

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Concentraciones persistentemente elevadas de hormona paratiroidea tras resección quirúrgica curativa de hiperparatiroidismo primario: prevalencia y posibles marcadores predictivos.

AUTOR: Andreu García, Paula.

TUTOR: Boix Carreño, Evangelina.

Unidad de endocrinología.

Curso académico 2024 - 2025.

Convocatoria de febrero.

ÍNDICE

RESUMEN:	3
ABSTRACT:.....	4
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:	6
MATERIAL Y MÉTODO:	7
OBJETIVOS:	7
HIPÓTESIS:.....	7
SELECCIÓN DE PACIENTES:.....	7
DETERMINACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS:	8
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:.....	10
ASPECTOS ÉTICOS:.....	11
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN:	15
LIMITACIONES.....	21
CONCLUSIÓN:	21
BIBLIOGRAFÍA:	22

Resumen:

Introducción:

El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad frecuente en Endocrinología, caracterizada por una producción autónoma excesiva de hormona paratiroidea (PTH). Su causa más frecuente es un adenoma único (80-90%) y tratamiento curativo es la resección quirúrgica. A pesar de la normalización de la calcemia tras la intervención un porcentaje de pacientes presenta concentraciones persistentemente elevadas de PTH. Este estudio busca determinar la prevalencia de esta condición y evaluar posibles factores predictivos.

Material y método:

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en pacientes intervenidos de HPTP por adenoma único en el Hospital General Universitario de Elche entre 2019 y 2023. Se han incluido 39 pacientes con criterios de curación postquirúrgica. Se han analizado variables clínicas y bioquímicas pre y postoperatorias a los 3 y 12 meses de la cirugía, evaluando su relación con la persistencia de PTH elevada.

Resultados:

A los 3 meses de la cirugía, el 61,5% de los pacientes presentaban niveles elevados de PTH, mientras que a los 12 meses, el 54,8% mantenían esta alteración. Se encontró que los pacientes con niveles preoperatorios de PTH superiores a 84 pg/mL tenían una mayor tendencia a mantener valores elevados postcirugía ($p=0,001$). Además, niveles

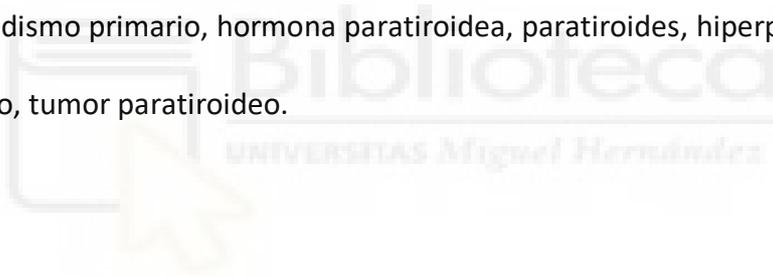
elevados de calcio en orina de 24 horas prequirúrgicos se asociaron con una mayor probabilidad de normalización de la PTH tras la cirugía ($p=0,007$).

Conclusión:

El 54,8% de los pacientes intervenidos de HPTP por adenoma único en este estudio presentaron persistencia de PTH elevada tras la cirugía. Las concentraciones de PTH prequirúrgicas altas y la hipercalciuria preoperatoria fueron factores relevantes en la evolución postquirúrgica. Se necesitan estudios de seguimiento para evaluar las implicaciones clínicas a largo plazo de esta condición.

Palabras clave:

Hiperparatiroidismo primario, hormona paratiroidea, paratiroides, hiperparatiroidismo postoperatorio, tumor paratiroideo.



Abstract:

Introduction:

Primary hyperparathyroidism is a common endocrinological disease characterized by excessive autonomous production of parathyroid hormone (PTH). Its most frequent cause is a single adenoma (80-90%), and the curative treatment is surgical resection. Despite the normalization of calcium levels after surgery, a percentage of patients present persistently elevated PTH concentrations. This study aims to determine the prevalence of this condition and evaluate possible predictive factors.

Materials and Methods:

This is an observational, descriptive, and retrospective study conducted on patients who underwent surgery for primary hyperparathyroidism due to a single adenoma at the General University Hospital of Elche between 2019 and 2023. A total of 39 patients meeting post-surgical cure criteria were included. Clinical and biochemical variables were analyzed preoperatively and at 3 and 12 months postoperatively to assess their relationship with persistent elevated PTH levels.

