

**Factores predictivos pre e intraoperatorios para la identificación
y localización de adenomas de paratiroides en la cirugía mínimamente
invasiva radioguiada con minigammacámara**

Vincenzo Filomena

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

**Factores predictivos pre e intraoperatorios para
la identificación y localización de adenomas de
paratiroides en la cirugía mínimamente invasiva
radioguiada con minigammacámara**

Doctorando:

Vincenzo Filomena

Tutor:

Salvador Navarro Soto

Directores:

Fernando Guallart Domenéch

Yolanda Escamilla Carpintero

Rosa Rosell Ferrer

Programa de doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

Departamento de Cirugía

Barcelona, 2025



TESIS DOCTORAL

Factores predictivos pre e intraoperatorios para la identificación y localización de adenomas de paratiroides en la cirugía mínimamente invasiva radioguiada con minigammacámara

Doctorando:

Vincenzo Filomena

Tutor:

Salvador Navarro Soto

Directores:

Fernando Guallart Domenéch

Yolanda Escamilla Carpintero

Rosa Rosell Ferrer

Programa de doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

Departamento de Cirugía

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2025

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar, en primer lugar, mi más sincero agradecimiento al Dr. Guallart por haber aceptado dirigir esta tesis doctoral. Su cercanía, su amplia experiencia y conocimientos, junto con la dedicación y el esfuerzo que ha demostrado, han sido fundamentales para la realización de este trabajo.

Mi gratitud se extiende también al Servicio de ORL del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia, y de manera muy especial al Dr. Dalmau, cuyas enseñanzas, apoyo constante en distintas etapas de mi formación y desarrollo profesional, así como su generosidad y optimismo, han sido para mí un ejemplo y una fuente continua de inspiración.

Deseo asimismo agradecer al Servicio de ORL del Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell, donde actualmente desempeño mi labor, por haberme recibido con tanta confianza y haberme dado la oportunidad de seguir creciendo en lo profesional y en lo personal. En particular, quiero reconocer a la Dra. Escamilla, una de las personas más trabajadoras, altruista e incansable que conozco por aceptar también la dirección de esta tesis; y a la Dra. Rosell, que desde el primer día me abrió las puertas de su Servicio con afecto y me permitió desarrollar aquí este proyecto bajo su dirección. Por último, pero no menos importante, dar las gracias al Prof. Navarro por haber aceptado la tutoría de esta tesis.

Quiero dar las gracias a mis padres por haber estado siempre a mi lado en todo momento, acompañándome y respaldando cada una de mis decisiones. De ellos he recibido el ejemplo del sentido de la responsabilidad, del esfuerzo y del sacrificio necesarios para alcanzar cualquier meta, siempre con optimismo y confianza en uno mismo.

Quiero agradecer también a mi hermano, por ser mi persona de confianza y por su constante apoyo, siempre dispuesto a estar a mi lado en lo que hiciera falta.

Mi gratitud más especial es para mi mujer, Patricia, por su paciencia y comprensión, por su apoyo incondicional y por haber hecho todo lo posible para que yo dispusiera del tiempo necesario para desarrollar este proyecto. Finalmente, a nuestro hijo Marco que, gracias a la ilusión durante la espera de su llegada, me dio la fuerza y la motivación definitiva para concluir esta tesis antes de su nacimiento.

ABREVIATURAS

99mTc-MIBI	99m Tecnecio metoxi-isobutil-isonitrilo
201TI	201 Talio-cloruro
%acc.	Porcentaje acumulado
AUB	Área bajo la curva
ATI	Arteria tiroidea inferior
ATS	Arteria tiroidea superior
CA	Cirugía abierta
Ca	Calcio
CMI	Cirugía mínimamente invasiva
col.	Colaboradores
DS	Desviación estándar
E	Especificidad
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
FN	Falso negativo
FP	Falso positivo
FPR	Tasa de Falsos positivos
HHF	Hipercalcemia hipoaciúrica familiar
HPP	Hiperparatiroidismo primario
HPT	Hiperparatiroidismo
IMC	Índice de masa corporal
IQR	Intervalo intercuartílico
IRMA	Análisis inmunoradiométrico
MEN	Neoplasia endocrina múltiple
MGC	Minigammacámara
Mg	Magnesio
MMSE	Mini-Mental State Examination

MoCA	Montreal Cognitive Assessment
Na	Sodio
NACB	National Academy of Clinical Biochemistry
NRL	Nervio recurrente laríngeo
ORL	Otorrinolaringología
P	Fósforo
PAAF	Punción-aspiración con aguja fina
PET	Tomografía con emisión de positrones
18F-colina PET/TC	PET/TC con 18F-fluorocolina
PTH	Hormona paratiroidea
PTHi	Hormona paratiroidea intraoperatoria
RMN	Resonancia magnética nuclear
ROC	Receiver Operating Characteristic
S	Sensibilidad
SPECT	Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único
TC	Tomografía Computerizada
TC-4D	Tomografía Computerizada de 4 Dimensiones
TPR	Tasa de verdaderos positivos
Vit. D	Vitamina D
VN	Verdadero negativo
VP	Verdadero positivo

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Guía de recomendación e indicación quirúrgica para paciente con HPP asintomáticos. J.P. Bilezikian y col. 2022.....	59
Tabla 2: Valores normales de los parámetros analíticos.....	71
Tabla 3: Análisis estadístico de los parámetros analíticos preoperatorios y al año de la cirugía	96
Tablas 4, 5 y 6: Días de ingreso postoperatorio divididos por tipo de cirugía (respectivamente CA de paratiroides con asociada cirugía tiroidea, CA paratiroidea exclusiva y CMI)	99
Tabla 7: Complicaciones postoperatorias.....	100
Tabla 8: Localización preoperatoria de los adenomas simples de acuerdo con la ECO.....	101
Tabla 9: Localización preoperatoria de los adenomas simples de acuerdo con la gammagrafía.....	101
Tabla 10: Localización preoperatoria de los adenomas simples de acuerdo con la gammagrafía intraoperatoria.....	101
Tabla 11: Localización preoperatoria de los adenomas simples de acuerdo con la ECO en pacientes con patología tiroidea previa a la CMI de paratiroides.....	102
Tabla 12: Localización preoperatoria de los adenomas simples de acuerdo con la gammagrafía en pacientes con patología tiroidea previa a la CMI de paratiroides.....	102
Tabla 13: Localización preoperatoria de los adenomas simples de acuerdo con la gammagrafía intraoperatoria en pacientes con patología tiroidea previa a la CMI de paratiroides	102
Tabla 14: Localización de los adenomas ectópicos.....	103
Tabla 15: Número de conversiones en pacientes con patología tiroidea no quirúrgica....	103
Tabla 16: Número de conversiones en pacientes sin patología tiroidea previa.....	104
Tabla 17: Tabla con el número de conversiones y no conversiones en pacientes con y sin patología tiroidea previa.....	104
Tabla 18: Modelo de regresión logística.....	108
Tabla 19: Modelo de regresión beta.....	117
Tabla 20: Matriz de confusión teórica.....	120
Tabla 21: Comparación de los resultados de la anatomía patológica con las localizaciones de las pruebas de imagen preoperatorias y concordancia intraoperatoria de la localización de la lesión.....	120
Tabla 22: Matriz de confusión de las pruebas preoperatorias.....	121

Tabla 23: Comparación de los resultados de la anatomía patológica con las localizaciones de las pruebas diagnósticas de imagen y la concordancia intraoperatorias.....	121
Tabla 24: Matriz de confusión de las pruebas intraoperatorias.....	122
Tabla 25: Comparación de los parámetros analíticos preoperatorios del presente estudio con los de los estudios de R. Udelsman, M.J. Ferrer Ramírez, C.F. Pérez-Bermúdez Megía.....	127
Tabla 26: Comparación de los parámetros analíticos iniciales y de control al año de la cirugía de nuestro estudio con los de C.F. Pérez-Bermúdez Megía y los de J.D. Mediavila.....	128

