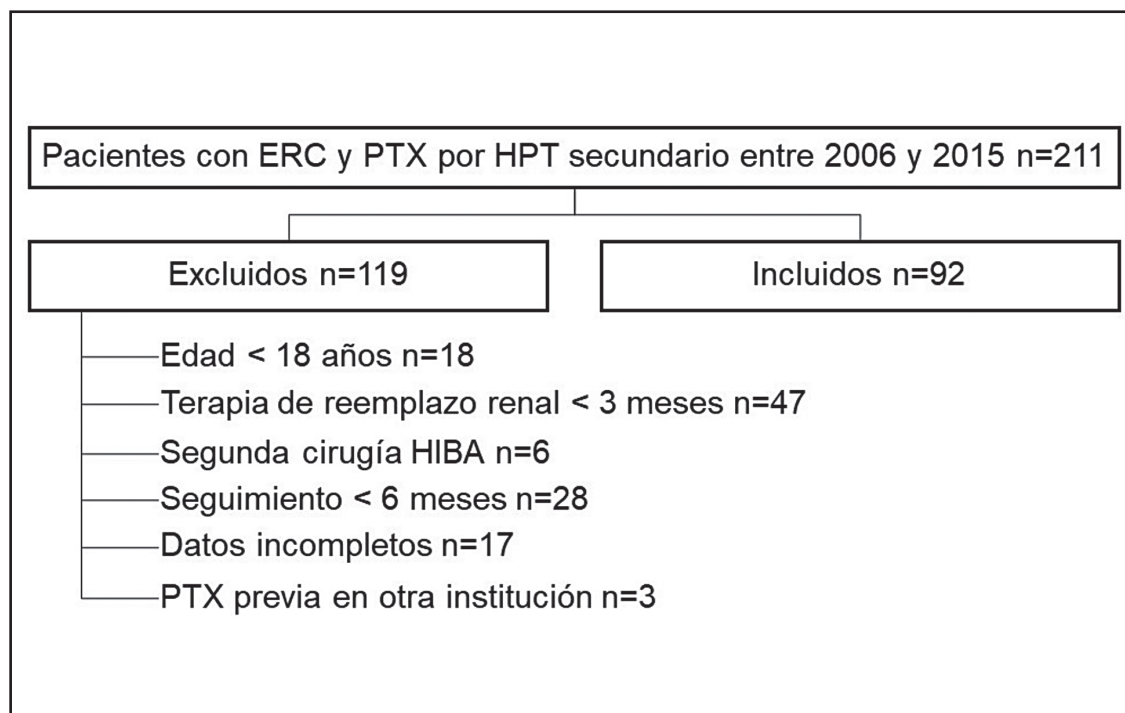


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y paratiroidectomía (PTX).



Se compararon las características demográficas, bioquímicas y las imágenes preoperatorias de los pacientes que se mantuvieron en remisión y los que presentaron recidiva (Tabla 1). Se observaron en el grupo con remisión valores de cal-

cemia significativamente menores que en el grupo con recidiva (mediana 9,3 mg/dl y 9,9 mg/dl, respectivamente, $p=0,035$). No se hallaron diferencias significativas en ninguna de las demás variables preoperatorias estudiadas.

Tabla 1. Características prequirúrgicas de los pacientes con enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo secundario operados. Total de pacientes con resolución y subgrupos con recidiva y remisión.