Results:

At 3 months post-surgery, 61.5% of patients had elevated PTH levels, while at 12 months, 54.8% still presented this alteration. It was found that patients with preoperative PTH levels above 84 pg/mL had a greater tendency to maintain elevated levels post-surgery ($p=0.001$). Additionally, higher preoperative 24-hour urinary calcium levels were associated with a greater probability of PTH normalization after surgery ($p=0.007$).

Conclusion:

In this study, 54.8% of patients who underwent surgery for primary hyperparathyroidism due to a single adenoma had persistently elevated PTH levels postoperatively. High preoperative PTH concentrations and hypercalciuria were relevant factors in post-surgical outcomes. Follow-up studies are needed to assess the long-term clinical implications of this condition.

Key words:

Primary hyperparathyroidism, parathyroid hormone, parathyroid, postoperative hyperparathyroidism, parathyroid tumor.

Introducción y antecedentes:

El hiperparatiroidismo primario es un trastorno frecuente en Endocrinología. Se produce por una producción autónoma excesiva de hormona paratiroidea (PTH). En la mayoría de los casos (entre un 80 y un 90%) el exceso de PTH se produce por un adenoma único y su tratamiento es la resección quirúrgica (1). Las indicaciones para la intervención quirúrgica son: presencia de signos o síntomas debidos al hiperparatiroidismo, edad inferior a 50 años, concentraciones plasmáticas de calcio 1 mg/dL por encima del límite superior de la normalidad establecido por el laboratorio, hipercalciuria, aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min en ausencia de otra causa que la justifique o presencia de osteoporosis (2).

La intervención se considera exitosa, es decir curativa, cuando a los 6 meses de la misma se mantienen concentraciones de calcio normales en sangre(3). En la mayoría de los pacientes las concentraciones de PTH se normalizan también tras la cirugía. Sin embargo, algunos pacientes que normalizan las concentraciones de calcio y que cumplen criterios de curación del hiperparatiroidismo primario, presentan concentraciones persistentemente elevadas de PTH cuyo significado clínico es desconocido hasta el momento. En la literatura se ha descrito que este porcentaje oscila entre un 8% y un 46% (3–8) . En España no hay datos de referencia ya que solo se ha realizado un estudio al respecto, por lo que consideramos de interés evaluar el

porcentaje de los pacientes intervenidos en nuestro medio que permanecen con elevación de la PTH.

Material y método:

Estudio observacional descriptivo retrospectivo.

Objetivos:

El objetivo principal de este estudio es cuantificar el porcentaje de pacientes con concentraciones persistentemente elevadas de PTH tras resección curativa de hiperparatiroidismo primario por adenoma único.

El objetivo secundario es evaluar si alguna variable clínica o analítica permite predecir persistencia de PTH elevada.

Hipótesis:

Un porcentaje de pacientes intervenidos de hiperparatiroidismo primario por adenoma único con resección quirúrgica curativa permanecen con concentraciones elevadas de la hormona paratiroidea.

Selección de pacientes:

En el estudio se incluyeron todos los pacientes intervenidos en el Hospital General Universitario de Elche con diagnóstico de hiperparatiroidismos primario por un adenoma único entre los años 2019 y 2023 con criterio de curación postcirugía. En todos los casos el diagnóstico de adenoma fue corroborado por los resultados del estudio anatomopatológico.

Se consideró que la intervención quirúrgica había sido curativa si a los 3 meses de la misma las concentraciones de calcio corregido se encontraban dentro del intervalo de normalidad del laboratorio.

Se excluyeron del estudio todos aquellos cuya intervención no fue curativa, con hiperparatiroidismo familiar o con alguna mutación genética relacionada con el desarrollo de hipercalcemia. Se excluyeron también los pacientes con hiperparatiroidismo primario normocalcémico. Asimismo se excluyeron los pacientes que no contaban con un registro mínimo de las variables estudiadas en la revisión retrospectiva de las historias clínicas.

Todos los pacientes de nuestro estudio fueron sometidos a técnicas de imagen y de localización previas a la cirugía para descartar hiperplasia, por tanto fueron intervenidos mediante técnicas mínimamente invasivas y fue confirmado el adenoma único tras la cirugía por anatomía patológica.

Inicialmente se incluyeron 44 pacientes. Sin embargo 5 de ellos se excluyeron durante el proceso de revisión de historias clínicas por no disponer de información suficiente en las mismas respecto a las variables de estudio. Finalmente en el estudio se incluyeron 39 pacientes.

Determinaciones clínicas y analíticas:

Se obtuvieron mediante la revisión de la historia clínica electrónica. Se recogieron las siguientes variables clínicas de los pacientes incluidos en el estudio antes de la intervención quirúrgica: la edad, sexo, presencia o no de osteoporosis, litiasis renal y si se encontraban en tratamiento antirresortivo/osteoformador.