INDICE DE GRAFICAS

Grafica 1: Distribución por genero de los pacientes.....	93
Grafica 2: Distribución por edad de los pacientes.....	94
Grafica 3: Distribución por edad y sexo de los pacientes.....	94
Grafica 4: Estudio histopatológico definitivo de las piezas quirúrgicas.....	97
Grafica 5: Resultados quirúrgicos.....	98
Grafica 6: estancia postoperatoria general.....	99
Grafica 7: Diagrama de cajas y puntos de los niveles de PTH preoperatoria según anatomía patológica y dividido por sexo.....	105
Grafica 8: Diagrama de cajas y puntos de los niveles de fósforo preoperatorio según anatomía patológica y dividido por sexo.....	106
Grafica 9: Diagrama de cajas y puntos de los niveles de Calcio corregido preoperatorio según anatomía patológica y dividido por sexo.....	106
Grafica 10: Diagrama de cajas y puntos de los niveles de la edad de los pacientes según anatomía patológica y dividido por sexo.....	107
Grafica 11: Curva ROC del modelo de regresión logística.....	109
Graficas 12 y 13: Evaluación del modelo sencillo de regresión logística (Exactitud).....	111
Grafica 14: Representación mediante diagrama de cajas de las métricas obtenidas por cada modelo de calificación.....	112
Grafica 15: Diagrama de violín de porcentaje de reducción de PTH intraoperatoria según anatomía patológica.....	115
Grafica 16: Diagrama de cajas y puntos de % de reducción de PTH intraoperatoria según anatomía patológica dividido por sexo.....	115
Grafica 17: Diagrama de % de reducción de PTH intraoperatoria según edad de los pacientes y dividido por anatomía patológica y sexo.....	116
Grafica 18: Algoritmo diagnostico-terapéutico para el manejo del HPP.....	147

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Foto de la laringe del rinoceronte que disecó Owen donde se encuentra una glándula paratiroides (flecha). (Royal College of Surgeons of England, Mus., Physiol. Series, L331.1).....21

Figura 2: Diagrama de Walter Drum.....73

Figura 3: Acceso a la celda tiroidea. En rojo acceso tradicional por vía central; en azul acceso por vía lateral.....80

Figura 4: Captura de pantalla de la página principal de la Web <https://gmroble.shinyapps.io/adenomapp/>114

INDICE DE IMÁGENES

Imagen 1: Anatomía patológica de una glándula paratiroides normal. (Estrella) tejido paratiroideo normal. No se observa cápsula bien establecida, y hay presencia de tejido adiposo en su interior (flecha). (Triángulo) Tejido tiroideo adyacente, con presencia de folículos tiroideos normales.....	30
Imagen 2 y 3: Células de una glándula paratiroides normal. (Asterisco) células principales, de tamaño pequeño-intermedio, poligonales, con núcleo redondeado central y citoplasma escaso o moderado que se visualiza como un halo claro alrededor del núcleo. (Triángulo) grupo de células claras, las menos frecuentes en la glándula paratiroides del adulto. Son de tamaño mayor que las principales, con citoplasma más amplio, claro y vacuolizado, ocasionalmente el núcleo está lateralizado. (Flecha) células oxífilas, más grandes que las células principales, núcleo redondeado central y citoplasma eosinofílico finamente granular, de aspecto oncocítico	30
Imagen 4 y 5: Adenoma de glándula paratiroides. Adenoma paratiroideo rodeado por una cápsula fibrosa densa (flecha fina), que lo separa del tejido paratiroideo normal, que queda comprimido en la periferia (círculo). (Flecha gruesa) La lesión está constituida casi en su totalidad por células principales que tienen un tamaño discretamente mayor que las correspondientes al tejido paratiroideo normal y que incluso pueden mostrar de manera puntual atipia celular o pleomorfismo, sin que estos hallazgos indiquen malignidad.....	32
Imagen 6: ECO con imagen transversal y longitudinal de un adenoma paratiroideo derecho. Se visualiza un nódulo hipoeoico medial a la arteria carótida derecha y posterior a la glándula tiroidea derecha y compatible con adenoma de glándula paratiroides.....	49
Imagen 7: Gammagrafía con 99mTc-MIBI en fase precoz y tardía donde se visualiza un adenoma de glándula paratiroides inferior derecha.....	51
Imagen 8: SPECT/TC con 99mTc-MIBI en fase precoz y tardía donde se localiza un adenoma de paratiroides inferior izquierdo.....	52
Imagen 9: Adenoma de glándula paratiroides inferior izquierdo en estudio con 18F-colina PET/TC.....	55
Imagen 10: Minigammacámara y localización de un adenoma de glándula paratiroides....	58
Imagen 11: Incisión de Kocher y exposición de la musculatura pre-laringea.....	79
Imagen 12: Disección del hemitiroides izquierdo, ligadura de la vena tiroidea media izquierda, visualización del NRL izquierdo y de la glándula paratiroides superior izquierda	79
Imagen 13: Identificación de glándula paratiroides superior izquierda.....	79
Imagen 14: ECO que evidencia un adenoma localizado por detrás del parénquima tiroideo; en este caso se indica un abordaje por vía lateral. 1.ECM, 2. Musculatura pretiroidea, 3. Vena yugular, 4. Arteria carótida, 5. Glándula tiroides, 6. Tráquea, 7. Adenoma.....	81

Imagen 15: ECO que evidencia un adenoma inferior y no hay glándula tiroides por delante del adenoma; en este caso se indica un abordaje por vía central. 1.ECM, 2. Musculatura pretiroidea, 3. Vena yugular, 4. Arteria carótida, 5. Glándula tiroides, 6. Tráquea, 7. Adenoma.....	82
Imagen 16: Azul de metileno.....	82
Imagen 17 y 18: Minigammacámara colocada sobre el cuello del paciente y gammagrafía pre-cirugía con representación de la silueta tiroidea con el área hipercaptante.....	83
Imagen 19 y 20: Localización del área hipercaptante con el puntero de bario e imagen del área hipercaptante.....	84
Imagen 21 y 22: Incisión en línea media cervical y exposición y separación de la musculatura pretiroidea.....	85
Imagen 23: Localización y exéresis del adenoma.....	85
Imagen 24 y 25: Marcaje del punto indicado por la minigammacámara e incisión.....	86
Imagen 26 y 27: Identificación del ECM y musculatura pretiroidea; exposición de grandes vasos y cara lateral de la glándula tiroides.....	86
Imagen 28 y 29: Identificación del adenoma y exéresis de este tras ligadura de su pedículo con hemo-clip	87
Imagen 30: Gammagrafía de confirmación de adenoma paratiroideo post-exéresis.....	88
Imagen 31: Verificación de ausencia de captación en el lecho quirúrgico tras la exéresis...	88
Imagen 32: Cierre y colocación del redón.....	89

INDICE DE CONTENIDOS

	RESUMEN.....	17
	SUMMARY.....	19
1	INTRODUCCIÓN.....	21
1.1	Antecedentes históricos.....	21
1.2	Anatomía y anatomía patológica de las glándulas paratiroides.....	26
1.2.1	Embriología y anatomía.....	26
1.2.2	Anatomía patológica.....	29
1.2.2.1	Adenoma de glándulas paratiroides.....	30
1.2.2.2	Hiperplasia de glándulas paratiroides.....	32
1.2.2.3	Carcinoma de glándulas paratiroides.....	33
1.3	Hiperparatiroidismo (HPT).....	34
1.3.1	Metabolismo del HPT.....	35
1.3.1.1	Calcio (Ca).....	35
1.3.1.2	Fosforo (P).....	37
1.3.1.3	Hormona paratiroidea (PTH).....	38
1.3.1.4	Vitamina D (Vit. D).....	39
1.3.1.5	Calcitonina.....	40
1.3.2	Fisiología del metabolismo mineral y Fisiopatología del HPT.....	40
1.4	Hiperparatiroidismo primario (HPP).....	42
1.4.1	Etiología del HPP.....	42
1.4.2	Epidemiología del HPP.....	43
1.4.3	Manifestaciones clínicas del HPP.....	45
1.4.4	Diagnóstico analítico del HPP.....	46
1.4.5	Diagnóstico por imagen del HPP.....	47
1.4.5.1	Métodos de localización preoperatorios.....	47
1.4.5.1.1	Ecografía (ECO) de alta resolución.....	48
1.4.5.1.2	Gammagrafía con 99mTc-MIBI.....	49