Variables	Resolución n= 76	Remisión n=46	Recidiva n=30	p valor
Edad a la cirugía (años) ^a	43 (34-54)	41 (31-54)	45 (39-55)	0,234
Sexo femenino ^b	52,6	54,4	50,0	0,711
Tiempo de terapia reemplazo renal (años) ^a	4,46 (3,1-7,2)	4,6 (3,2-8,8)	4,5 (2,8-5,5)	0,186
Calcemia preoperatoria (mg/dl) ^a (VR: 8,5-10,2)	9,8 (9,0- 10,2)	9,3 (8,9-10,0)	9,9 (9,4-10,4)	0,035
Fosfatemia preoperatoria (mg/dl) ^a (VR 2,5-4,5)	6,45 (5,6-6,45)	6,3 (5,6-7,0)	6,8 (5,5-7,9)	0,323
PTH preoperatoria (pg/ml) ^a (VR véase texto)	1615 (1139-2042)	1721 (1265-2151)	1385 (1092-2005)	0,104
25 OH VD (ng/ml) ^a (VR 30-100)	21 (14-32)	19,45 (13,2-29,1)	23,5 (14,4-35,0)	0,250
Número de paratiroides visibles en ecografía ^a	3 (2-3)	2 (2-3)	3 (2-4)	0,086
Diámetro de la mayor paratiroides visible (mm) ^a	15 (11-21)	13 (11-18)	17 (12-23)	0,066
Número de paratiroides visibles en centellograma ^a	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	0,929
Tratamiento preoperatorio con calcitriol o análogos de vitamina D ^b	60,8	56,8	66,7	0,394
Tratamiento preoperatorio con calcimiméticos ^b	29,7	34,1	23,3	0,320

a. Mediana y rango intercuartílico. b. porcentaje (%).

La recidiva se presentó en el 25,8% de los pacientes en quienes se realizó paratiroidectomía subtotal y en el 48,9% de los pacientes en quienes se realizó paratiroidectomía total con autoimplante ($p=0,043$). La mediana de seguimiento de aquellos con paratiroidectomía subtotal fue 2,0 años y 2,3 años en los pacientes con paratiroidectomía total con autoimplante ($p=0,526$). La edad de los pacientes con resolución tratados mediante la paratiroidectomía subtotal fue significativamente menor (mediana 31 vs. 45 años, $p=0,017$) y fueron visibles menos glándulas mediante el centellograma paratiroideo (mediana 1 vs. 2, $p=0,02$), realizado en 51 pacientes. No se hallaron diferencias significativas en otros datos demográficos o preoperatorios, incluyendo el

tamaño y cantidad de glándulas visibles por ecografía paratiroidea, que estuvo disponible en la totalidad de los pacientes.

Se hallaron las 4 glándulas paratiroides durante la exploración quirúrgica en 64 de 66 casos, sin diferencias significativas entre grupos (recidiva 100%, remisión 95,1%; $p=0,522$). La PTH intraoperatoria ($n=64$) no se comportó como predictor de recidiva.

En la Tabla 2 se muestran datos del seguimiento posoperatorio de los pacientes que se mantuvieron en remisión y los que presentaron recidiva. Durante el primer semestre posoperatorio, los niveles de PTH de ambos grupos no presentaron diferencias significativas. El valor máximo registrado de la FAL en el posoperatorio fue significativamente menor

Tabla 2. Seguimiento posoperatorio de los pacientes con enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo secundario operados. Total de pacientes con resolución y subgrupos con recidiva y remisión.

VARIABLES	n	Resolución n= 76	Remisión n=46	Recidiva n=30	p valor
PTH promedio primer semestre (pg/ml)	76	50 (15-99)	42 (14-71)	83 (17-162)	0,062
Registro más elevado de fosfatasa alcalina (UI/L)	71	372 (218-632)	436 (287-869)	333 (182-495)	0,031
Tiempo transcurrido hasta la normalización de FAL (días)	60	116 (70-212)	140 (78-254)	95 (58-147)	0,018
Tiempo transcurrido hasta el registro de hiperfosfatemia persistente (días)	66	68 (40-121)	84 (45-131)	50 (15-95)	0,061
Tiempo de uso de calcio aporte (días)	43	249 (136-459)	356 (178-580)	209 (116-414)	0,100
Tiempo de uso de calcitriol como tratamiento (días)	48	179 (89-289)	207 (136-356)	107 (68-176)	0,001
Tiempo transcurrido hasta el reinicio de quelantes del P (días)	35	115 (74-174)	135 (76-255)	107 (44-124)	0,046

Mediana y rango intercuartílico.