Con respecto a las determinaciones bioquímicas se recogieron las últimas disponibles antes del procedimiento quirúrgico y nuevamente a los 3 y 12 meses tras la intervención y fueron las siguientes: concentración de PTH, calcio corregido, filtrado glomerular, creatinina, vitamina D, proteínas totales, fósforo, calcio en orina 24h, creatinina en orina 24h.

En cuanto a los valores de referencia de nuestro laboratorio fueron: calcio 8'4-10'2 mg/dL; creatinina 0'52-1'04 micromoles/L; Filtrado glomerular se considera patológico si es menor de 60 ml/min, calcio en orina de 24 horas 100-250 mmol/24h y creatinina en orina 24 horas 80-1800 micromol/kg/24h.

Las técnicas de laboratorio empleadas y la fórmula utilizada para la corrección de la concentración de calcio por proteínas totales se indican a continuación (tabla 1).

Técnica de medición	Parámetro	Valor normal
LIAISON [®] 1-84 PTH Assay de DiaSorin es un inmunoensayo por quimioluminiscencia (CLIA).	PTH	6'7-38'8 pg/mL
Técnica química seca colorimétrica con lectura (micro-slide) por reflectancia.	Fosfato	2'5-4'5 mg/dL

Técnica química seca colorimétrica con lectura (micro-slide) por reflectancia.	Proteínas totales	6'3-8'2 g/dL
LIAISON [®] 25 OH Vitamin D TOTAL Assay.	25 Hidroxi-Vitamina D	Deficiente <10 ng/mL Insuficiente 10-20 ng/mL Suficiente 20-100 ng/mL Toxicidad >100 ng/mL
Calcio medido/ (0'6+proteínas totales/18'5)	Calcio corregido por proteínas	

Tabla 1, Determinaciones analíticas, técnicas de medición y valores de la normalidad.

Análisis estadístico:

En la descripción de la población de estudio se ha evaluado en primer lugar el tipo de distribución de las variables. Para las variables cualitativas se ha utilizado la frecuencia absoluta y relativa en porcentajes. Para las variables cuantitativas se ha verificado el tipo de distribución que siguen y en las variables cuantitativas se ha utilizado media aritmética y desviación estándar si la distribución es normal o la mediana y percentiles si no siguen una distribución normal.

Para el análisis comparativo de las variables clínicas y analíticas se ha comprobado la normalidad de los datos mediante el test Shapiro-Wilk, si seguían una distribución normal se ha aplicado el test de Bartlett para comprobar la homogeneidad y reportado la media(sd). En caso contrario se ha utilizado el test de Levene para comprobar la

homogeneidad y reportado la mediana (q1 to q3). Para la comparación de las medias se ha utilizado el test T-Student y para comparar la medianas el test U de Mann Whitney.

Para el análisis de las variables previas a la intervención y posteriores se ha utilizado el análisis univariante dependiente, para comparar las variables en los distintos periodos. Al tratarse de datos pareados se ha realizado el test de Wilcoxon para comparar las medianas.

El programa utilizado para el análisis estadístico es R Core Team (2023). *_R: A Language and Environment for Statistical Computing_*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <<https://www.R-project.org/>>.

La significación estadística se ha establecido en p valor 0'05.

Aspectos éticos:

En este proyecto se han revisado de forma retrospectiva historias clínicas y se ha garantizado el anonimato de los pacientes en base a los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, así como en base a los requisitos establecidos en la legislación española (Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica), y a la relativa a la de protección de datos (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPD-GDD)). Para garantizar la protección de datos hemos establecido una variable con un código numérico para cada paciente conocido únicamente por la persona encargada de la recopilación de datos. El equipo investigador señala la ausencia de conflicto de intereses.

El estudio fue aprobado por parte del Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIM) del Hospital General Universitario de Elche, así como por el Comité de Ética de la Oficina de Investigación Responsable (COIR) de la Universidad Miguel Hernández de Elche con código de referencia TFG.GME.EBC.PAG.241025. Se adjuntan en los anexos 1 y 2.

Resultados

En el estudio se incluyeron 39 pacientes. De estos 39 pacientes 10 eran hombres (25'64%) y 29 mujeres (74'36%) con una media de 57'85±13'48 años. De ellos un 11% presentaba litiasis renales y un 34% osteoporosis. La concentración media de calcio corregido por proteínas previo a la intervención era de 10'6 ±0'548 y la concentración mediana de PTH previa a la intervención era de 142'22±65'7 pg/mL.