1.4.5.1.3	SPECT o tomografía computarizada de emisión monofotónica.....	51
1.4.5.1.4	Tomografía computarizada (TC) y TC de 4 dimensiones (TC-4D).....	52
1.4.5.1.5	Resonancia magnética nuclear (RMN).....	53
1.4.5.1.6	Tomografía de emisión de positrones/TC con 18F-colina (18F-colina PET/TC)....	54
1.4.5.2	Métodos de localización intraoperatorios.....	55
1.4.5.2.1	PTH intraoperatoria (PTHi).....	56
1.4.5.2.2	Cirugía radioguiada con minigammacámara (MGC).....	57
1.4.5.2.3	ECO de alta resolución intraoperatoria.....	58
1.4.6	Tratamiento del HPP.....	58
1.4.6.1	Tratamiento quirúrgico.....	61
1.4.6.1.1	Cirugía abierta (CA).....	61
1.4.6.1.2	Cirugía mínimamente invasiva (CMI).....	62
1.4.6.1.3	Complicaciones quirúrgicas y postquirúrgicas.....	64
1.4.6.2	Tratamiento Farmacológico.....	64
2	JUSTIFICACIÓN.....	65
3	HIPÓTESIS.....	66
4	OBJETIVOS.....	67
5	MATERIAL Y MÉTODOS.....	68
5.1	Diseño y ámbito del estudio.....	68
5.2	Criterios de elegibilidad.....	69
5.3	Variables del estudio.....	69
5.3.1	Variables analíticas.....	71
5.4	Material utilizado.....	71
5.5	Métodos diagnósticos.....	72
5.5.1	Pruebas de localización preoperatoria: Gammagrafía con 99mTc-MIBI y ECO de alta resolución.....	72

5.5.2	Pruebas de localización intraoperatorias: Minigammacámara intraoperatoria....	74
5.5.3	Determinación de la PTHi.....	75
5.6	Tratamiento quirúrgico del HPP.....	76
5.6.1	CA (Parotidectomía abierta convencional) con abordaje unilateral o bilateral.....	77
5.6.2	CMI de paratiroides radioguiada con minigammacámara.....	80
5.7	Análisis estadístico.....	90
5.8	Consideraciones éticas.....	92

6	RESULTADOS.....	93
6.1	Análisis descriptivo de los datos.....	93
6.1.1	Características de los pacientes.....	93
6.1.2	Parámetros analíticos	95
6.1.3	Anatomía patológica.....	97
6.1.4	Resultados quirúrgicos.....	98
6.1.5	Estancia postoperatoria.....	99
6.1.6	Complicaciones quirúrgicas y postoperatorias.....	100
6.1.7	Localización de los adenomas simples.....	100
6.1.8	Adenomas ectópicos y adenomas dobles.....	102
6.1.9	Comparación de la tasa de conversiones en pacientes con patología tiroidea no quirúrgica y en pacientes sin patología tiroidea previa.....	103
6.2	Modelización estadística.....	105
6.2.1	Carácter predictivo de los parámetros analíticos, la edad, y el sexo en los pacientes con HPP y anatomía patológica positiva para adenoma o hiperplasia de paratiroides. Modelo predictivo de la presencia de adenoma de paratiroides y su aplicación en la práctica clínica (objetivo principal).....	105
6.2.2	Determinación del carácter predictivo de la reducción de PTHi según el resultado de la anatomía patológica en los pacientes intervenidos de HPP.....	114
6.2.3	Concordancia de las pruebas preoperatorias (ECO y gammagrafía) e intraoperatorias (gammagrafía con minigammacámara).....	118

7	DISCUSIÓN.....	123
7.1	Análisis descriptivo de los datos.....	125

7.1.1	Variables demográficas: género y edad.....	125
7.1.2	Parámetros analíticos.....	126
7.1.3	Anatomía patológica.....	129
7.1.4	Resultados quirúrgicos.....	129
7.1.5	Estancia postoperatoria.....	130
7.1.6	Complicaciones quirúrgicas y postoperatorias.....	131
7.1.7	Localización de los adenomas.....	132
7.1.8	Tasa de conversiones de cirugía (de CMI a CA).....	134
7.2	Modelización estadística.....	135
7.2.1	Carácter predictivo de los parámetros analíticos, la edad, y el sexo en los pacientes con HPP y anatomía patológica positiva para adenoma o hiperplasia de paratiroides.....	135
7.2.2	Carácter predictivo de la reducción de PTHi según el resultado de la anatomía patológica en los pacientes intervenidos de HPP.....	140
7.2.3	Concordancia de las pruebas preoperatorias (ECO y gammagrafía) e intraoperatorias (gammagrafía con minigammacámara).....	143
7.3	Limitaciones.....	147
8	CONCLUSIONES.....	149
9	LÍNEAS DE FUTURO.....	151
10	BIBLIOGRAFIA.....	152
11	ANEXOS.....	172
11.1	Hoja informativa de consentimiento informado.....	172
11.2	Hoja de recogida de datos.....	173
11.3	Protocolo par el diagnostico de localización del HPP con SPECT/TC 99mTc-MIBI.....	175
11.4	Pauta de tirnción de paratiroides.....	176
11.5	Pauta de actuación tras paratiroidectomia.....	177

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El hiperparatiroidismo primario (HPP) es una de las enfermedades endocrinas más prevalentes y la principal causa de hipercalcemia en la práctica clínica. El tratamiento quirúrgico constituye la mejor opción curativa. En los últimos años, la cirugía mínimamente invasiva (CMI) radioguiada mediante minigammacámara (MGC) ha demostrado resultados comparables a la cirugía abierta (CA), con ventajas en términos de menor morbilidad, menor estancia hospitalaria y recuperación más rápida. La identificación de factores predictivos clínicos y analíticos resulta fundamental para optimizar el diagnóstico y la estrategia quirúrgica.

OBJETIVOS: El presente estudio plantea como objetivos analizar el valor predictivo de parámetros clínicos, analíticos y demográficos en pacientes con HPP; evaluar el carácter predictivo de la reducción de PTH intraoperatoria (PTH_i) según los distintos hallazgos de la anatomía patológica; comparar la eficacia de las pruebas de localización preoperatorias (ecografía y gammagrafía con 99mTc-MIBI) con la intraoperatoria de la MGC; y evaluar los resultados quirúrgicos de la CMI radioguiada con MGC frente a la CA.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo en 205 pacientes con diagnóstico de HPP intervenidos en el Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia entre el 2008 y el 2019. Se recogieron variables demográficas, analíticas, anatomopatológicas y quirúrgicas. Las pruebas diagnósticas incluyeron ecografía cervical, gammagrafía con 99mTc-MIBI y MGC intraoperatoria. Se llevó a cabo el análisis estadístico mediante el software R.

RESULTADOS: El 76,6% de los pacientes fueron mujeres, con una media de edad de 59,5 años. La tasa de curación tras cirugía fue del 92,20% siendo el porcentaje similar entre la CMI y la CA, pero la CMI demostró tener menor tasa de complicaciones (2,44% vs 8,29%), menor estancia hospitalaria (1,68 vs 2,65 días) y una tasa de conversión aproximada del 7%. La anatomía patológica reveló un adenoma único en aproximadamente el 85–90% de los casos. La MGC alcanzó una sensibilidad (S) del 99,1% y una especificidad (E) del 70%, superando a la combinación de ecografía y gammagrafía con 99mTc-MIBI (S 81,3%, E 73,7%). No se encontró una relación estadísticamente significativa entre el porcentaje de reducción de PTH_i y la anatomía patológica, la edad y el sexo de los pacientes intervenidos de HPP. El modelo predictivo mostró que niveles elevados de PTH y calcio corregido se asocian con adenoma, mientras que valores altos de fósforo se relacionan con hiperplasia

y que la edad y el sexo no interfieren en el modelo. El punto de corte establecido en el modelo predictivo para la identificación de un adenoma fue del 41%, con una S del 96%.

CONCLUSIONES: El HPP se confirma como una enfermedad de predominio femenino, diagnosticada principalmente a partir de la quinta década de la vida. La CMI radioguiada con MGC constituye una técnica segura y eficaz, con tasas de curación comparables a la CA y claras ventajas en términos de morbilidad y recuperación. El modelo predictivo desarrollado, basado en parámetros bioquímicos, representa una herramienta práctica para orientar la estrategia diagnóstica y terapéutica, reduciendo la necesidad de pruebas avanzadas de alto coste como la 18F-colina PET/TC.