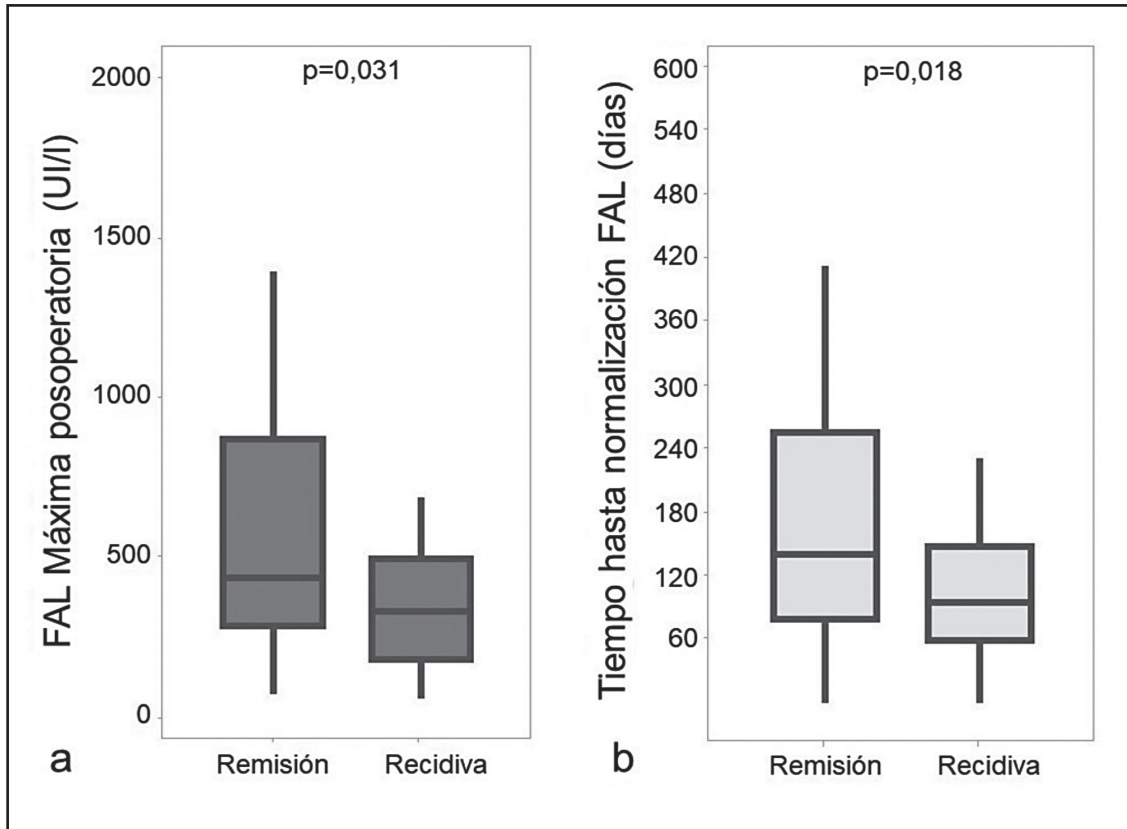


Figura 2. Fosfatasa alcalina durante el seguimiento posterior a la PTX por HPT secundario en pacientes que presentaron remisión o recidiva. **a.** Valor máximo de fosfatasa alcalina en el posoperatorio. **b.** Tiempo transcurrido hasta la normalización de la fosfatasa alcalina.

en el grupo con recidiva (333 UI/l, remisión 436 UI/l, $p=0,031$; Figura 2a). El tiempo que demoró la FAL en alcanzar valores normales presentó similares hallazgos (recidiva 95 días, remisión 140 días, $p=0,018$; Figura 2b). No pudo hallarse correlación entre los valores de FAL máxima y ninguna variable preoperatoria o posoperatoria. El tiempo transcurrido entre la cirugía y el registro de hiperfosfatemia persistente fue menor en los pacientes con recidiva, aunque no alcanzó significancia estadística. La duración precisa del tratamiento posoperatorio con calcio y calcitriol como tratamiento del SHH estuvo disponible en un reducido número de pacientes, al igual que el momento de reinicio de los quelantes de fos-

fato. Aun a pesar de la antedicha limitación, pudieron observarse un tiempo de suplementación con calcitriol significativamente menor y un reinicio de los quelantes de fosfato significativamente más temprano en los pacientes que presentaron recidiva.

