

Original

¿Mejora la función renal tras la paratiroidectomía en el hiperparatiroidismo primario?

Florencio García-Martín^{a,b,*}, Sonsoles Guadalix^{b,c}, Fernando García-Boyano^b, Natalia Melón Peña^b, José Ignacio Martínez Pueyo^d, Ramiro Callejas Martínez^e y Manuel Praga Terente^{a,b}

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España

^b Departamento de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^c Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España

^d Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España

^e Sección de Nefrología, Hospital General de Segovia, Segovia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de febrero de 2018

Aceptado el 9 de agosto de 2018

On-line el 17 de noviembre de 2018

Palabras clave:

Hiperparatiroidismo primario

Paratiroidectomía

Función renal

RESUMEN

Introducción: El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es un trastorno endocrino frecuente, caracterizado por hipercalcemia y elevación de la parathormona. La disminución del filtrado glomerular (<60 ml/min) se mantiene en la guías como un criterio para la realización de la paratiroidectomía (PTX) en el HPTP asintomático. La influencia que tiene la PTX sobre la evolución de la función renal es controvertida.

Objetivos: Analizar las características clínicas, analíticas e histológicas de los pacientes intervenidos por HPTP, así como la evolución de la función renal tras la PTX.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 297 pacientes con HPTP remitidos a cirugía en un único centro entre 1998 y 2016. Los parámetros analíticos se determinaron en situación basal, a la semana y al año de la PTX.

Resultados: La incidencia de PTX fue de 38 casos/millón/año. La edad media fue 60 ± 14 años y el 80,5% de los pacientes eran mujeres. El 65,3% estaban asintomáticos. La nefrolitiasis fue el hallazgo clínico más frecuente (33%) seguido de la afectación ósea (29,5%). Las indicaciones de PTX fueron: síntomas clínicos (34,7%), hipercalcemia > 11,2 mg/dl (27%), litiasis renal (13%), baja masa ósea (12%), edad < 50 años (11%) y disminución del filtrado < 60 ml/min (2,3%).

En el diagnóstico de localización el spect-MIBI presentó una sensibilidad del 92% y la ecografía cervical del 70%. El 94,3% de los casos de HPTP eran debidos a un adenoma paratiroideo.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: florenciogarcia@yahoo.es (F. García-Martín).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.08.007>

0211-6995/© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tras la PTX se objetivó normalización de los parámetros relacionados con el HPTP. Objetivamos un incremento significativo de la creatinina sérica (0,81 vs. 0,85 mg/dl, $p < 0,001$) desde la primera semana del postoperatorio y que se mantiene al año. Cuando comparamos los pacientes según el filtrado glomerular basal, encontramos que el deterioro de la función renal solamente fue significativo en pacientes con filtrado glomerular > 60 ml/min (creatinina sérica basal 0,77 mg/dl vs. creatinina sérica al año 0,81 mg/dl, $p < 0,001$).

Conclusiones: El HPTP cursó asintomático en la mayoría de los pacientes intervenidos. La hipercalcemia y la nefrolitiasis fueron las indicaciones más frecuentes de paratiroidectomía en los pacientes asintomáticos. El scan-MIBI fue el método de localización más útil. La curación quirúrgica del HPTP se sigue de un deterioro de la función renal, que se mantiene desde la primera semana de la cirugía.

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Does renal function improve after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism?

A B S T R A C T

Keywords:

Primary hyperparathyroidism
Parathyroidectomy
Renal function

Introduction: Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a common endocrine disorder characterised by hypercalcaemia and parathormone increase. Decreased glomerular filtration rate (< 60 ml/min) continues to be a parathyroidectomy (PTX) criterion in asymptomatic PHPT. The influence of PTX on renal function evolution is the subject of debate.

Objective: To analyse the clinical, laboratory and histological characteristics of patients undergoing PHPT, as well as renal function evolution after PTX.

Material and methods: Retrospective study of 297 patients diagnosed with PHPT and referred to surgery in a single centre between 1998 and 2016. Laboratory parameters were determined at baseline, one week and one year after PTX.

Results: The Incidence of PTX was 38 cases/million/year. Mean age was 60 ± 14 years and 80.5% of the patients were female. Approximately 65.3% were asymptomatic. Nephrolithiasis was the most common clinical finding (33%), followed by bone involvement (29.5%). PTX indications were: clinical symptoms (34.7%), hypercalcaemia > 11.2 mg/dl (27%), nephrolithiasis (13%), low bone mass (12%), age < 50 years (11%) and decreased glomerular filtration rate < 60 ml/min (2.3%).