SUMMARY

INTRODUCTION: Primary hyperparathyroidism (PHPT) is one of the most prevalent endocrine disorders and the leading cause of hypercalcemia in clinical practice. Surgical treatment remains the curative option of choice. In recent years, minimally invasive surgery (MIS) guided by portable gamma camera (MGC) has shown outcomes comparable to conventional open surgery (OS), while offering advantages such as lower morbidity, shorter hospital stays, and faster recovery. In this context, the identification of predictive clinical and biochemical factors is essential to optimize both diagnosis and surgical strategy.

OBJECTIVES: The aims of this study are to analyse the predictive value of clinical, biochemical, and demographic parameters in patients with PHPT; to assess the predictive role of intraoperative PTH reduction (PTH_i) according to the different pathological findings; to compare the diagnostic performance of preoperative localization techniques (ultrasound and 99mTc-MIBI scintigraphy) with intraoperative MGC; and to evaluate the surgical outcomes of MIS guided by MGC versus OS.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective study was conducted including 205 patients diagnosed with PHPT who underwent surgery at the Department of Otolaryngology of Hospital Universitario Doctor Peset of Valencia between 2008 and 2019. Demographic, biochemical, pathological, and surgical variables were collected. Diagnostic tests included cervical ultrasound, 99mTc-MIBI scintigraphy, and intraoperative MGC. Statistical analysis was performed using R software.

RESULTS: Women accounted for 76.6% of patients, with a mean age of 59.5 years. The overall cure rate after surgery was 92.2%, with similar percentages between MIS and OS, although MIS was associated with fewer complications (2.44% vs 8.29%), shorter hospital stay (1.68 vs 2.65 days), and an approximate conversion rate of 7%. Histopathology revealed a single adenoma in about 85–90% of cases. MGC achieved a sensitivity of 99.1% and a specificity of 70%, outperforming the combination of ultrasound and 99mTc-MIBI scintigraphy (sensitivity 81.3%, specificity 73.7%). No statistically significant relationship was found between the percentage of PTH_i reduction and pathology, age, or sex. The predictive model showed that higher PTH and corrected calcium levels were associated with adenoma, while higher phosphorus levels are correlated with hyperplasia; age and sex had no influence. The predictive cut-off established for predicting an adenoma was 41%, with a sensitivity of 96%.

CONCLUSIONS: PHPT is confirmed as a predominantly female disease, diagnosed mainly after the fifth decade of life. MIS guided by MGC is a safe and effective surgical technique, achieving cure rates comparable to OS, but with clear advantages in terms of morbidity and recovery. The predictive model developed, based on readily available biochemical parameters, provides a practical tool to guide diagnostic and therapeutic strategies, while reducing the need for costly advanced imaging such as ¹⁸F-choline PET/CT.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes históricos

A finales del siglo XIX, la enseñanza de la anatomía en las facultades de medicina pasaba por alto las glándulas paratiroides, que se consideran, posiblemente, el último hallazgo en el campo de la anatomía humana. La cirugía relacionada con estas glándulas comenzó a desarrollarse en el siglo XX y se considera un hito en la evolución de la cirugía moderna(1). Los primeros estudios sobre las glándulas paratiroides fueron realizados por Sir Richard Owen, un médico del Real Colegio de Cirujanos de Inglaterra, quien, en el 1849, al llevar a cabo una autopsia en un rinoceronte, reportó en su informe la existencia de “cuatro pequeñas formaciones amarillentas en el área donde emergen las venas tiroideas”(2). (Fig. 1).



Figura 1: Foto de la laringe del rinoceronte que disecó Owen donde se encuentra una glándula paratiroides (flecha). (Royal College of Surgeons of England, Mus., Physiol. Series, L 331.1)

Más tarde, en 1880, el estudiante sueco Viktor I. Sandström dio a conocer los hallazgos de sus investigaciones anatómicas realizadas en varios mamíferos y en cincuenta cuerpos humanos, evidenciando la presencia constante, aunque en cantidades variables, de estructuras paratiroides. En su artículo, publicado en una revista sueca, sugirió el uso del término “glándulas paratiroides” para referirse a estas formaciones(1)(3).

El hallazgo y la caracterización de las glándulas paratiroides generaron un interés por profundizar en su conocimiento y comprender su papel en el funcionamiento del cuerpo humano.

A finales del siglo XIX, la cirugía de la glándula tiroides se volvió bastante popular, pero se pasaba por alto la existencia y función de las glándulas paratiroides. Los cirujanos y médicos intentaban explicar las crisis de tetania que ocurrían tras una tiroidectomía total (la primera fue realizada en el 1830) pero no se establecía una relación clara con las glándulas paratiroides hasta que en el 1880, William S. Halsted, observó que los pacientes operados por A. T. Billroth, quien utilizaba una técnica más rápida y menos cuidadosa, experimentaban más crisis de tetania postoperatoria en comparación con aquellos operados por Emil T. Kocher, que aplicaba una disección subcapsular más meticulosa(4). Las manifestaciones del hipoparatiroidismo no se diferenciaban de lo que se consideraba insuficiencia tiroidea tras la cirugía.

El avance en el entendimiento de las funciones endocrinas se logró gracias a los estudios experimentales en animales realizados por los franceses Eugene E. Gley y Gustave Moussu entre 1891 y 1897. E. E. Gley, profesor de biología general, destacó la importancia de las glándulas en contacto con la glándula tiroides, que habían sido descubiertas por V. I. Sandström. Sin embargo, en ese momento, Gley las consideraba restos de tiroides en estado embrionario que podrían transformarse en tiroides tras la extirpación de ésta. A través de sus experimentos, Gley demostró que había un déficit funcional diferente dependiendo de si se retiraba solo la glándula tiroides, solo la paratiroides, o ambas(1).

Más tarde, en 1896, Giulio Vassale y Francesco Generali confirmaron esta teoría al llevar a cabo paratiroidectomías aisladas. Sin embargo, interpretaron que la función de las glándulas paratiroides era actuar como un mecanismo de desintoxicación frente a una toxina que causaba la tetania(5).

A inicios del siglo XX, los resultados de la cirugía tiroidea mejoraron significativamente al reconocer que las glándulas paratiroides cumplían una función específica y distinta. La preservación de estas glándulas durante la cirugía ayudaba a reducir las complicaciones relacionadas con la tetania. Posteriormente, se comenzaron a realizar injertos de tejido

paratiroideo, primero en animales y luego en seres humanos. En 1903, Anton F. Von Eiselsberg llevó a cabo el primer aloinjerto en una mujer que padecía tetania(1).

Hay cierta controversia sobre quién fue el primer cirujano en realizar una intervención de la glándula paratiroides. En 1909, Sir John Bland-Sutton llevó a cabo la extracción de un tumor de la glándula paratiroidea en un paciente que presentaba graves problemas respiratorios debido a la compresión que el tumor ejercía sobre las vías respiratorias. Por esta razón, se argumenta que su intervención no tenía como objetivo tratar una enfermedad paratiroidea en sí, a diferencia de la cirugía realizada por el traumatólogo F. Mandl en 1925, que sí se centró en una patología de la glándula paratiroides(6). En 1924, el F. Mandl atendió en su clínica de Viena a un paciente que, desde 1921, sufría de una intensa fatiga y dolor en la pierna izquierda. Después de sufrir una fractura de fémur, el paciente fue ingresado y se le diagnosticó Osteítis fibroquística de Recklinhausen. A pesar de recibir tratamiento con extractos de tiroides y paratiroides, así como un injerto homólogo de tejido paratiroideo, no se observó una mejoría significativa. En 1925, F. Mandl decidió realizar una exploración quirúrgica del cuello del paciente bajo anestesia local. Durante la operación, localizó y extirpó un tumor paratiroideo que medía 21 x 15 x 12 mm. La evolución clínica del paciente fue notable y mejoró rápidamente(1)(2).

En el mismo año, ocurrieron otros dos descubrimientos, James B. Collip, bioquímico canadiense, aisló por primera vez la hormona paratiroidea (PTH)(7) y en el Hospital General de Massachussets se descubrió la variabilidad de la localización de las glándulas paratiroides tras analizar varios pacientes intervenidos de paratiroidectomía.