A los 3 meses de la intervención 24 pacientes (61'5%) tenían concentraciones de PTH elevadas y sólo 15 (38'5%) la habían normalizado. Por el contrario, a los 12 meses 14 pacientes (45'2%) tenían concentraciones normales de PTH, mientras que en 17 (54'8%) la hormona seguía elevada. La diferencia en el número de pacientes analizados a los 3 meses y a los 12 meses es debida a la pérdida en el seguimiento de 8 de los pacientes incluidos en el estudio.

Para valorar las concentraciones de PTH en cada grupo se ha calculado la mediana del valor de PTH prequirúrgica del grupo con persistencia PTH elevada que es de 109 (87'5 a 164) pg/mL mientras que en el grupo con normalización de PTH su mediana es de 70'2 (66'3 a 86'3) pg/mL.

Con respecto a posibles factores clínicos o bioquímicos predictores de la persistencia de PTH elevada tras la intervención no se han encontrado diferencias significativas en

ninguno de los parámetros analizados salvo la hipercalciuria (tabla 2) y concentraciones de PTH mayores previas a la cirugía (tabla 3). Los pacientes que normalizan la concentración de PTH presentan mayor concentración de calcio en orina 24 horas previo a la cirugía (p-valor 0'007) y los pacientes con PTH previa a la cirugía mayor de 84 pg/mL tienden a persistir con PTH elevada tras la cirugía (p-valor 0'001).

Y por último comentar los resultados en relación a la osteoporosis, es más prevalente en pacientes con una persistencia de PTH elevada (47.1%) frente al grupo de normalización (14.3%). Aunque no ha sido estadísticamente significativo sí es un factor a tener en cuenta ya que tiene un p-valor 0'068.

		<u>Persistencia PTH</u> <u>elevada</u>	<u>Normalización</u> <u>PTH</u>	<u>Total</u>	<u>p-valor</u>
		N=17	N=14	N=31	
Sexo	Hombre	2 (11.8)	5 (35.7)	7 (22.6)	0.198
	Mujer	15 (88.2)	9 (64.3)	24 (77.4)	
VitDpre	Median (IQR)	24.0 (16.6 to 37.7)	20.6 (15.1 to 25.3)	21.8 (15.9 to 34.5)	0.250
VitD12	Median (IQR)	30.2 (19.1 to 34.9)	34.9 (27.6 to 46.3)	34.2 (22.7 to 38.2)	0.154
Cacpre					0.404
Cac12		10.9(0.6)	11.2 (1.0)	11.0(0.8)	0.995
		9.2 (0.5)	9.2 (0.5)	9.2 (0.5)	

GFRpre	Median (IQR)	91.0 (85.9 to 91.0)	91.0 (91.0 to 91.0)	91.0 (90.8 to 91.0)	0.102
GFR12	Median (IQR)	91.0 (85.8 to 91.0)	91.0 (91.0 to 91.0)	91.0 (90.5 to 91.0)	0.070
Ca24pre	Median (IQR)	232.0 (148.0 to 349.5)	420.0 (354.8 to 487.2)	348.0 (229.0 to 470.0)	0.007
Cr24pre	Median (IQR)	1079.0 (835.0 to 1259.0)	1204.0 (1142.0 to 1427.2)	1148.0 (950.0 to 1262.0)	0.159
Ostp	No	9 (52.9)	12 (85.7)	14 (45.2)	0.068
	Sí	8 (47.1)	2 (14.3)	10 (32.3)	
LR	Nefrocalcinosis	1 (5.9)		1 (3.2)	0.822
	No	13 (76.5)	10 (71.4)	23 (74.2)	
	Sí	3 (17.6)	4 (28.6)	7 (22.6)	
Tto	AR	2 (11.8)		2 (6.5)	0.488
	No	15 (88.2)	14 (100.0)	29 (93.5)	
Ppre	Median (IQR)	2.9 (2.8 to 3.3)	3.0 (2.8 to 3.3)	3.0 (2.8 to 3.3)	0.780
P12	Median (IQR)	3.7 (3.3 to 3.8)	3.6 (3.4 to 4.0)	3.6 (3.4 to 3.9)	0.705

Tabla 2, comparativa de las determinaciones clínicas y analíticas de grupo con normalización de PTH y grupo con PTH persistente elevada. PTH= hormona paratiroidea, Pre= previo a la cirugía, 12= a los 12 meses de la cirugía.