For diagnostic localisation, spect-MIBI had a sensitivity of 92% and cervical ultrasound of 70%. A total of 94.3% of PHPT cases were due to a parathyroid adenoma.

After PTX, normalisation of PHPT-related parameters was observed. We found a significant increase in serum creatinine levels (0.81 vs 0.85 mg/dl, $P < .001$) from the first week post-PTX until the end of the first year. The renal function was only found to be significant in patients with glomerular filtration rate > 60 ml/min (baseline serum creatinine levels 0.77 mg/dl vs serum creatinine levels after one year 0.81 mg/dl, $P < .001$).

Conclusions: PHPT was asymptomatic in most patients who underwent surgery. Hypercalcaemia and nephrolithiasis were the most common indications of parathyroidectomy in asymptomatic patients. MIBI scan was the most useful localisation method. Surgical treatment of PHPT is followed by renal function impairment, which persists after the first week post-PTX.

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es un trastorno común del metabolismo mineral que se debe a la secreción excesiva de parathormona (PTH) por parte de una o varias glándulas paratiroides. La secreción autónoma de PTH actúa sobre sus

órganos diana (hueso y riñón), y aumenta las concentraciones de calcio en el espacio extracelular^{1,2}.

En la visión histórica del HPTP se describen 2 etapas. La primera, cuando fue descubierta, con clínica florida de litiasis renal, enfermedad ósea y síntomas de hipercalcemia franca. La segunda, desde hace unos 40 años, tras la aparición de los autoanalizadores, en la que se detecta ante hipercalcemias

leves y ausencia de las características clínicas clásicas. En la actualidad podemos estar entrando en una tercera etapa, en la que los pacientes presentan concentraciones séricas de calcio total e ionizado dentro de los intervalos de normalidad y niveles de PTH persistentemente elevados, constituyendo la entidad conocida como HPTP normocalcémico^{1,2}.

En la era del HPTP sintomático con frecuencia los pacientes presentaban litiasis renal y complicaciones relacionadas con cálculos, tales como infecciones del tracto urinario, hidronefrosis y deterioro de función renal. Actualmente son raras, ya que la mayoría de los HPTP cursan asintomáticos; a nivel renal pueden presentar hipercalcemia, microlitiasis renal y leves disminuciones en la función renal^{2,3}.

El riñón es un órgano diana clásico de PTH, y la relación que existe entre el HPTP severo y el daño renal ha sido descrita desde hace años³⁻⁷. Por otra parte, en el HPTP el deterioro progresivo de la función renal eleva de forma secundaria los niveles de PTH⁸. Tradicionalmente se asume que la resolución del HPTP mediante cirugía podría preservar la función renal en estos pacientes⁴. La disminución del filtrado glomerular (< 60 ml/min) se mantiene en la guías como un criterio para la realización de paratiroidectomía (PTX)^{9,10}.

La influencia que la PTX tiene sobre la evolución de la función renal es controvertida. La mayoría de los estudios retrospectivos que han abordado este problema no han evidenciado una mejoría en la función renal después de la PTX¹¹⁻¹⁶. Por otra parte, los ensayos controlados, aleatorizados, realizados principalmente en pacientes con HPTP asintomáticos leves no han mostrado ningún efecto de la PTX en la función renal¹⁷⁻²⁰. Por el contrario, en otros estudios objetivan que la PTX influye negativamente en la función renal²¹, y de manera particular en pacientes con aclaramiento de creatinina > 60 ml/min²².

Aunque no se puede negar que la curación quirúrgica de HPTP evita un mayor deterioro de la función renal, una cuestión importante es si la PTX en pacientes con insuficiencia renal es capaz de entretener el descenso del filtrado glomerular^{4,22}. El objetivo de nuestro trabajo es el estudio de una amplia serie de pacientes con HPTP intervenido, y analizar los cambios en la función renal después de la PTX.

Material y métodos

Diseño y pacientes

Revisamos las historias de todos los pacientes diagnosticados de HPTP que fueron intervenidos mediante PTX en nuestro centro entre los años 1998 y 2016, con un seguimiento posquirúrgico superior a un año. Se trata de un estudio observacional y retrospectivo.

Se recogieron datos epidemiológicos (edad, sexo) y de la historia clínica de cada paciente (tiempo de evolución del HPTP, presencia de litiasis renal, hipertensión arterial, síntomas asociados y parámetros bioquímicos).

Definiciones

Hipercalcemia: calcio sérico superior a 11,2 mg/dl (calcio sérico > 1 mg/dl al rango superior de la normalidad). La medida

de la calcemia se corrigió por la albúmina: calcio corregido (mg/dl) = (4,0 – albúmina sérica [g/dl]) × 0,8 + Ca total (mg/dl).