Tras la intervención de F. Mandl aumentaron en Europa las intervenciones quirúrgicas de paratiroidectomías. Inicialmente, estas cirugías se llevaban a cabo para tratar condiciones como reumatismos, anquilosis y esclerodermias, aunque los resultados eran bastante variables. Con el tiempo, las indicaciones para estos procedimientos fueron disminuyendo. En Norteamérica, se adoptó un enfoque más centrado en el metabolismo, utilizando la PTH para abordar problemas relacionados con el metabolismo del calcio (Ca) y a tal propósito, cirujanos experimentados como James Watson y Oliver Cope adquirieron conocimientos que les ayudaron a establecer las bases de la cirugía paratiroidea moderna(1). Ellos fueron

quienes identificaron las formas no adenomatosas del hiperparatiroidismo (HPT), como la hiperplasia, y también investigaron los raros casos de cáncer paratiroideo.

En 1960, los avances de Solomon Berson y Rosalyn Yalow en el desarrollo de radioinmunoensayos para hormonas peptídicas fueron un gran paso adelante en la medicina. Gracias a sus descubrimientos, se pudo cuantificar la PTH, lo que, combinado con la medición de los niveles de Ca en sangre, facilitó enormemente el diagnóstico del HPT(8). Este avance no solo mejoró la precisión en el diagnóstico, sino que también abrió nuevas puertas para el tratamiento del HPT. La realización de paratiroidectomías se volvió más común, aunque la complejidad de esta cirugía tan delicada llevó a la formación de cirujanos especializados en el área y a la realización de nuevos protocolos quirúrgicos.

Desde 1980, los avances en tecnología para el análisis y la medición de parámetros anatómicos y analíticos, así como el desarrollo de estudios de imagen (como ecografías, densitometrías y gammagrafías) y el uso de diferentes radioisótopos, han transformado la cirugía de las glándulas paratiroides. Desde que se estandarizó la cirugía de las glándulas paratiroides, se ha identificado que, en la mayoría de los casos, el problema se origina en una de las cuatro glándulas. Gracias a los avances científicos y tecnológicos, es posible localizar con precisión la glándula afectada antes de la intervención(9).

En la década de los '90, la introducción de la gammagrafía con ^{99m}Tc metoxi-isobutil-isonitrilo (^{99m}Tc-MIBI) revolucionó el proceso y mejoró la precisión en la localización preoperatoria junto con la ecografía(10)(11). Gracias a estas dos pruebas además de la medición rápida de la PTH intraoperatoria (PTHi) y la adopción de principios de cirugía mínimamente invasiva (CMI), se ha logrado avanzar hacia una paratiroidectomía selectiva de la glándula afectada. A pesar de esto, actualmente aún no hay suficientes estudios que nos indiquen cuáles son los parámetros analíticos implicados en el desarrollo de un adenoma único de una glándula paratiroides o de una hiperplasia de estas.

Otro avance muy importante para la detección de anomalías de las glándulas paratiroides fue la introducción al principio del siglo veintiuno de la tomografía con emisión de positrones/tomografía computarizada con ¹⁸F-fluorocolina (¹⁸F-colina PET/TC); esta prueba es una modalidad de imagen altamente precisa para la localización preoperatoria

de adenomas paratiroides, especialmente útil cuando los resultados del ultrasonido y de la gammagrafía son discordantes o negativos(12)(13).

En la actualidad, existen diversas técnicas quirúrgicas para abordar el hiperparatiroidismo primario (HPP), como la cervicotomía tradicional, la cirugía unilateral y la paratiroidectomía mínimamente invasiva, esta última en sus distintas variantes (eco-guiada, gamma-guiada, endoscópica, robótica). Aunque todavía no se ha alcanzado un consenso definitivo, la paratiroidectomía mínimamente invasiva podría definirse como la extirpación del adenoma sin necesidad de identificar la glándula paratiroidea normal del mismo lado(14)(15).

Según la evidencia más reciente, la CMI de las glándulas paratiroides ha demostrado ser superior a las demás opciones quirúrgicas en el tratamiento del HPP.

La CMI de las glándulas paratiroides, presenta múltiples ventajas, ya que reduce de forma significativa el traumatismo quirúrgico, minimiza los problemas estéticos y disminuye la formación de fibrosis y adherencias que podrían complicar futuras intervenciones en la región cervical. Además, esta técnica permite acortar el tiempo quirúrgico, reducir las complicaciones y, en muchos casos, puede realizarse bajo anestesia local(16).

Para la localización precisa intraoperatoria de la glándula patológica identificada en el estudio preoperatorio, un avance importante ha sido la incorporación de minigammacámaras intraoperatorias. Esto ha dado lugar a la denominada cirugía mínimamente invasiva radiodirigida. De esta cirugía hablaremos y profundizaremos a lo largo de este trabajo. Las minigammacámaras, dispositivos adaptados al entorno quirúrgico que permiten una localización más precisa de las áreas de captación y la obtención de imágenes intraoperatorias, optimizando así los resultados quirúrgicos (17), son las que se han implementado en el Servicio de ORL del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia.

1.2 Anatomía y anatomía patológica de las glándulas paratiroides

1.2.1 Embriología y anatomía

Las glándulas paratiroides se desarrollan a partir de las bolsas faríngeas durante la embriogénesis. Este proceso está controlado por múltiples interacciones moleculares que regulan su ubicación, diferenciación y funcionalidad. Las glándulas paratiroides superiores derivan de la cuarta bolsa faríngea, junto con las células parafoliculares (células C) de la glándula tiroides; mientras que las glándulas paratiroides inferiores provienen de la tercera bolsa faríngea, compartiendo su origen con el timo(18).

Durante el desarrollo, las paratiroides superiores permanecen cerca de la región dorsal de la glándula tiroides y su descenso es corto; sin embargo que las inferiores migran junto con el timo hacia el mediastino anterior y durante el proceso de separación del mismo, quedan en la región anterior o postero-lateral de la porción inferior de los lóbulos tiroideos(18)(19). Este proceso de migración explica las posibles variaciones anatómicas en la ubicación de las glándulas paratiroides, especialmente las inferiores. Si durante la migración embrionaria las glándulas paratiroides no se separan correctamente de las estructuras con las que comparten origen, pueden generarse ectopias. Las paratiroides superiores son las que más frecuentemente desarrollan ectopias en el lóbulo tiroideo o en el mediastino posterior debido a su menor migración durante el desarrollo. Las paratiroides inferiores, debido a su origen compartido con el timo y su mayor migración, presentan ectopias más frecuentemente en el mediastino anterior y en el tejido tímico(20).

Estas variaciones anatómicas tienen gran importancia clínica, especialmente en la cirugía del HPT, ya que la localización ectópica de las glándulas puede dificultar su identificación y extirpación.

Las células epiteliales que forman las glándulas paratiroides comienzan a diferenciarse en células principales (encargadas de la secreción de PTH) durante la séptima semana de gestación(18)(21), y empiezan a ser funcionales durante el periodo embrionario.

Normalmente, en el ser humano, existen cuatro glándulas paratiroides (84% de los casos), aunque el número puede variar de tres a seis en algunos casos; tienen una forma ovalada (80%) o alargadas (11%)(22). El color de las glándulas paratiroides puede variar entre un tono pardo rojizo y un pardo amarillento, dependiendo de la proporción entre el parénquima y el estroma, compuesto principalmente por grasa.

Otros factores que influyen en su coloración incluyen el grado de vascularización y la cantidad de células oxífilas presentes(22)(23). El tamaño promedio de cada glándula es de 3-6 mm de largo, 2-4 mm de ancho y 0,5-2 mm de grosor; de normal miden unos 12 mm y se han descrito también de mayor tamaño. Presentan un peso total combinado de todas las glándulas de aproximadamente 120 mg en los hombres y de 145mg en mujeres(19)(24)(25)(26)(27). Se ha registrado que el peso de una glándula normal es de menos de 40 mg, y se ha sugerido un límite de 50 a 60 mg. Un estudio demostró que los pesos de las glándulas paratiroides normales tienen una distribución asimétrica. El peso medio total en el estudio fue de $29,5 \pm 17,8$ mg, con un límite superior de 65 mg(28). Las enfermedades crónicas, la raza y otras variaciones individuales pueden afectar al peso de las glándulas paratiroides normales. En pacientes con enfermedades crónicas, el peso total de las glándulas es menor; en los varones y en los pacientes de raza negra, el peso total de las glándulas es mayor(29).