Vit D= vitamina D, Cac= calcio corregido, GFR= filtrado glomerular, Ca24= calcio en orina 24 horas, Cr24=

Creatinina en orina 24 horas, *Ostp*= osteoporosis, *LR*= litiasis renales, *Tto*= tratamiento, *AR*=antirresolitivo, *P*= fosfato.

<u>PTH pre</u>		<u>< 84 pg/mL</u>	<u>> 84 pg/mL</u>	<u>Total</u>	<u>p-valor</u>
		N=23	N=21	N=44	
PTH3	Mean (SD)	36.1 (13.8)	74.3 (43.1)	54.7 (36.7)	0.001
PTH12	Median (IQR)	32.2 (25.4 to 39.2)	58.2 (45.9 to 65.6)	42.3 (31.9 to 62.8)	0.001

Tabla 3, comparativa cambio concentraciones PTH en grupo con PTH previo a la cirugía >84pg/mL y grupo con PTH previo a la cirugía <84 pg/mL.

Discusión:

Clásicamente el hiperparatiroidismo primario se manifestaba con afectación renal (nefrolitiasis, nefrocalcinosis, trastornos tubulares y reducción del filtrado glomerular) y afectación ósea (osteoporosis trabecular y cortical, fracturas patológicas, osteítis fibrosa quística, condrocalcinosis y artritis). Como consecuencia de la hipercalcemia los pacientes podían presentar debilidad muscular proximal, trastornos neuropsiquiátricos (ansiedad, trastornos cognitivos, depresión), poliuria y afectación gastrointestinal (estreñimiento, pancreatitis). El fenotipo clásico de la enfermedad era la nefrolitiasis y la osteítis fibrosa quística. Pero como consecuencia de la generalización de las extracciones bioquímicas y el diagnóstico precoz el curso de esta enfermedad ha cambiado. Actualmente el 85% de los pacientes no tienen síntomas y se diagnostican por el hallazgo incidental de concentraciones elevadas de calcio en un control analítico realizado por otro motivo (9,10).

La resección quirúrgica del tejido paratiroideo hiperfuncionante es el único tratamiento curativo de la enfermedad. Sus beneficios en el caso de los pacientes con sintomatología están claramente demostrados, por lo que la cirugía es el tratamiento de elección para ellos salvo contraindicación. Se ha demostrado que tras la paratiroidectomía disminuye significativamente la formación de nuevas litiasis renales y el riesgo de fracturas y mejora la densidad mineral ósea (2). Más cuestionable es la indicación quirúrgica en el caso de pacientes asintomáticos. Las guías de práctica clínica del International Workshop on Primary Hyperparathyroidism recogen la evidencia y el consenso de la comunidad científica internacional respecto a los beneficios e indicaciones quirúrgicas del hiperparatiroidismo primario. El último workshop fue en 2022. En la tabla 4 hay una comparativa de las indicaciones quirúrgicas para los pacientes asintomáticos a lo largo de las últimas décadas. Destacar que parte de los pacientes de este estudio se intervinieron antes del último workshop por lo que estos siguieron las indicaciones quirúrgicas establecidas en el workshop de 2013 (2).

Parameter	1990	2002	2008	2013	2022
Serum Calcium (>upper limit of normal)	1–1.6 mg/dL (0.25–0.4 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)
Skeletal	BMD by DXA: Z-score < –2.0 (site unspecified)	BMD by DXA: T-score < –2.5 at any site	BMD by DXA: T-score < –2.5 at any site Previous fragility fracture	a. BMD by DXA: T-score < –2.5 at lumbar spine, total hip, femoral neck or distal 1/3 radius b. Vertebral fracture by X-ray, CT, MRI, or VFA	a. BMD by DXA: T-score < –2.5 at lumbar spine, total hip, femoral neck or distal 1/3 radius* b. Vertebral fracture by X-ray, CT, MRI or VFA
Renal	a. eGFR reduced by >30% from expected. b. 24-Hour urine for calcium >400 mg/day (>10 mmol/day)	a. eGFR reduced by >30% from expected b. 24-Hour urine for calcium >400 mg/day (>10 mmol/day)	a. eGFR <60 cc/min b. 24-Hour urine for calcium not recommended	a. eGFR <60 cc/min b. 24-hour urine for calcium >400 mg/day (>10 mmol/day) and increased stone risk by biochemical stone risk analysis c. Presence of nephrolithiasis or nephrocalcinosis by X-ray, ultrasound, or CT	a. eGFR <60 cc/min** b. Complete 24-hour urine for calcium >250 mg/day in women (>6.25 mmol/day) or > 300 mg/day in men (>7.5 mmol/day) c. Presence of nephrolithiasis or nephrocalcinosis by X-ray, ultrasound, or CT
Age	<50 years	<50 years	<50 years	<50 years	<50 years

This table does not include the clearcut indication for surgery in anyone who has symptomatic PHPT (marked hypercalcemia, kidney stones, fractures). Surgery is also indicated in patients for whom medical surveillance is neither desired nor possible and also in patients opting for surgery, in the absence of meeting any guidelines, as long as there are no medical contraindications. Patients need meet only one of these criteria to be advised to have parathyroid surgery. They do not have to meet more than one.