Se incluyeron en el análisis de regresión multivariado las variables que resultaron significativas en el análisis univariado y estuvieron disponibles en una proporción significativa de los pacientes (calcemia preoperatoria, tipo de cirugía, valor máximo de FAL durante el semestre posoperatorio y tiempo hasta la normalización de FAL). Se identificaron como factores asociados independientemente a la recidiva, el valor de calcemia preoperatoria, el

valor máximo de fosfatasa alcalina posoperatoria y el tipo de cirugía (paratiroidectomía total + autoimplante). En la Tabla 3 se describen los OR crudos y ajustados de los factores asociados a la recidiva.

La mediana de tiempo hasta la recidiva estimada mediante el análisis de Kaplan Meier fue de 4,7 años (RIC: 2,34-7,49 años; Figura 3).

No se observaron diferencias significativas en el tiempo hasta la recidiva según el tipo de

Tabla 3. Análisis multivariado de factores asociados a la recidiva del hiperparatiroidismo secundario*.

Variable	OR crudo (IC 95 %)	p valor	OR ajustado ** (IC 95 %)	p valor
Calcemia preoperatoria	2,13 (1,11- 4,11)	0,016	2,79 (1,19- 6,48)	0,009
Paratiroidectomía total + autoimplante	2,75 (1,02- 7,43)	0,040	4,66 (1,37-15,91)	0,009
Fosfatasa alcalina máxima posoperatoria	0,9981 (0,9964- 0,9998)	0,008	0,9979 (0,9961- 0,9998)	0,005

*Variable dependiente: recidiva del hiperparatiroidismo.

**Ajustado por calcemia preoperatoria, tipo de cirugía, valor máximo de FAL durante el semestre posoperatorio y tiempo hasta la normalización de FAL.

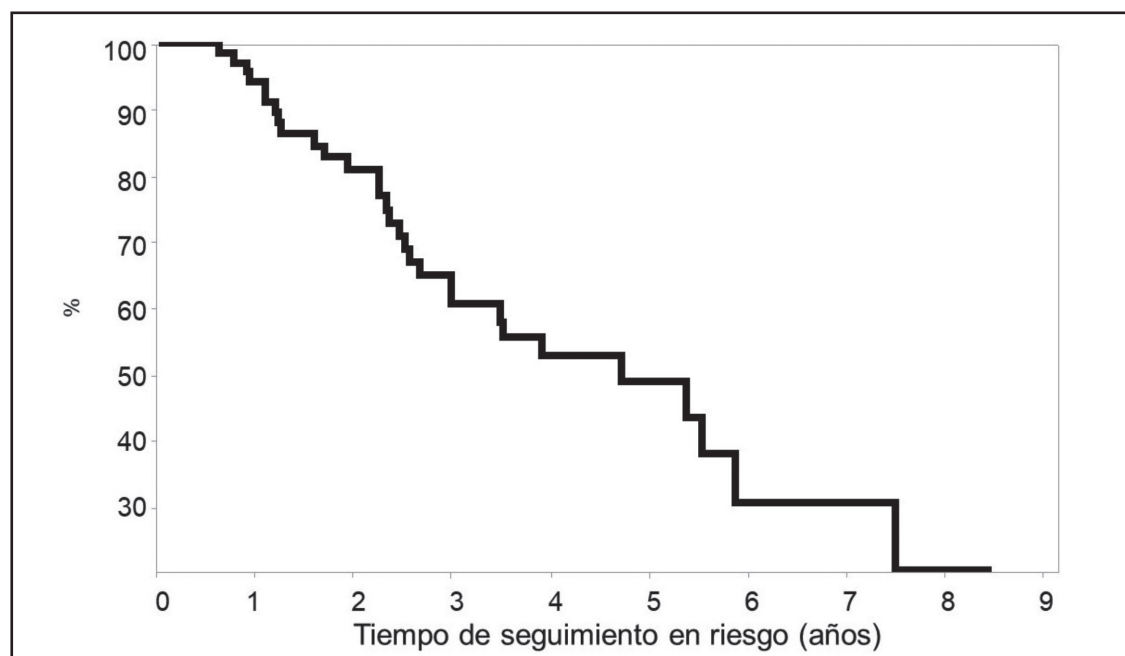


Figura 3. Estimación del tiempo hasta la recidiva.