HPTP sintomáticos: pacientes que presentaban síntomas en relación con litiasis renal recidivante, manifestaciones óseas (dolor óseo, articular o fracturas) o síntomas generales atribuibles al HPTP (digestivos o neuromusculares).

Hipertensión arterial: se consideraron como hipertensos aquellos pacientes que recibían tratamiento hipotensor, con independencia de los valores de presión arterial registrados.

Afectación ósea relacionada con el HPTP: La densidad ósea mineral se midió mediante densitometría dual de rayos X (DEXA) a nivel lumbar (L2-L4) y femoral. Se consideró que tenía afectación ósea cuando presentó una disminución de la densidad mineral ósea en la DEXA (T score < -2,5 DE en columna vertebral o a nivel femoral).

Se identificó la indicación quirúrgica de la PTX en pacientes asintomáticos según las guías internacionales⁹. Un paciente podía tener más de una indicación, por ello se estableció un orden jerárquico para poder establecer criterio predominante sobre los demás: litiasis renal, afectación ósea, hipercalcemia, edad < 50 años y disminución del filtrado glomerular (< 60 ml/min) (tabla 1).

Localización

Se recogieron también los resultados de las técnicas de imagen procedentes de nuestros pacientes entre las que se hallaban la ecografía paratiroidea, la tomografía computarizada cérvico-torácica con contraste intravenoso, con secciones tomográficas cada 5 mm y la gammagrafía paratiroidea preoperatoria con Tc99m-Sestamibi, a dosis de 25 mCi, mediante gammacámara planar. Los registros de la gammagrafía se realizaron a los 10 min y a las 2 h postinyección, utilizando colimador pin-hole y de agujeros paralelos. Se consideró patológica la persistencia a las 2 h del trazador en las imágenes registradas.

Procedimiento quirúrgico

Se realizó adenomectomía simple en los adenomas únicos. Por otro lado, se procedió a una exploración cervical de inicio en la afectación multiglandular, en casos de reintervención por HPTP persistente, cuando existía patología tiroidea concomitante y en los casos con estudio de localización negativo. Durante la cirugía se monitorizó la PTH intacta (PTHi) y se consideró como satisfactorio un descenso superior al 50% del valor preoperatorio. En los casos de hiperplasia se llevó a cabo una PTX subtotal o reimplantación en antebrazo.

Metodología de las determinaciones analíticas

Las determinaciones analíticas se realizaron mediante autoanalizador HPLC (analizador ADAMS A1c, HA-8160, de Menarini) y la PTHi mediante quimioluminiscencia (Roche diagnostics GmbH, Mannheim).

El filtrado glomerular se estimó según la ecuación CKD-EPI²³, que incluye como variables la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza. La determinación de creatinina en suero se realizó mediante un método de Jaffé cinético compensado (Roche Diagnostics) que presenta trazabilidad frente al

Tabla 1 – Criterios de paratiroidectomía en el hiperparatiroidismo primario asintomático

Criterio	Valor
Edad	< 50 años
Calcio sérico	1 mg/dl mayor del límite de normalidad
Afectación ósea	DMO (DXA): T-score CL, CT o RD < -2,5 DE Fractura vertebral: radiografía simple, TC, RM, VFA
Afectación renal	Filtrado glomerular < 60 ml/min Calciuria > 400 mg/24 h Nefrolitiasis o nefrocalcinosis (radiografía simple, ecografía, TC)

CL: columna lumbar; CT: cadera total; DE: desviación estándar; DMO: densitometría ósea; DXA: absorciometría con rayos X de doble energía; RD: radio distal; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; VFA: vertebral fracture assessment.
Fuente: Bilezikian et al.⁹.

método de referencia IDMS. La calciuria se determinó en una muestra de la orina de 24 h, y se calculó el cociente Ca/creatinina urinario.

Los rangos normales de laboratorio considerados fueron: calcio 8,2-10,2 mg/dl, fósforo 2,3-4,6 mg/dl, creatinina plasmática en varones entre 0,7-1,2 mg/dl y en mujeres entre 0,5-0,9 mg/dl y PTHi 15,0-51,0 pg/ml. En orina la calciuria < 200 mg/día y el cociente Ca/creatinina < 0,20.