El parénquima de las glándulas paratiroides tiene una densidad tisular mayor que la del tejido graso, tímico o ganglionar, el porcentaje aceptado de contenido normal de grasa en una glándula es de aproximadamente el 50%(30). Esta característica permite que, durante una cirugía, se pueda identificar la naturaleza de una muestra dudosa mediante una sencilla prueba de flotación, ayudando al cirujano a tomar decisiones intraoperatorias.

Las glándulas paratiroides superiores suelen ubicarse en una región bien delimitada, centrada en la unión de los tercios superior y medio del borde posteromedial del lóbulo tiroideo. Estas glándulas están situadas detrás del nervio recurrente laríngeo (NRL), justo por encima de la rama más alta de la arteria tiroidea inferior (ATI); su localización suele ser simétrica(22). En el 75% de los casos se encuentran a nivel del segundo anillo traqueal, cerca de las ramas de la ATI y en el cruce con el NRL; en un restante 25% de los casos están asociadas con estructuras como la asta menor del cartílago tiroides, el músculo

cricofaríngeo y la región donde el NRL penetra en la laringe(24)(31). En aproximadamente el 1% de los casos pueden encontrarse las glándulas paratiroides superiores normales en el espacio retroesofágico o paraesofágico(32). Las glándulas paratiroides inferiores, a diferencia de las superiores, presentan un área de distribución más amplia. Su localización típica está por debajo de la ATI y en posición prerrecurrential (por delante del NRL). Además, su disposición suele ser asimétrica entre ambos lados del cuello. En la mayoría de los casos (80%) presentan una ubicación baja localizándose cerca del cuarto y quinto anillo traqueal, en el límite inferior del polo tiroideo, o en la región correspondiente al vértice de la celda tímica; en un restante 20% de los casos se localizan entre las ramas de división de la ATI(22)(31). La incidencia de las glándulas paratiroides intratiroides es controvertida, Akerstrom observó glándulas paratiroides intratiroides superiores verdaderas en tres casos (0,6%) entre 503 especímenes de autopsia(22). Es importante a considerar la variabilidad en la localización de estas glándulas inferiores durante los procedimientos quirúrgicos, especialmente en cirugías de tiroides o paratiroides, debido al riesgo de no identificarlas correctamente o de daño accidental de las mismas.

Con respecto a la vascularización de las glándulas paratiroides, suelen estar irrigadas en el 80% de los casos por una única arteria dominante(27). En la mayoría de los casos, las glándulas paratiroides superior e inferior obtienen su suministro sanguíneo arterial dominante de la ATI. Sin embargo, la ligadura de la ATI durante la cirugía tiroidea puede no comprometer el suministro de sangre a la glándula paratiroidea superior(29). Un estudio de autopsias realizado por Delattre y colaboradores (y. col), evidenció que el 20% o más de las glándulas paratiroides superiores estaban vascularizadas únicamente por la arteria tiroidea superior (ATS), y el 10% de las glándulas paratiroides inferiores recibían su irrigación arterial dominante de una rama de la ATS(27). Con respecto al drenaje venoso, sigue un curso paralelo al de los vasos arteriales y desemboca, en última instancia, en el sistema de la vena yugular interna. Por su parte, los vasos linfáticos de las glándulas paratiroides drenan a través del sistema linfático de la glándula tiroides, que incluye los ganglios paratraqueales y cervical profundo, asegurando una conexión adecuada con los sistemas linfáticos regionales(29). Las fibras que inervan las glándulas paratiroides son las mismas de las que inervan la glándula tiroides y provienen de plexo simpático cervical y de los nervios laríngeo superior y recurrente(19).

1.2.2 Anatomía patológica

Cada glándula paratiroides está contenida dentro de una cápsula delgada desde la que se extienden septos hacia el interior de la glándula; un estroma reticular escaso sostiene densos grupos alargados de células secretoras. Con la edad, muchas células secretoras son sustituidas por adipocitos, que pueden constituir más del 50% de la glándula en las personas mayores(33). Las células endocrinas de las glándulas paratiroides son llamadas células principales, son pequeñas células poligonales con núcleos redondos y citoplasma pálido y ligeramente acidófilo; los gránulos citoplasmáticos de forma irregular de 200-400nm contienen PTH(33). En tinción con hematoxilina-eosina, las células principales representan el tipo de célula más abundante en las glándulas paratiroides; además, al rededor del 80% de las glándulas presentan en su interior una pequeña cantidad de grasa(34). En las glándulas paratiroides también se encuentran a veces poblaciones mucho más pequeñas de células oxífilas, a menudo agrupadas, más comúnmente en individuos de edad avanzada. Son mucho más grandes que las células principales y se caracterizan por un citoplasma muy acidófilo lleno de mitocondrias de forma anormal. Las células oxífilas, que se acumulan con la edad, son derivados degenerados de las células principales, y algunas todavía muestran niveles bajos de síntesis de PTH(33). Aunque se desconoce su función, se cree que las células oxífilas y un tercer tipo celular, a veces descrito como «células intermedias», pueden representar fases inactivas de un único tipo celular(35) (Imagen 1, 2 y 3).

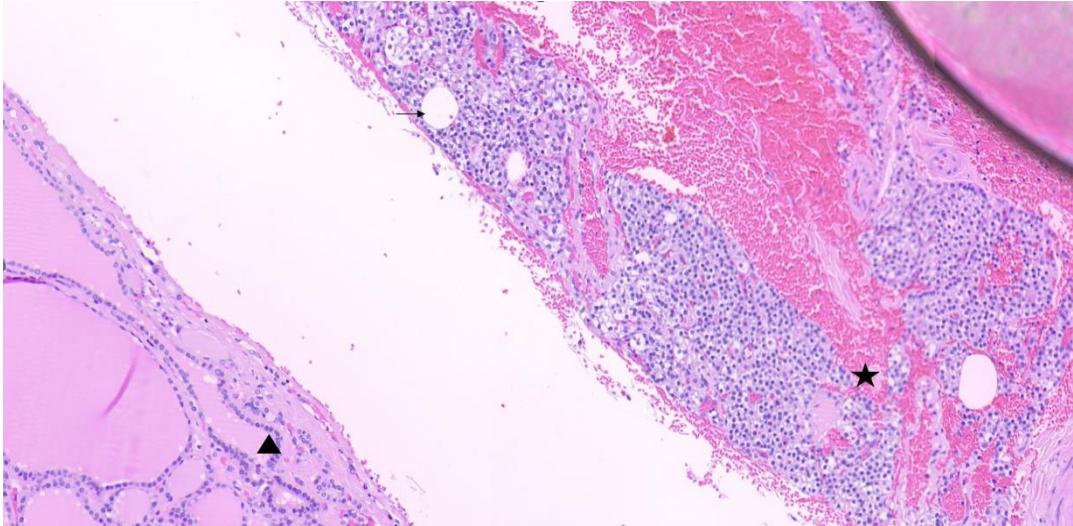


Imagen 1: Anatomía patológica de una glándula paratiroides normal. (Estrella) tejido paratiroideo normal. No se observa una cápsula bien establecida, y hay presencia de tejido adiposo en su interior (flecha). (Triángulo) Tejido tiroideo adyacente, con presencia de folículos tiroideos normales