cirugía ($p=0,127$), tal como se muestra en la Figura 4. Recibieron trasplante renal el 35,5% de los pacientes con PTX subtotal y el 24,4% de los pacientes con PTX total con autoimplante. Estos valores no fueron significativamente diferentes ($p=0,297$).

No se hallaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes que llegaron al final del seguimiento (recidiva, trasplante, muerte o seguimiento hasta la fecha) y aquellos que lo discontinuaron, en las siguientes variables: edad, tiempo de reemplazo renal, evaluación

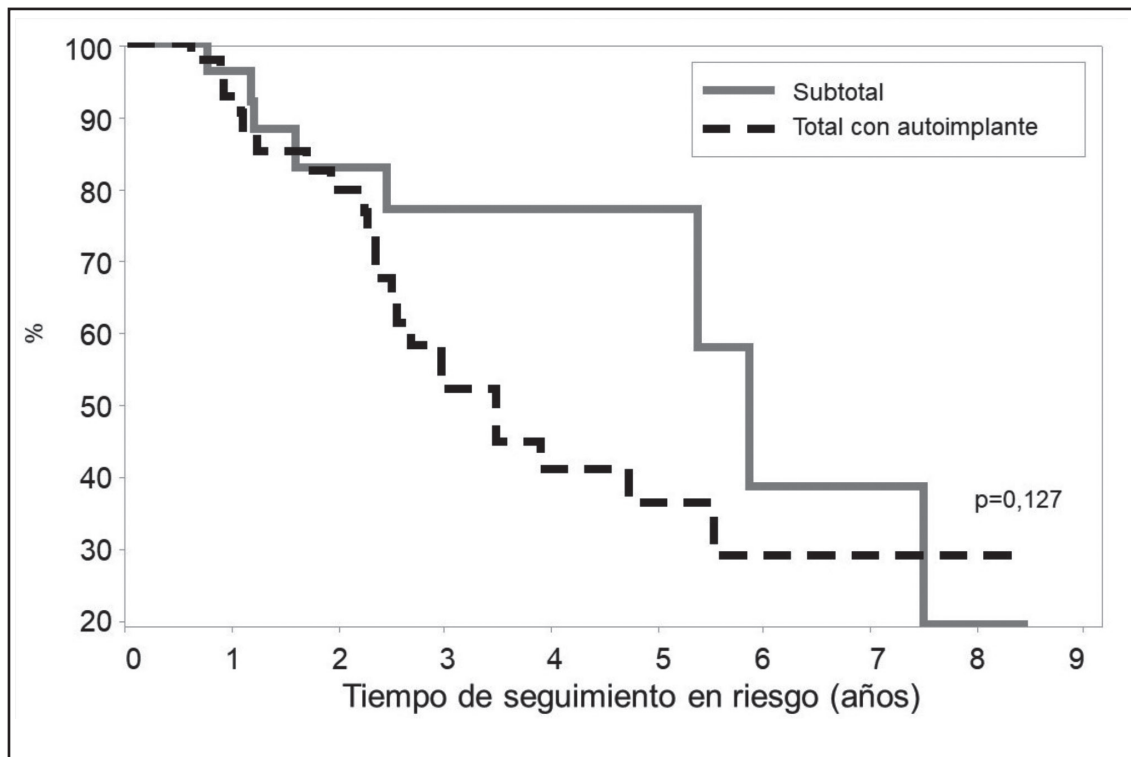


Figura 4. Estimación del tiempo hasta la recidiva según el tipo de cirugía.

bioquímica preoperatoria, tratamientos preoperatorios, imágenes preoperatorias, hallazgos del parte quirúrgico y la anatomía patológica, PTH intraoperatoria, valores de PTH posoperatorios y datos de la evolución posoperatoria de FAL.