Los estudios analíticos se realizaron en situación basal previa a la cirugía, a la semana de la PTX (1 semana-PTX) y a los 12 meses de la misma (12 meses-PTX). En lo referente a la creatinina sérica, no se objetivaron modificaciones significativas desde el momento del diagnóstico del HPTP hasta la determinación basal.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó usando el programa SPSS (IBM SPSS Statistics® 20). La normalidad de las variables se analizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables categóricas fueron expresadas como frecuencias (%) y las variables continuas como medias y desviación estándar en caso de presentar distribución normal, o medianas (p25-p75) si no cumplen esa característica. Para valorar la asociación entre los distintos tipos de HPTP y las variables categóricas se empleó el test de la Chi-cuadrado. En el caso de variables continuas paramétricas se utilizó la t de Student. En el caso de variables continuas no paramétricas se empleó el test de Mann-Whitney para las muestras independientes o el test de Wilcoxon para muestras pareadas.

Resultados

A un total de 297 pacientes con HPTP se les realizó PTX. La incidencia de PTX fue de 39/millón de habitantes/año. La edad media de los pacientes fue de 60 ± 14 años. La relación mujer/varón fue de 4,1/1, los varones tenían una menor edad en el momento de la PTX. El tiempo medio desde el diagnóstico hasta la realización de la cirugía fue de 14,6 ± 14 meses. La hipertensión arterial se detectó en un total de 126 pacientes (42%). El HPTP fue asintomático en 194 pacientes (65,3%). El resto de las características clínicas y analíticas se muestran en la [tabla 2](#).

En cuanto al diagnóstico de localización, la gammagrafía sestamibi fue el mejor método para la localización de la

Tabla 2 – Características clínicas y analítica basal

	n = 297	Rango
Edad (años)	60 ± 14	18-83
Sexo femenino (%)	239 (80,5)	
Tiempo de evolución (meses)	14,6 ± 13	1-98
Hipertensión arterial (%)	126 (42)	
Sintomáticos (%)	103 (34,7)	
Litiasis renal (%)	97 (33)	
Afectación ósea (%)	88 (29,5)	
Calcio sérico (mg/dl)	11,4 (10,8-12)	9,1-17
Fósforo sérico (mg/dl)	2,5 (2,2-2,8)	1,1-4
PTHi (pg/ml)	164 (116-221)	58-1104
Creatinina sérica (mg/dl)	0,8 (0,7-0,9)	0,43-1,9
Filtrado glomerular (ml/min) ^a	84,7 (71-97)	36-142
Calciuria (mg en 24 h)	393 ± 168	98-521
Cociente Ca/creatinina orina (mg/mg)	0,22 ± 0,11	0,07-0,31

DE: desviación estándar; PTHi: parathormona intacta.
Los valores de laboratorio se expresan como mediana (p25-p75) o media ± DE.
^a Estimado por CKD-EPI.

afectación glandular; se realizó en 289 pacientes y fue diagnóstica en 266 (92%). La ecografía cervical se llevó a cabo en 269 pacientes y en 189 (70%) fue positiva. La tomografía computarizada tuvo unos resultados parecidos, resultando positiva en 52 (68%) de 76 pacientes en los que se efectuó ([tabla 2](#)). Con el estudio gammagráfico se encontraron 22 falsos negativos. De ellos en 11 el diagnóstico se realizó con ecografía, y en 9 con la tomografía computarizada; en 2 pacientes no se disponía de imágenes de localización previa a la cirugía. Respecto de las indicaciones de PTX, en el 34,7% de los pacientes fue por HPTP sintomático. De los asintomáticos, la hipercalcemia (Ca > 11,2 mg/dl) fue la causa más frecuente (27%), seguido de la litiasis renal (13%), de la afectación ósea (12%) y de una edad menor de 50 años (11%). En 280 casos (94,3%) la histología de la pieza quirúrgica era compatible con adenoma paratiroides ([tabla 3](#)).

La evolución analítica tras la PTX mostró una disminución significativa del calcio, de la PTHi y de la calciuria, con aumento del fósforo a la en la primera semana, que se mantienen a lo largo del tiempo. La creatinina sérica aumentó y el filtrado glomerular descendió en la primera semana tras la cirugía, con valores similares a los 12 meses de la PTX ([tabla 4](#)).