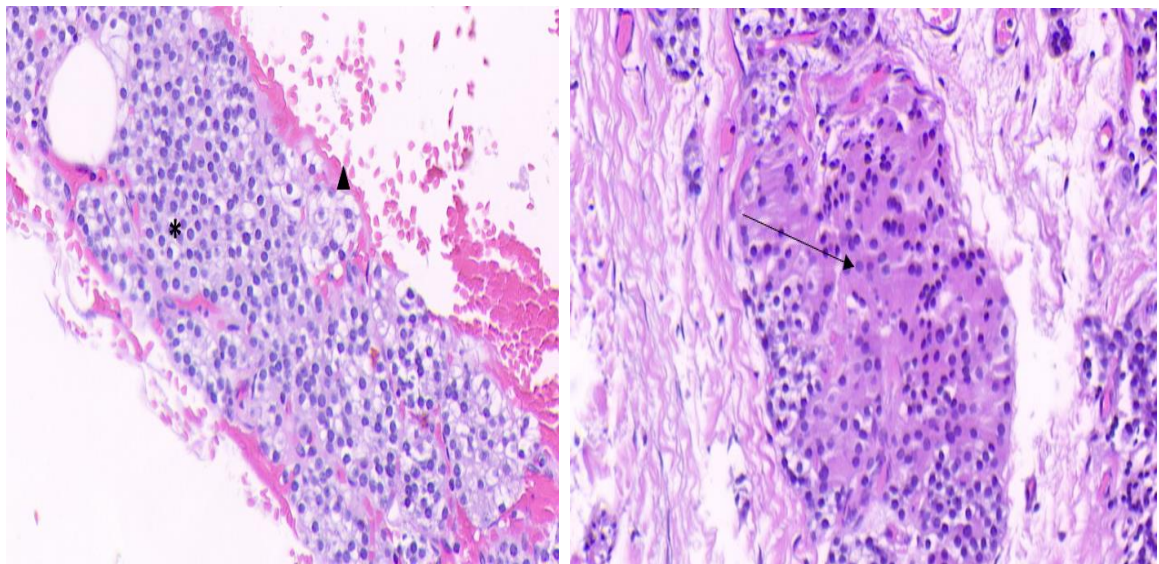


Imagen 2 y 3: Células de una glándula paratiroides normal. (Asterisco) células principales, de tamaño pequeño-intermedio, poligonales, con núcleo redondeado central y citoplasma escaso o moderado que se visualiza como un halo claro alrededor del núcleo. (Triángulo) grupo de células claras, las menos frecuentes en la glándula paratiroides del adulto. Son de tamaño mayor que las principales, con citoplasma más amplio, claro y vacuolizado, ocasionalmente el núcleo está lateralizado. (Flecha) células oxífilas, más grandes que las células principales, núcleo redondeado central y citoplasma eosinofílico finamente granular, de aspecto oncocítico

1.2.2.1 Adenoma de glándulas paratiroides

El adenoma paratiroideo es la causa más común de HPP(29). En series amplias de pacientes, en las que se siguieron criterios patológicos más uniformemente aceptados, se observó que

aproximadamente entre el 80% y el 85% de los pacientes con HPP presentaban un adenoma paratiroideo solitario(23)(36)(37). El estudio de Ghandur-Mnaymneh y Kimura resalta cómo la hiperplasia de una sola glándula puede ser un factor clave en el HPP y en el consiguiente desarrollo de un adenoma de paratiroides, representando el 75% de los casos analizados. Los criterios histológicos para su diagnóstico que mencionan son fundamentales: la presencia de células grasas, la falta de una clara separación entre la proliferación y el tejido adyacente, y la conservación del patrón lobular(36).

El adenoma paratiroideo puede aparecer en cualquiera de las cuatro glándulas paratiroides, pero suele afectar más a las glándulas inferiores que a las superiores(38).

El aspecto macroscópico de los adenomas paratiroides varía, pero generalmente tienen forma ovalada o de judía, color marrón rojizo y consistencia blanda, rodeado de una capsula fina(23)(39). El peso de un adenoma oscila entre los 0,5 y 5 gramos. En el 70% de los adenomas puede encontrarse un borde de tejido paratiroideo normal alrededor de la porción hipercelular de la glándula normal sustituida. Sin embargo, la ausencia de esta característica no excluye la presencia de un adenoma paratiroideo(29).

Desde el punto de vista microscópico, los adenomas están formados principalmente por láminas, cordones y acinos que contienen células principales muy compactadas. Se ha propuesto que la existencia de un anillo de tejido paratiroideo normal es un factor clave para diferenciar un adenoma de la hiperplasia. No obstante, es importante señalar que este anillo no siempre se encuentra presente, especialmente en los tumores más grandes. Se estima que alrededor del 50-60% de los adenomas muestran este anillo(40).

Las células principales son los tipos celulares dominantes en la mayoría de los adenomas paratiroides, estas células pueden ser más grandes que las de las glándulas normales, y pueden presentar un mayor grado de pleomorfismo nuclear y formación de células gigantes(41)(42).

La presencia de mitosis se suele considerar un indicio de malignidad. Sin embargo, diversas investigaciones han mostrado que, tanto en los adenomas como en las hiperplasias, en ocasiones puede presentarse actividad mitótica sin que esto deba interpretarse necesariamente como un signo de malignidad(43).

Pueden producirse variaciones en el agrandamiento glandular único representativo del adenoma paratiroideo e incluir una variedad de subtipos: adenoma oncocítico, lipoadenoma, adenoma de células claras grandes, adenoma de células claras acuosas y adenoma atípico(29) (Imagen 4 y 5).

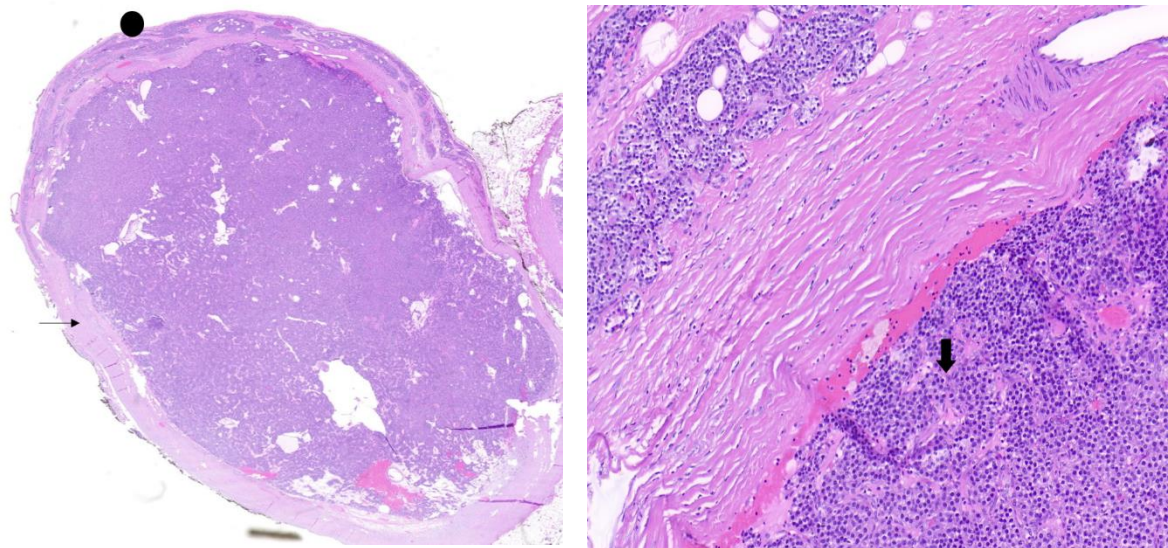


Imagen 4 y 5: Adenoma de glándula paratiroides. Adenoma paratiroideo rodeado por una cápsula fibrosa densa (flecha fina), que lo separa del tejido paratiroideo normal, que queda comprimido en la periferia (círculo). (Flecha gruesa) La lesión está constituida casi en su totalidad por células principales que tienen un tamaño discretamente mayor que las correspondientes al tejido paratiroideo normal y que incluso pueden mostrar de manera puntual atipia celular o pleomorfismo, sin que estos hallazgos indiquen malignidad

1.2.2.2 Hiperplasia de glándulas paratiroides

La hiperplasia paratiroidea primaria se define como una proliferación del parénquima celular de las glándulas paratiroides que conduce a un aumento del peso de las mismas en ausencia de un estímulo conocido para la secreción de PTH y puede manifestarse de manera aislada o ser una afección hereditaria(29). La hiperplasia también puede desarrollarse como resultado de otras patologías, y entonces hablamos de hiperparatiroidismo secundario y terciario.

Han sido descriptos dos tipos de hiperplasias:

- **Hiperplasia de células principales:** es un aumento de la masa celular parenquimatosa de más de una glándula paratiroides, resultado de la proliferación de

células principales, células oxífilas y células transicionales(44). En 1958, Cope y colaboradores, demostraron por primera vez que la hiperplasia de células principales es causa de HPP, y representó aproximadamente el 15% de los hiperparatiroidismos en sus series descritas(44). El peso total de las glándulas hiperplásicas suele ser aproximadamente de 1 gramo, aunque puede variar entre 150 mg y 10 gramos. Las células principales son las más abundantes, aunque también se encuentran cantidades variables de células oxífilas y transicionales. Estos tipos celulares están separados por un estroma adiposo notablemente reducido en comparación con las glándulas paratiroides normales(23), además las glándulas hiperplásicas, contiene menor cantidad de grasa que las normales . En este tipo de hiperplasia es más frecuente que el crecimiento sea desigual y que las glándulas inferiores sean de mayor tamaño. Aproximadamente el 30% de los pacientes con hiperplasia de células principales tienen algún tipo de hiperparatiroidismo familiar o uno de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN)(23)(45)(46).