*Consistent with the position established by ISCD the use of Z-scores instead of T-scores is recommended in evaluating BMD in premenopausal women and men younger than 50 years.⁽¹⁷⁴⁾ These individuals meet criteria for surgery by virtue of age.

**Special consideration might be justified in those whose eGFR is >60 cc/min but in whom there is only one kidney. In those situations, parathyroidectomy could be considered to be special indication for surgery.

Tabla 4, indicaciones actuales para cirugía del hiperparatiroidismo primario en comparación con las anteriores.

En el hiperparatiroidismo primario la resección quirúrgica tiene una alta tasa de éxito, un 97% de los pacientes tras la cirugía tienen unas concentraciones de calcio en sangre normales (8). A pesar de la cirugía exitosa un porcentaje de paciente permanecen con una PTH persistentemente elevada.

En la literatura se ha descrito una prevalencia de entre un 8% y un 46% (3–8). En el presente estudio fue más elevada, de un 54'8%. Se desconoce la posible causa de esta variación.

Entre los factores de riesgo que se sugiere en la literatura que podrían tener relación con PTH persistentemente elevada tras la intervención está la edad avanzada, PTH preoperatoria alta (4,5,7,8), deficiencia de vitamina D (4), creatinina sérica más alta o filtrado glomerular más bajo (7), así como la remineralización ósea (11).

Se ha objetivado en varios estudios (4,5,7,8) que los pacientes que no normalizan la PTH tras la cirugía tienen concentraciones significativamente más altas de la hormona de forma prequirúrgica. En el presente estudio se han encontrado resultados semejantes. Este estudio muestra que los pacientes con una PTH previa a la cirugía >84 pg/mL tienden a persistir con PTH elevada tras la cirugía con un p-valor=0'001. Los pacientes con PTH previo a la intervención mayor de 84 pg/mL tienen una mediana de PTH a los 12 meses de 58'2 (45'9 a 65'6), es decir, superior a los valores de normalidad. En cambio los pacientes con un valor de PTH previo a la intervención menor de 84 pg/mL tienen una mediana a los 12 meses de 32'3 (25'4 a 39), dentro de la normalidad.

En el presente estudio además hemos encontrado mayores concentraciones de calcio en orina de 24 horas precirugía en los pacientes que normalizan la PTH tras la intervención (420 mg vs 232 mg p 0.007). García Pascual et al (6) en su estudio encuentran datos opuestos, con una diferencia significativa pero siendo las concentraciones de calcio en orina de 24 horas más elevadas en los pacientes que persistían con elevación de PTH. Tal y como se comenta arriba, el umbral de calcio en orina de 24 horas requerido para establecer la indicación quirúrgica en pacientes asintomáticos ha variado a lo largo del tiempo, lo que justifica que en función de los años en los que se ha realizado la cirugía la calciuria de los mismos pueda ser significativamente diferente. Este hecho hace que los resultados de los diferentes estudios en cuanto a la calciuria prequirúrgica sean difícilmente comparables e interpretables.

Actualmente está bien establecida la relación inversa existente entre concentraciones de PTH y concentraciones de vitamina D, concentraciones de calcio en sangre y filtrado glomerular. Por este motivo es práctica clínica habitual el tratar con suplementos de

vitamina D a los pacientes tanto antes como después de la intervención para intentar mantener concentraciones en rango normal. Asimismo tras la cirugía si las concentraciones de calcio son bajas se utilizan suplementos de calcio oral.

Los estudios más antiguos como los de Wang et al publicado en el 2005 (4) y el de Beyer et al en el 2007 (12), encontraron una asociación entre concentraciones bajas de vitamina D y PTH persistentemente elevada, probablemente porque en ese momento no se realizaba la suplementación con vitamina D de forma habitual en el hiperparatiroidismo primario. Esta asociación no se ha podido demostrar en estudios más recientes (5,7), tal y como sucede en el presente estudio.