Dividimos a los pacientes en 2 grupos en relación con el filtrado glomerular basal (mayor o menor de 60 ml/min). Los

Tabla 3 – Paratiroidectomía: localización, indicaciones e histología

	n (%)
<i>Diagnóstico de localización^a</i>	
Ecografía cervical	189/269 (70)
Tomografía axial computarizada	52/76 (68)
Gammagrafía (MIBI)	266/289 (92)
<i>Indicación paratiroidectomía</i>	
Síntomas clínicos	103 (34,7)
Hipercalcemia (Ca > 11,2 mg/dl)	80 (27)
Litiasis renal	38 (13)
Osteoporosis/osteopenia	36 (12)
Edad < 50 años	32 (11)
Filtrado glomerular < 60 ml/min	8 (2,7)
<i>Histología</i>	
Adenoma	280 (94,3)
Hiperplasia	17 (5,7)

^a Se expresan como la razón entre los resultados positivos/pruebas realizadas.

pacientes con filtrado < 60 ml/min tenían más edad (70 ± 12 vs. 59 ± 14 años, $p < 0,001$) y con mayor frecuencia eran hipertensos (72 vs. 39%, $p < 0,001$). Encontramos que la elevación en la creatinina y el descenso del filtrado glomerular a los 12 meses de la PTX tuvieron significación estadística en los casos con aclaramiento de creatinina ≥ 60 ml/min; también los pacientes con filtrado glomerular < 60 ml/min deterioraron la función renal al año de la PTX, aunque no alcanzó significación estadística (tabla 5).

Discusión

El HPTP es un trastorno frecuente, su prevalencia varía en diferentes análisis según la forma de detección y la población estudiada. Los estudios poblacionales de cribado, que incluían la medición de calcio sérico, ayudaron a definir la epidemiología del HPTP. La incidencia se ha modificado en las últimas décadas; en EE. UU. la incidencia anual de HPTP en 1974 fue de 78 casos/millón/año y un año después, tras la medición de calcio sérico de forma rutinaria, se elevó a 277 casos/millón/año. De 1983 a 1992, a pesar del uso más amplio y continuo de la medición de calcio, la incidencia disminuye a 208 casos/millón/año²⁴. En Europa la situación es similar, en la actualidad se estima entre 100-150 casos/millón/año²⁵. En España en un estudio reciente estima una incidencia de HPTP de 99,5 casos/millón/año²⁶.

Existen pocos estudios que analicen la incidencia de PTX en la población general, y estos se remontan a estudios anteriores al año 2000; en EE. UU. se estima en 44/millón/año y en Suecia 50-100/millón/año²⁴, en nuestra serie fue de 38 casos por millón de población y año.

El HPTP es más frecuente en mujeres, en nuestro estudio fue del 80,5% (tasa M/V 4,1/1) con una incidencia ligeramente superior a lo referido en la literatura, que se estima alrededor del 75%²⁷⁻²⁹.

Las técnicas de localización de referencia son la gammagrafía paratiroidea con Tc99m-sestamibi (asociado o no a SPECT) y la ecografía cervical. La gammagrafía con Tc99m-sestamibi presenta una sensibilidad entre el 74-90% según las diferentes series^{10,30}; en nuestra serie fue del 92%. La rentabilidad de

Tabla 4 – Evolución analítica en el hiperparatiroidismo primario (n = 297)

	Preoperatorio	1 semana post-PTX	12 meses post-PTX
Calcio (mg/dl)	11,4 (10,8-12) [*]	9,0 (8,5-9,5) ^{**}	9,5 (9,2-9,8)
Fósforo (mg/dl)	2,5 (2,2-2,8) [*]	3,2 (2,8-3,5)	3,3 (2,9-2,6)
PTHi (pg/ml)	164 (116-221) [*]	42 (25-61)	45 (33-59)
Cr sérica (mg/dl)	0,81 (0,7-0,9) [*]	0,85 (0,7-1)	0,85 (0,7-1)
Filtrado glomerular (ml/min)	80,1 (70-97) [*]	73,4 (65-90)	74,1 (67-91)
Calciuria (mg/día)	393 \pm 168 [*]	ND	158 \pm 96
Ca/Cr orina (mg/mg)	0,22 \pm 0,16	ND	0,15 \pm 0,14

Cr: creatinina; DE: desviación estándar; ND: no determinado; PTHi: parathormona intacta; PTX: paratiroidectomía.

Los valores de laboratorio se expresan como mediana (p25-p75) y media \pm DE.

* $p < 0,0001$ vs. 1 semana post-PTX y 12 meses post-PTX.

