

Roda contínua de formació i consens. PUNTA AL LLAPIS

Tractament quirúrgic de l'hiperparatiroidisme primari asimptomàtic

Cristina Colom

Resident de 4t any. Servei d'Endocrinologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Nota: Adaptació del treball presentat al curs de doctorat "Introducció a la Medicina Basada en l'Evidència". Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, i Medicina Preventiva. Departament de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona.

Escenari clínic

La Joana és una dona de 60 anys, mestressa de casa, molt preocupada per la seva salut i la de la seva família, que segueix estrictament els controls anuals amb el seu metge de capçalera. Presenta sobrepès amb un índex de massa corporal de 27 kg/m² i va ser diagnosticada el març de 2005 de diabetis mellitus de tipus 2. Des d'aleshores segueix tractament amb metformina, s'ha apuntat al gimnàs i ha deixat de fumar. En la revisió d'aquest any, el seu metge la va informar que presenta uns nivells de calci en sang elevats. Li va sol·licitar una nova analítica, on s'observaren també nivells elevats de parathormona (PTH), i una gammagrafia amb sestamibi, on es revelava un adenoma paratiroidal inferior esquerre, per això la va enviar a l'endocrinòleg de zona. Després d'un mes de molta ansietat, l'endocrinòloga la va visitar al seu hospital; fou concretament l'Eva, que cursava el seu 4t any de residència. Davant els resultats de les proves que aportava, l'Eva va explicar a la Joana que presentava hiperparatiroidisme primari per un adenoma productor de PTH, que li provocava una hipercalcèmia permanent. Li va explicar també que, de moment, no complia criteris de cirurgia i que s'hauria de fer controls cada 6 mesos al servei amb analítica i orina de 24 h. En el moment en què presentés clínica o valors perillosos de calci en sang o orina se la derivaria a cirurgia. També li va dir que havia de beure molta aigua. La Joana no quedà conforme amb la decisió i, després de recordar el cas d'una veïna que ho havia passat molt malament amb uns còlics renals secundaris a hipercalcèmia, va insistir en saber perquè no es podia operar i en si, en aques-

ta decisió, la doctora havia tingut en compte tots els beneficis i perjudicis per a ella com a pacient.

Les discrepàncies

La resident d'endocrinologia, l'Eva, que fins llavors mai s'havia plantejat aquesta possibilitat, va pensar que la pacient tenia dret a una justificació millor que no pas: "perquè ho diuen les guies de 2002"; així que li va dir que ho miraria i que ja li diria alguna cosa. En arribar a casa es va connectar a Internet.

Segons les últimes guies dels NIH (de l'anglès, *National Institutes of Health*) de 2002, els criteris per realitzar paratiroidectomia en cas d'hiperparatiroidisme primari eren:

- 1) Pacients simptomàtics (per exemple, càlculs renals, osteïtis, fibrosi quística, etc.)
- 2) Pacients asimptomàtics amb:
 - Calci sèric > 1 mg/dl per sobre del límit superior de normalitat
 - Calciúria en orina de 24 h > 400 mg/d
 - Reducció de la depuració de creatinina del 30%
 - Densitat mineral òssia, *T-score* < -2,5 en qualsevol lloc
 - Edat < 50 anys

La pacient no complia cap d'aquests criteris. Així doncs, segons aquestes guies calia realitzar seguiment semestral de calci sèric i anual de creatinina, depuració de creatinina i calciúria, la qual cosa suposaria visites i analítiques cada 6 mesos i una incertesa mal tolerada per part de la Joana, que semblava una mica hipocondríaca.

L'Eva tenia entès, per una altra banda, que la hiperparatiroidectomia no era una cirurgia molt complicada i, a més a més, confiava en l'equip de cirurgians del seu hospital.

La pregunta d'investigació

En cas que s'indiqués paratiroidectomia a una dona de 60 anys que actualment no compleix criteris per a cirurgia, s'aconseguirien millores objectives o subjectives a nivell físic o psicològic sense sotmetre-la a un risc vital elevat?

Cerca de la resposta

L'Eva va fer la consulta a *PubMed* per buscar evidència que aportés solucions a la seva pregunta. Va utilitzar

Correspondència: Dra. Cristina Colom
Servei d'Endocrinologia
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
C/ Sant Antoni M. Claret, 167
08025 Barcelona
Tel. 93 556 56 61
Adreça electrònica: ccolom@santpau.cat

les següents paraules per a la seva cerca: “*primary hyperparathyroidism*” AND “*surgery*” AND “*asymptomatic*”, i va posar com a límits: < 5 anys, metanàlisis, revisió i assaig clínic (AC). Va trobar 31 resultats, dels quals 21 eren revisions. A més, va fer la cerca a la Biblioteca Cochrane però, en aquest cas, no va trobar cap referència.