Discusión

La paratiroidectomía está indicada en el HPT secundario a ERC cuando se presenta resistencia a los tratamientos médicos.^{1,2} Las proporciones de resolución y recidiva del HPT mediante este procedimiento quirúrgico son muy varia-

bles en las diferentes series.^{1,3,11,13-15} Resulta de suma importancia conocer cuál es la experiencia en el propio medio para poder tomar decisiones en la práctica clínica. El presente estudio es el primero en evaluar los resultados de las paratiroidectomías realizadas en el HIBA.

La población de este trabajo presenta algunas características que la distinguen de la mayoría de las series publicadas: menor edad (43,6 vs. 48-54),^{1,3,10,11,13} menor duración de la terapia de reemplazo renal (4,6 años vs. 8 años en promedio)^{11,13,18} y diferente causa de ERC (mayor

proporción de pacientes con poliquistosis renal y síndrome urémico hemolítico).^{12,19} Adicionalmente, las evaluaciones bioquímicas preoperatorias son semejantes a las del estudio de Peñalba y cols. realizado en la Argentina¹³ pero difieren de las series extranjeras por presentar mayores valores de PTH y fosfatemia.^{1,3,14,18} Estas diferencias se adjudican a factores culturales, socioeconómicos, relacionados con la educación y prácticas médicas. Estos datos implican que una alta proporción de los pacientes presentan ERC de larga evolución, HPT severo y, posiblemente, desde el período previo a la diálisis.

La recidiva del hiperparatiroidismo depende mayoritariamente de la estimulación patológica de las células paratiroides por la hiperfosfatemia, y de factores genéticos.^{15,18} Esta eventualidad es infrecuente en los pacientes que reciben un trasplante renal exitoso, debido al control de los factores que estimulan las paratiroides.¹⁵

En nuestro estudio observamos recidiva en el 39,6% de los pacientes que lograron resolución. La tasa de recidiva descrita en la literatura es sumamente variable en función de la definición de recidiva y de la longitud del seguimiento en riesgo (seguimiento promedio entre 0,8 y 4,5 años).¹¹ En nuestro estudio, la mediana de seguimiento fue de 2,3 años (RIC 25-75: 1,2-4,0 años), por lo que la oportunidad de presentación de la recidiva fue significativa.

Los factores predictores independientes de recidiva fueron la calcemia preoperatoria, el tipo de cirugía y el pico de FAL posoperatoria. La asociación entre valores elevados de calcemia preoperatorios y recidiva del hiperparatiroidismo urémico ya ha sido descrita por otros autores^{11,20} e implica mayor severidad de la enfermedad e hiperplasia de las glándulas paratiroides.

La paratiroidectomía subtotal se asocia en este estudio en forma independiente a menor riesgo de recidiva, a diferencia de lo reportado en la bibliografía.^{14,20} Esto se adscribe al sesgo de selección del procedimiento quirúrgico, pues se propone la paratiroidectomía subtotal para pacientes en buena condición clínica con

indicación potencial de trasplante. La duración del seguimiento en riesgo o el evento trasplante fueron similares en ambos tipos de cirugía. Por otra parte, la edad de los pacientes en los que se realizó la paratiroidectomía subtotal fue significativamente menor, en concordancia con lo hallado por Peñalba y cols.¹³ Con respecto al tamaño de las glándulas paratiroides en estos pacientes, no existe concordancia en los resultados, ya que el centellograma revela menor cantidad de glándulas en pacientes con paratiroidectomía subtotal, pero la ecografía, realizada en mayor proporción de pacientes, no muestra hallazgos diferentes.