** $p < 0,01$ vs. 12 meses post-PTX.

Tabla 5 – Evolución analítica en el hiperparatiroidismo primario tras la PTX

	FG ≥ 60 ml/min (n = 258)		FG < 60 ml/min (n = 39)	
	Preoperatorio	12 meses post-PTX	Preoperatorio	12 meses post-PTX
Calcio (mg/dl)	11,4 (10,8-12) [*]	9,5 (9,2-9,8)	11,7 (10,7-12,6) [*]	9,6 (9,3-10)
Fósforo (mg/dl)	2,5 (2,2-2,8) [*]	3,3 (2,9-3,6)	2,5 (2,1-2,8) [*]	3,2 (2,8-3,5)
PTHi (pg/ml)	154 (115-217) [*]	46 (32-56)	222 (154-340) [*]	61 (42-83)
Creatinina sérica (mg/dl)	0,77 (0,7-0,9) [*]	0,81 (0,8-0,9)	1,15 (1,0-1,3)	1,20 (1,1-1,4)
Filtrado glomerular (ml/min)	84 (70-97) [*]	79 (67-91)	52 (45-60)	49 (45-55)

FG: filtrado glomerular estimado (CKD-EPI); PTHi: parathormona intacta; PTX: paratiroidectomía.

Los valores se expresan como mediana (p25-p75).

* $p < 0,0001$ vs. 12 meses post-PTX.

la ecografía cervical depende de la pericia del explorador, su rentabilidad es variable entre el 70-87%³¹, en nuestro estudio fue diagnóstica en el 70% de los pacientes.

Las manifestaciones clínicas del HPTP han cambiado a lo largo de los años, actualmente en países desarrollados cursan asintomáticos el 80% de los pacientes^{10,32}. El 65% de nuestros pacientes sometidos a PTX estaban asintomáticos, pero hemos de tener en cuenta que se trata de una población seleccionada, que cumplía criterios para la cirugía de paratiroides.

La PTX es el tratamiento definitivo y conduce a la curación total del HPTP. Se sigue de normalización de la calcemia, la disminución del riesgo de litiasis y el aumento de la masa ósea, con una disminución del riesgo de fracturas. El efecto sobre los síntomas cardiovasculares y neurocognitivos es controvertido. La tasa de curación es superior al 95%, con escasas complicaciones y baja morbilidad³³. Otro aspecto importante es que la cirugía reduce costes en el HPTP; de tal manera que cuando se realiza al inicio del diagnóstico es 2,5 veces más rentable que en aquellos casos en que se realiza tras un período de seguimiento con tratamiento médico, y 1,5 veces más rentable sobre los pacientes que solamente siguen tratamiento médico³⁴.

En las 3 últimas ediciones sobre el consenso del manejo del HPTP asintomático se incluye a la insuficiencia renal (filtrado glomerular <60 ml/min/1,73 m²) entre los criterios quirúrgicos⁹.

En las formas leves de HPTP, los estudios observacionales no son muy consistentes, es decir, no hay evidencia definitiva de que el HPTP asintomático/leve tenga un impacto negativo en la función renal^{18,32,35,36}. El PEARS es un estudio prospectivo reciente que compara a 1.424 pacientes con HPTP con 7.120 controles, y encuentran que los individuos con HPTP tienen un riesgo de presentar insuficiencia renal a los 10 años 13,83 veces superior a los controles³⁶.

A pesar de que la disminución del filtrado glomerular es indicación de PTX⁹, apenas hay estudios que demuestren el efecto beneficioso de la PTX sobre la función renal. Cuando buscamos en la literatura evidencia de que la PTX puede cambiar el curso hacia la insuficiencia renal, encontramos que la mayoría de los trabajos retrospectivos no mostraron ningún cambio en la función renal (tanto si se estima con creatinina sérica, aclaramiento de creatinina o tasa de filtración glomerular), durante períodos de seguimiento que van desde 6 meses a 11 años^{11,37,38}.

En 2 trabajos recientes diseñados para valorar el efecto de la PTX encuentran un empeoramiento de la función renal tras la PTX^{21,22}. En el estudio de Egan et al.²¹ estudian la evolución de la función renal en 62 pacientes, y objetivan que la creatinina se eleva desde el postoperatorio (1,09 vs. 1,15 mg/dl) y el filtrado glomerular disminuye de 78 a 73 ml/min a las 8-12 semanas.

Tassone et al.²² analizan la evolución de la función renal a los 6 meses de la PTX en 109 pacientes (14 con aclaramiento <60 ml/min). La creatinina sérica se incrementó significativamente en los pacientes con aclaramiento de creatinina >60 ml/min (0,82 vs. 0,87 mg/dl, $p < 0,001$); también empeoró la creatinina sérica en los 14 pacientes que presentaban disminución del filtrado glomerular (1,32 vs. 1,41 mg/dl, $p = 0,5$) aunque sin alcanzar la significación estadística. De los estudios publicados, nuestra serie es la que incluye a

un mayor número de pacientes, y los resultados son superponibles. La función renal empeora en todos los pacientes, desde la primera semana y se mantiene al año de la cirugía. Este empeoramiento es particularmente llamativo en pacientes con función renal previa normal. También los pacientes con aclaramiento de creatinina <60 ml/min presentaron un empeoramiento de la función renal, aunque este no alcanzó significación estadística, probablemente por el tamaño muestral. Nuestros pacientes con insuficiencia renal tenían una edad mayor y mayor prevalencia de hipertensión arterial, por lo que probablemente estos factores no justifican dicho empeoramiento.