Dels resultats trobats, les revisions només parlaven de cirurgia aplicada a pacients amb criteris quirúrgics. Dels altres articles, els que més s’hi apropaven i semblaven poder resoldre els seus dubtes eren 3. Finalment, l’article que va seleccionar va ser: “*Surgery and surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial*”, publicat el 2007 a la revista *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*¹, ja que era el que semblava resoldre millor la pregunta formulada. Es tractava d’un AC prospectiu i aleatoritzat, situat en segona posició en la jerarquia de l’evidència científica per a qüestions terapèutiques i, a més, no era molt antic, de 2007. L’objectiu d’aquest AC era avaluar l’efecte beneficiós de la cirurgia *versus* el tractament conservador en pacients amb hiperparatiroidisme lleu. Per fer-ho es va realitzar un estudi aleatoritzat i prospectiu en un centre de referència. Es van estudiar 50 pacients que no complien criteris de cirurgia segons els consensos dels NIH. Els pacients van ser assignats a realitzar paratiroidectomia o tractament conservador i van ser avaluats al cap de 6 mesos i un any.

La variable principal va ser comparar els canvis en la densitat mineral òssia (DMO) lumbar després del primer any de seguiment. Les variables secundàries van ser: comparar els canvis en DMO del maluc i l’avantbraç, marcadors ossis, índexs ecocardiogràfics, qualitat de vida i benestar psicosocial.

A l’hora d’avaluar la validesa interna d’aquest estudi va observar que l’assignació dels pacients a cada grup d’estudi havia estat aleatòria en grups de 6, des d’un centre de referència, fet que permetia evitar el biaix de selecció. No es va perdre cap pacient en el seguiment i només un va ser exclòs de l’avaluació longitudinal (un pacient que va desenvolupar leucèmia mieloide crònica al cap de 4 mesos de l’aleatorització i va rebre quimioteràpia). L’anàlisi es va fer per intenció de tractar per evitar el biaix de desgast. No es va mantenir un disseny amb cegament respecte el tractament aplicat, atesa l’evident impossibilitat d’ocultar els tractaments. No hi va haver diferències estadísticament significatives en les característiques demogràfiques o mèdiques ni en les dades de la densitometria entre el grup sotmès a la cirurgia i el sotmès a tractament conservador. El seguiment va ser similar en els dos grups. Cap pacient va rebre suplement de calci oral i la pressió arterial es va mantenir estable durant el seguiment. També es van recollir les complicacions de la cirurgia i l’aparició de criteris per a la cirurgia en pacients assignats a tractament conservador.

Es va comparar el percentatge de canvi respecte la situació basal de la DMO lumbar entre els 2 grups en 1 any. Les conclusions van ser les següents: el canvi en la DMO de la columna lumbar va ser més gran després de la cirurgia ($4,16 \pm 1,13$ per a pacients operats *versus* $-1,12 \pm 0,71$ per a no operats; $P = 0,0002$). El canvi en la DMO en el total dels malucs va ser significativament superior en el grup sotmès a cirurgia ($+ 2,61 \pm 0,71$ per a cx *versus* $- 1,88 \pm 0,60$, tractant-se de no cx; $P = 0,0001$). No hi va haver diferències de la DMO després d’1 any entre ambdós grups en el terç de radi. En comparació amb els que no es van sotmetre a cirurgia, els pacients que sí van ser operats, al cap d’un any van mostrar diferències significatives en qualitat de vida a partir de quatre mesures segons el que està establert pels 36 ítems del qüestionari sobre la qualitat de vida: dolor corporal ($P = 0,001$), salut general ($P = 0,008$), vitalitat ($P = 0,003$) i salut mental ($P = 0,017$).

Les limitacions que l’Eva va observar en l’estudi van ser que només era significatiu a l’hora de comparar els efectes de la cirurgia *versus* no cirurgia en la DMO de la columna lumbar, que el període de seguiment es va limitar a 1 any i, per tant, a llarg termini els esdeveniments adversos (en cas que n’hi hagués) per als pacients seguits sense cirurgia no es podien establir. Només un petit nombre d’homes van ser inclosos i, per tant, les conclusions podien no ser aplicables als homes amb hiperparatiroidisme (encara que aquest no era el cas); en últim lloc, els qüestionaris SF-36 i l’SCL-90R no van ser específicament dissenyats per als pacients amb hiperparatiroidisme.

La resolució del cas

De totes maneres, i segons les conclusions d’aquest assaig clínic, en pacients asimptomàtics amb hiperparatiroidisme lleu, l’èxit de la cirurgia va ser per una millora en la DMO i la qualitat de vida, encara que, per una altra banda, la majoria de pacients seguits sense cirurgia no van mostrar tampoc evidència de progressió.

Si considerem que aquest assaig clínic va incloure pacients de característiques similars a la Joana (ella compliria els criteris d’inclusió) i si tenim en compte els punts forts i dèbils i els resultats favorables pel que fa a qualitat de vida i DMO –com el fet de l’experiència dels cirurgians del seu hospital–, al final l’Eva es va decidir a proposar l’operació a la Joana.

REFERÈNCIA BIBLIOGRÀFICA

1. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8):3114-21.