La presencia de un menor pico de FAL en la población con recidiva fue un hallazgo llamativo y novedoso de este estudio. Consideramos como hipótesis que los pacientes en remisión mineralizan con más eficiencia (mayor FAL), mientras que los que recidivan tendrían menor capacidad para incorporar el fósforo en el hueso con mayores fluctuaciones de fosfatemia que podrían contribuir a la recidiva del hiperparatiroidismo. Los demás hallazgos durante el seguimiento posoperatorio (tiempo de uso de calcio y calcitriol y reinicio de quelantes) parecen apoyar esta hipótesis. Hasta el presente, desconocemos si algún otro factor puede influenciar estos hallazgos, que podrían estar vinculados a factores genéticos o ambientales que influyen sobre la mineralización ósea. Otros factores relacionados con la posibilidad de recidiva del hiperparatiroidismo no fueron analizados en el presente estudio.

El análisis de Kaplan Meier mostró una mediana de tiempo de recidiva de 4,7 años. Por lo expuesto es aconsejable realizar el trasplante renal lo más precozmente posible, o implementar un tratamiento farmacológico temprano. Hemos observado, en el seguimiento de la población, que ambos tipos de cirugía presentan similar tiempo hasta la recidiva. Esto permitiría considerar la paratiroidectomía subtotal en aquellos pacientes que no se encuentran en condiciones de recibir un trasplante en forma inmediata. Sin embargo, debe destacarse como desventaja



que, en caso de recidiva de la enfermedad con indicación de nueva cirugía, la reintervención del cuello involucra riesgo de complicaciones quirúrgicas, especialmente parálisis recurrente.^{1,11,14}

En pacientes que continúan en terapia renal sustitutiva, los tratamientos dialítico y farmacológico del HPT constituyen las herramientas más importantes para evitar una potencial recidiva. Solo una fracción de estos pacientes tiene criterios de indicación quirúrgica, ya que muchos pueden controlar el hiperparatiroidismo mediante tratamientos médicos.¹¹

Este es el primer estudio realizado en este centro evaluando los resultados de la PTX en pacientes con HPT secundario a ERC. Se señala entre sus limitaciones que fue diseñado para evaluar persistencia y es retrospectivo. Un diseño dirigido a evaluar otros eventos hubiera requerido una muestra mayor, de la cual no se dispone por el carácter retrospectivo del estudio. Otra limitación radica en el cambio en las plataformas de determinación de PTH a lo largo del estudio, aunque estos cambios no tuvieron impacto en el manejo clínico. Adicionalmente, existe sesgo en la selección del procedimiento quirúrgico. Todas las evaluaciones realizadas en relación con la recidiva, incluyendo el análisis de supervivencia, están afectadas por la presencia de censura. Puede asumirse que dicha censura es no informativa y no afecta significativamente los resultados del estudio, porque las características de los pacientes que discontinuaron el seguimiento y los seguidos son

similares, y la censura se debería al azar. Estos hallazgos deberán confirmarse mediante estudios diseñados a tal fin.

Entre sus fortalezas se destaca que se evaluaron los resultados en condiciones de la vida real, permitiendo que estos puedan extrapolarse para ayudar a la práctica clínica en el HIBA. Se utilizaron estrictos criterios para definir los eventos de interés, enfatizando en que dichas definiciones resultan de utilidad para la toma de decisiones.

Conclusiones

La tasa de persistencia y recidiva en esta cohorte difiere de la de otros centros. Se adscribe al tipo de patología renal de esta serie, que se asocia con hiperparatiroidismo de larga data, y al prolongado tiempo de observación de la población de este estudio.

La tasa de recidiva se vincula al tiempo prolongado de observación, a la dificultad para controlar los factores patogénicos del HPT por el tipo de terapia sustitutiva y a factores genéticos que no pudieron evaluarse en este estudio. El trasplante renal exitoso es la mejor estrategia para prevenir la recidiva del HPT y minimizar la morbimortalidad de la diálisis; por este motivo debería realizarse lo más tempranamente posible.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: marzo 2020