En un estudio realizado en pacientes con trasplante renal, a los 6 meses de la PTX presentaron un deterioro significativo de la creatinina sérica, comparándolos con un grupo control de similares características³⁹. Los pacientes intervenidos tenían insuficiencia renal (aclaramiento medio de 47 ml/min) y el grupo control no tenía elevación de la PTHi. Los autores lo atribuyen a un efecto hemodinámico mediado por la disminución de los niveles de PTH, pero no se explican que el deterioro se mantenga más allá de los primeros meses.

En nuestro trabajo se incluyó un gran número de pacientes, pero debido a la naturaleza observacional retrospectiva del estudio no podemos establecer una relación directa de causa y efecto entre la función renal y la PTX. Otra limitación del estudio es el método utilizado en la estimación del filtrado glomerular mediante CKD-EPI que, aunque infraestima menos que el MDRD en pacientes con filtrados superiores a 60 ml/min/1,73 m², no es una medida exacta del mismo⁴⁰.

Solo podemos plantear la hipótesis de que los pacientes sin insuficiencia renal mostraron una disminución de la función renal después de PTX, posiblemente no debido a factores relacionados con el HPTP. En este sentido, el mecanismo que podría explicarlo sería que la PTH tiene un efecto vasodilatador preglomerular; otra explicación sería el efecto hipertensivo de la hipercalcemia, aunque solamente explicaría un deterioro agudo y no mantenido en el tiempo⁴¹. Otro mecanismo propuesto es que la PTH aumenta la secreción tubular de creatinina por incremento de la permeabilidad a nivel del túbulo proximal⁴², y así la normalización de la PTH elevaría los niveles de creatinina sérica.

Aunque un filtrado glomerular <60 ml/min es criterio de cirugía, se necesitan estudios prospectivos sobre la evolución de la función renal en el HPTP, que comparen pacientes con PTX frente a un grupo control (observacional), y medir el filtrado glomerular con métodos más exactos, en los que se excluya a la creatinina como marcador⁴.