El aumento en la remineralización ósea que se produce tras la cirugía y que determina la mejora de la DMO podría justificar concentraciones plasmáticas más bajas de calcio en el periodo postcirugía en algunos pacientes y el aumento compensador de PTH, justificando así la persistencia de concentraciones elevadas de la hormona. Sin embargo a excepción del estudio de Wang et al (4), en el que había un déficit concomitante de vitamina D, no se ha encontrado en otros estudios o en el aquí presentado una correlación entre concentraciones de calcio postcirugía y persistencia de PTH elevada.

En este sentido cabe indicar que es posible que se produzca un proceso de remineralización postcirugía más acusado y que determine un mayor estímulo para la secreción de PTH en pacientes con osteoporosis previa a la intervención. Aunque las diferencias no han alcanzado la significación estadística, en el presente estudio sí se ha evidenciado una mayor frecuencia de osteoporosis en los pacientes que presentan PTH persistentemente elevada tras la intervención. Un 47'1% de los pacientes que tenían osteoporosis persistieron con PTH elevada, en cambio en el grupo que la normalizó solo

tenía una prevalencia de 14'3%. No hay estudios que apoyen ni contradigan estos datos, al ser un factor no analizado en los mismos.

Tampoco se han encontrado diferencias en relación con edad y sexo como en el resto de artículos revisados, salvo en el estudio de García Pascual et al (6) que encontró una relación de PTH persistente elevada tras la intervención en pacientes con menor edad.

Por lo tanto, hasta la fecha el único factor predictor de forma consistente en los diferentes estudios son las concentraciones de PTH más elevadas antes de la cirugía.

Se desconoce hasta el momento la significación clínica y la posible repercusión de estas concentraciones elevadas de PTH a lo largo del tiempo. Se ha demostrado que la intervención quirúrgica reduce la sintomatología, aumenta la densidad mineral ósea y disminuye el riesgo de aparición de litiasis renales, pero en estos estudios no se ha evaluado si existen diferencias entre aquellos que normalizan la PTH y aquellos en los que permanece persistentemente elevada (2).

Las publicaciones referentes a esta situación clínica son muy limitadas hasta la fecha y en las diferentes guías de manejo del hiperparatiroidismo primario no se hace referencia a la misma. No se dispone de estudios de seguimiento de estos pacientes a largo plazo porque habitualmente son dados de alta al considerar curada la enfermedad. Es posible que la PTH elevada sea únicamente un reflejo de un proceso de remineralización más acusado que aumenta la PTH de forma secundaria. El porcentaje nada desdeñable de pacientes que se encuentran en esta situación hace deseable estudios de seguimiento para descartar posibles repercusiones negativas en su evolución. Sería especialmente interesante evaluar en futuros estudios el posible efecto de la DMO precirugía y su correlación o no con persistencia de concentraciones elevadas de PTH.

Limitaciones

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo esto nos influyó a la hora de la recogida de datos ya que a algunos pacientes se les perdió el seguimiento y también influyó por cambios en las indicaciones quirúrgicas del hiperparatiroidismo primario a lo largo de los años. El tamaño reducido de la muestra puede haber limitado el poder estadístico para establecer diferencias significativas.

Conclusión:

El porcentaje de pacientes con PTH persistentemente elevada tras cirugía curativa de hiperparatiroidismo primario por adenoma único en el Hospital General Universitario de Elche es del 54'8%.

Los pacientes con PTH persistentemente elevada tras la intervención presentan concentraciones más elevadas de PTH y menores de calcio en orina de 24 horas previo a la cirugía.

Bibliografía:

1. Mifsud F, Houillier P. Hiperparatiroidismo primario. EMC - Tratado Med. 1 de marzo de 2024;28(1):1-6.
2. Bilezikian JP, Khan AA, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. J Bone Miner Res. 2022;37(11):2293-314.
3. Miller JA, Gundara J, et al. Primary hyperparathyroidism in adults-(Part II) surgical management and postoperative follow-up: Position statement of the Endocrine Society of Australia, The Australian & New Zealand Endocrine Surgeons, and The Australian & New Zealand Bone and Mineral Society. Clin Endocrinol (Oxf). noviembre de 2024;101(5):516-30.
4. Wang TS, Ostrower ST, et al. Persistently elevated parathyroid hormone levels after parathyroid surgery. Surgery. diciembre de 2005;138(6):1130-5; discussion 1135-1136.
5. Mizrachi A, Gilat H, et al. Elevated parathyroid hormone levels after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. Head Neck. noviembre de 2009;31(11):1456-60.
6. García Pascual L, Simó-Servat A, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism after successful parathyroidectomy for single parathyroid adenoma: Prevalence, etiological factors, predictive markers, treatment and evolution. Endocrinol Diabetes Nutr Engl Ed. 1 de diciembre de 2023;70(10):640-8.
7. Duke WS, Kim AS, et al. Persistently elevated parathyroid hormone after successful parathyroid surgery. The Laryngoscope. julio de 2017;127(7):1720-3.
8. Caldwell M, Laux J, et al. Persistently Elevated PTH After Parathyroidectomy at

One Year: Experience in a Tertiary Referral Center. J Clin Endocrinol Metab. 1 de octubre de 2019;104(10):4473-80.