Aceptado: julio 2020

Referencias

1. Schneider R, Slater EP, Karakas E, Bartsch DK, Schlosser K. Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 2012; 36:318-26.
2. Ivarsson KM, Akaberi S, Isaksson E, et al. The effect of parathyroidectomy on patient survival in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:2027-33.
3. Mazzaferro S, Pasquali M, Farcomeni A, et al. Parathyroidectomy as a therapeutic tool for targeting the recommended NKF-K/DOQIM ranges for serum calcium, phosphate and

- parathyroid hormone in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:2319-23.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:S1-201.
 5. Fassi J, Rosa Diez G, Imperiali N y col. Prevalencia de hipercalcemia en pacientes con trasplante renal, factores predictores. *Actual Osteol* 2008; 4(3):105-11.
 6. Fouque D, Roth H, Darné B, et al. Achievement of Kidney Disease: Improving Global Outcomes mineral and bone targets between 2010 and 2014 in incident dialysis patients in France: the Photo-Graphe3 study. *Clin Kidney J.* 2018; 11:73-9.
 7. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017;92:26-36. *Kidney Int.* 2017; 92:1558.
 8. Disposición 0448 2011. ANMAT. Enero de 2011. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2011/Dispo_0448-11.pdf.
 9. Peñalba A, Alles A, Aralde A y col. Consenso en metabolismo óseo y mineral. Sociedad Argentina de Nefrología. Versión 2010. Capítulo VII: Paratiroidectomía en la enfermedad renal crónica y un apéndice sobre biopsia ósea. *Dial Trasplant* 2011; 32:68-73.
 10. Tsai WC, Peng YS, Yang JY, et al. Short- and Long-Term Impact of Subtotal Parathyroidectomy on the Achievement of Bone and Mineral Parameters Recommended by Clinical Practice Guidelines in Dialysis Patients: A 12-Year Single-Center Experience. *Blood Purification.* 2013; 36:116-21.
 11. Chen J, Jia X, Kong X, Wang Z, Cui M, Xu D. Total parathyroidectomy with autotransplantation versus subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology.* 2017; 22:388-96.
 12. Kovacevic B, Ignjatovic M, Zivaljevic V, et al. Parathyroidectomy for the attainment of NKF-K/DOQI™ and KDIGO recommended values for bone and mineral metabolism in dialysis patients with uncontrollable secondary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Arch Surg.* 2012; 397:413-20.
 13. Peñalba A, Del Valle E, Negri A y col. Paratiroidectomía en pacientes renales crónicos en Argentina: estudios prequirúrgicos, tipos de cirugía, recurrencia y persistencia. *Nefrol Dial Trasplan.* 2014; 34:13-20.
 14. Jia X, Wang R, Zhang C, Cui M, Xu D. Long-Term Outcomes of Total Parathyroidectomy with or without Autoimplantation for Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Ther Apher Dial.* 2015; 19:477-85.
 15. Gagné ER, Ureña P, Leite-Silva S, et al. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1992; 3:1008-17.
 16. Crucelegui M, Rosa-Diez G, Serra D, Ortiz MI, Diehl M. Síndrome de hueso hambriento asociado al hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica. *Actual Osteol.* 2014; 10:11-9.
 17. Cheng SP, Liu CL, Chen HH, Lee JJ, Liu TP, Yang TL. Prolonged Hospital Stay After Parathyroidectomy for Secondary Hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2008; 33:72-9.
 18. Sakman G, Parsak CK, Balal M, et al. Outcomes of Total Parathyroidectomy with Autotransplantation versus Subtotal Parathyroidectomy with Routine Addition of Thymectomy to both Groups: Single Center Experience of Secondary Hyperparathyroidism. *Balkan Med J.* 2014; 31:77-82.
 19. Stracke S, Keller F, Steinbach G, Henne-Bruns D, Wuerl P. Long-term outcome after total parathyroidectomy for the management of secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract.* 2009; 111:102-9.
 20. Low TH, Clark J, Gao K, Eris J, Shannon K, O'Brien C. Outcome of parathyroidectomy for patients with renal disease and hyperparathyroidism: predictors for recurrent hyperparathyroidism. *ANZ J Surg.* 2009; 79:378-82.