Conclusiones

En mujeres de edad avanzada el HPTP es un trastorno endocrino frecuente, que cursa de modo asintomático en más de la mitad de los pacientes. Se debe descartar el HPTP cuando un paciente presenta hipercalcemia y litiasis renal. Teniendo en cuenta todas las limitaciones mencionadas anteriormente, nuestros datos muestran que la curación quirúrgica de PHPT no se acompaña de una mejoría en la función renal, y este efecto es manifiesto desde la primera semana y se mantienen en el tiempo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018;391:168-78.
- Muñoz-Torres M, García-Martín A. Hiperparatiroidismo primario. *Med Clin (Barc)*. 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.07.020>.
- Verdelli C, Corbetta S. Kidney involvement in patients with primary hyperparathyroidism: An update on clinical and molecular aspects. *Eur J Endocrinol*. 2017;176:R39-52.
- Hendrickson CD, Castro Pereira DJ, Comi RJ. Renal impairment as a surgical indication in primary hyperparathyroidism: Do the data support this recommendation? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:2646-50.
- Valdemarsson S, Lindergård B, Tibblin S, Bergenfelz A. Increased biochemical markers of bone formation and resorption in primary hyperparathyroidism with special reference to patients with mild disease. *J Intern Med*. 1998;243:115-22.
- Gianotti L, Tassone F, Cesario F, Pia A, Razzore P, Magro G, et al. A slight decrease in renal function further impairs bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3011-6.
- Walker MD, Nickolas T, Kepley A, Lee JA, Zhang C, McMahon DJ, et al. Predictors of renal function in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1885-92.
- Tassone F, Gianotti L, Emmolo I, Ghio M, Borretta G. Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4458-61.
- Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3561-9.
- Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JEM, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: Review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2017;28:1-19.
- Ghose RR, Morgan WD. Improvement in renal function in primary hyperparathyroidism following parathyroidectomy. *Postgrad Med J*. 1981;57:28-30.
- Jones DB, Jones JH, Lloyd HJ, Lucas PA, Wilkins WE, Walker DA. Changes in blood pressure and renal function after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J*. 1983;59:350-3.
- Posen S, Clifton-Bligh P, Reeve TS, Wagstaffe C, Wilkinson M. Is parathyroidectomy of benefit in primary hyperparathyroidism? *Q J Med*. 1985;54:241-51.
- Palmer M, Adami HO, Bergström R, Jakobsson S, Akerström G, Ljunghall S. Survival and renal function in untreated hypercalcaemia. Population-based cohort study with 14 years of follow-up. *Lancet*. 1987;1:59-62.
- Salahudeen AK, Thomas TH, Sellars L, Tapster S, Keavey P, Farnon JR, et al. Hypertension and renal dysfunction in primary hyperparathyroidism: Effect of parathyroidectomy. *Clin Sci*. 1989;76:289-96.
- Kristoffersson A, Backman C, Granqvist K, Järhult J. Pre- and postoperative evaluation of renal function with five different tests in patients with primary hyperparathyroidism. *J Intern Med*. 1990;227:317-24.
- Hedbäck G, Odén A. Death risk factor analysis in primary hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest*. 1998;28:1011-8.
- Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5415-22.
- Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenström J, Lundgren E, Tørring O, et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: A prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1687-92.
- Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: A prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3114-21.
- Egan RJ, Dewi F, Arkell R, Ansell J, Zouwail S, Scott-Coombes D, et al. Does elective parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism affect renal function? A prospective cohort study. *Int J Surg*. 2016;27:138-41.
- Tassone F, Guarnieri A, Castellano E, Baffoni C, Attanasio R, Borretta G. Parathyroidectomy halts the deterioration of renal function in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:3069-73.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al., CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-12.
- Clarke BL. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2013;16:8-13.
- Maruani G, Cornière N, Nicolet L, Baron S, Courbebaisse M, Renaud S, et al. Primary hyperparathyroidism. *Rev Med Interne*. 2013;34:605-13.
- Muñoz Torres M, Jodar Gimeno E, Reyes Garcia R, Martínez Diaz Guerra G, Amado JA, Gaztambide S, et al. Results from a national survey on the management of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2012;35:957-63.
- Marcocci C, Cetani F. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med*. 2011;365:2389-97.
- Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2012;18:781-90.
- Oltmann SC, Rajaei MH, Sippel RS, Chen H, Schneider DF. Primary hyperparathyroidism across the ages: Presentation and outcomes. *J Surg Research*. 2014;190:185-90.
- Treglia G, Sadeghi R, Schalin-Jäntti C, Caldarella C, Ceriani L, Giovanella L. Detection rate of 99m Tc-MIBI SPECT/CT in the preoperative planning of patients with primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E2159-72.
- Karakas E, Schneider R, Rothmund M, Bartsch DK, Schlosser K. Initial surgery for benign primary hyperparathyroidism: An analysis of 1,300 patients in a teaching hospital. *World J Surg*. 2014;38:2011-8.
- Scholz DA, Purnell DC. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. 10-year prospective study. *Mayo Clin Proc*. 1981;56:473-8.
- Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, James A, Lee JA, Asa SL, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016;151:959-68.
- Aliabadi-Wahle S, Kelly TL, Rozenfeld Y, Carlisle JR, Naeole LK, Negreanu FA, et al. Treatment strategies for primary hyperparathyroidism: What is the cost? *Am Surg*. 2014;80:1146-51.

35. Bolland MJ, Grey AB, Orr-Walker BJ, Horne AM, Evans MC, Clearwater JM, et al. Prospective 10-year study of postmenopausal women with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Z Med J*. 2008;121:18-29.
36. Yu N, Donnan PT, Leese GP. A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75:169-76.
37. Rowlands C, Zyada A, Zouwail S, Joshi H, Stechman MJ, Scott-Coombes DM. Recurrent urolithiasis following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl*. 2013;95:523-8.
38. Falkheden T, Ohlsson L, Sjögren B. Renal function in primary hyperparathyroidism. A follow-up study two to eleven years after surgery comprising 139 patients. *Scand J Urol Nephrol*. 1980;14:167-75.
39. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Vanrenterghem Y. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: A single centre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1714-20.
40. Alcázar Arroyo R, Albalade M. Nuevas fórmulas para estimar el filtrado glomerular. Hacia una mayor precisión en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2010;30:143-6.
41. Massfelder T, Parekh N, Endlich K, Saussine C, Steinhausen M, Helwig JJ. Effect of intrarenally infused parathyroid hormone-related protein on renal blood flow and glomerular filtration rate in the anaesthetized rat. *Br J Pharmacol*. 1996;118:1995-2000.
42. Lorentz WB Jr. Effect of parathyroid hormone on renal tubular permeability. *Am J Physiol*. 1976;231:1401-7.