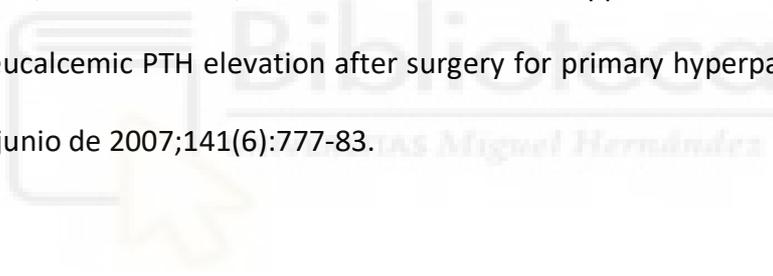
9. Delgado-Gomez M, Hoz-Guerra S de la, et al. Diagnóstico del hiperparatiroidismo primario. Rev ORL. septiembre de 2020;11(3):347-59.

10. Rappoport Wurgaft DA, Caballero Quintana MG, et al. Hiperparatiroidismo primario. Rev Cir [Internet]. 20 de marzo de 2021 [citado 25 de enero de 2025];73(2).

Disponible en: <https://www.revistacirugia.cl/index.php/revistacirugia/article/view/910>

11. Mittendorf EA, McHenry CR. Persistent Parathyroid Hormone Elevation Following Curative Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism. Arch Otolaryngol Neck Surg. 1 de marzo de 2002;128(3):275-9.

12. Beyer TD, Solorzano CC, et al. Oral vitamin D supplementation reduces the incidence of eucalcemic PTH elevation after surgery for primary hyperparathyroidism. Surgery. 1 de junio de 2007;141(6):777-83.



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D^a. Leticia Soriano Irigaray, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Elche.

CERTIFICA

Que este Comité en su reunión del **29 de mayo de 2024 (acta 7/2024)**, ha evaluado la propuesta referida al proyecto de investigación:

TÍTULO: “Concentraciones persistentemente elevadas de hormona paratiroidea tras resección quirúrgica curativa de hiperparatiroidismo primario: prevalencia y posibles marcadores predictivos”

CÓDIGO DE REGISTRO: PI 67/2024

PROTOCOLO: v.2 mayo 2024

Considera que:

- ✓ El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.
- ✓ Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- ✓ Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado (si aplica).
- ✓ La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.

Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

**Se aprueba la exención del Consentimiento Informado*

Este Comité acepta que el estudio sea realizado por **D^a. Evangelina Boix Carreño** del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital General Universitario de Elche.

Firmat per Leticia Soriano Irigaray, el
06/06/2024 08:34:06



Fdo.: D^a. Leticia Soriano Irigaray
Secretaria Técnica del CEIm HGU de Elche

Composición actual del CEIm del Hospital General Universitario de Elche:

Presidenta

Dra. María del Mar Masiá Canuto- S. Medicina Interna (UEI)

Vicepresidenta

D^a. Eva de Miguel Balsa – S. Medicina Intensiva

Jefatura técnica

Dña. Leticia Soriano Irigaray – S. Farmacia

Vocales

Facultativos Especialistas

Dr. Félix Gutiérrez Rodero- S. Medicina Interna (UEI)

Dr. Álvaro Rodríguez Lescure – S. Oncología médica

Dra. Rosa Martín Gomis – S. Farmacia

Dra. M^a Jesús Ferrández Berenguer- S. Pediatría

Farmacología

Dr. Pedro Zapater Hernández

Enfermería

Dña. Cristina Huertas Linero

Dña. Ana Quiles Antón

Bioestadística

D. José Vicente Segura Heras - Profesor titular Bioestadística

Miembros independientes del Centro

D. Alberto Martín Hidalgo - Miembro independiente del Centro

D. Fernando Vargas Torcal - Miembro independiente del Centro

Miembro Lego

D^a. Manuela Ángeles Peral Guilabert - Miembro ajeno a la profesión sanitaria y al Centro

Ldo. Derecho

D^a Belén Sánchez Rodríguez- Licenciada en Derecho