- **Hiperplasia de células claras:** Se trata de una alteración poco frecuente, que no parece tener una incidencia familiar ni está asociada a los síndromes MEN(47). Se caracteriza por una proliferación vacuoladas (proliferación de pequeñas vesículas intracitoplasmáticas que confieren a la célula un aspecto vacuolado al observarla al microscopio) en múltiples glándulas paratiroides, cuya apariencia clara resulta de la presencia de múltiples vacuolas que derivan probablemente de vesículas de Golgi(48). En los casos de hiperplasia por células claras, la concentración de PTH por miligramo de tejido paratiroideo es aproximadamente 100 veces inferior a la que se encuentra en las glándulas normales o en los adenomas(49). Muestra predilección por las mujeres y provoca una hipercalcemia pronunciada y una enfermedad clínica grave. Es el único trastorno paratiroideo en el que las glándulas superiores son más grandes que las glándulas paratiroides inferiores(29).

1.2.2.3 Carcinoma de glándulas paratiroides

El carcinoma paratiroideo es una neoplasia endocrina rara que representa menos del 1%

de los casos de casos de HPP(50). En comparación con los pacientes con adenomas paratiroides, los pacientes con carcinoma paratiroideo son más sintomáticos y presentan concentraciones de calcio (Ca) y de PTH muy elevadas (habitualmente >14 mg/dl y >300-1000 pg/ml respectivamente). El carcinoma paratiroideo destaca por el hecho de que es difícil de diagnosticar, ya que la confirmación sólo es posible en el postoperatorio mediante histopatología(51). Las características principales que van a diferenciar un carcinoma de un adenoma son la presencia de bandas fibrosas gruesas, actividad mitótica, invasión capsular e invasión vascular.

Estos tumores suelen ser irregulares, de consistencia de firme a dura y de color entre gris y blanco y que se adhieren al tejido circundante debido a la fibrosis y a su crecimiento infiltrante(52). Intraoperatoriamente, si nos encontramos con una glándula paratiroides adherente y fibrosa, debemos sospechar un carcinoma de paratiroides.

Las células tumorales pueden infiltrarse en el lóbulo lateral del tiroides, en los músculos prelaríngeos e incluso en el NRL, la tráquea o el esófago(53).

Microscópicamente, estos tumores suelen ser bastante grandes, con un diámetro medio superior a 3 cm, y pueden pesar entre 2 y 10 g(52). El tumor está rodeado por una cápsula, y los septos fibrosos se extienden dentro del tumor creando una apariencia lobular. Las células tumorales son grandes y están formadas principalmente por células principales, con escasas células oxífilas y de transición entre las células principales. Se disponen en patrones estructurales trabeculares, sólidos o acinares(54). Las características citológicas de estos tumores son variables y parecida a las de los adenomas, por lo tanto, su diagnóstico es difícil. La diseminación metastática; la invasión capsular, vascular y nerviosa de los tejidos circundantes; la adherencia son los únicos criterios válidos de malignidad(54).

1.3 Hiperparatiroidismo (HPT)

El HPT es un trastorno endocrino que se caracteriza por una producción excesiva y persistente de PTH, lo que altera el equilibrio del metabolismo del calcio (Ca), fósforo (P), magnesio (Mg) y vitamina D (Vit. D). Este exceso de PTH puede tener diversas causas, y su

clasificación incluye el HPP (del que profundizaremos en este trabajo), secundario y terciario, cada uno con mecanismos fisiopatológicos y consecuencias clínicas particulares.

En un estudio realizado sobre la población de Estocolmo, se examinaron a más de 15000 sujetos durante un período de 2 años (1971 a 1973) con un seguimiento a 10 años. La tasa precoz de incidencia de HPT se evaluó en 6 casos por 1000 habitantes, pero en el seguimiento a 10 años se verificó que era de 4,4 casos por 1000 habitantes. Esta tasa no ha cambiado apreciablemente en un período de 20 años(55)(56).

En términos de prevalencia, el HPP es considerado hoy en día, la tercera enfermedad endocrina más frecuente, precedida únicamente por la diabetes mellitus y los trastornos tiroideos(57). En el ámbito ambulatorio, es además la causa más común de hipercalcemia, siendo responsable de un amplio rango de síntomas y complicaciones, que van desde presentaciones asintomáticas hasta cuadros graves de enfermedad ósea, litiasis renal, alteraciones neuromusculares y deterioro cognitivo(58).

Es posible afirmar que la verdadera magnitud del problema desde una perspectiva de salud pública es mayor de lo que inicialmente se esperaba(59)(60). Este aumento en la identificación del HPT en los países desarrollados que se produjo a final del 1960 se debe, al menos en parte, a la disponibilidad de pruebas diagnósticas accesibles, y a la introducción de los “multianalizadores” lo que ha permitido detectar casos que anteriormente pasaban desapercibidos(60)(61).

El incremento reciente en la incidencia de osteoporosis ha motivado un mayor interés en la investigación de las glándulas paratiroides y en las interacciones complejas entre el tejido óseo y la hormona paratiroidea(62).

1.3.1 Metabolismo del HPT

El metabolismo del HPT está relacionado principalmente con los valores analíticos del Ca, P, PTH, Vit. D. Es necesario explicar el metabolismo de estos elementos para poder profundizar en los objetivos de este trabajo.

- 1.3.1.1 Calcio (Ca):

El Ca, desde su descubrimiento a principios del siglo XIX mediante el calentamiento de piedra caliza, ha llevado a la identificación de sus múltiples funciones(63). Es el principal constituyente del esqueleto humano, siendo el quinto elemento más abundante en el cuerpo humano, precedido por el oxígeno (65%), el carbono (18%), el hidrógeno (10%) y el nitrógeno (3%), y seguido por el fósforo, que representa el 1%(64)(65).

Los órganos clave en el metabolismo del Ca son:

- Los huesos que actúan como el principal reservorio de Ca y participa en el proceso continuo de remodelación ósea mediante la acción de osteoclastos (resorción) y osteoblastos (formación)(66).
- El intestino que es el responsable de la absorción del calcio dietético; además la Vit. D activa (1,25-(OH)₂D) o calcitriol) estimula la absorción de Ca en el duodeno y yeyuno proximal(67)(68).
- Los riñones que filtran el Ca plasmático y regulan su reabsorción en los túbulos renales; además la PTH aumenta la reabsorción de calcio en el túbulo distal(68).

Sus funciones en el organismo se dividen en dos grandes categorías: su papel mecánico estructural en el sistema óseo y su función en la regulación metabólica y la coordinación neuromuscular.

El Ca plasmático se distribuye en tres formas principales: como Ca ionizado, unido a proteínas o formando complejos con aniones y/o citratos. Aproximadamente el 50% del Ca plasmático se encuentra en su forma libre y ionizada, que es la fracción activa biológicamente. Un 40% está unido a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, mientras que el 10% restante forma complejos con aniones(69).

Hay dos métodos de laboratorio para evaluar los niveles de Ca plasmático: la medición del Ca iónico y la del Ca sérico total. Entre ambos, la medición del Ca sérico total es la técnica más accesible y práctica. Se considera hipercalcemia cuando los niveles de Ca sérico total superan de manera sostenida los 10,2-10,3 mg/dl según el laboratorio. Para interpretar correctamente los valores de Ca sérico total, es necesario ajustar los resultados según las concentraciones de proteínas plasmáticas totales o albúmina, ya que las alteraciones en estas proteínas pueden influir en los niveles medidos de Ca(70)(71). Se dispone de fórmulas específicas para estas correcciones, que también pueden variar según el laboratorio; son

diferentes según se tome como referencia el valor de la albúmina o de las proteínas totales pero, sin embargo, la corrección basada en los valores de albúmina es considerada más precisa(71).

▪ **Ca corregido con proteínas totales= $\text{Ca total} / (0,55 + \text{proteínas totales}/16)$**

▪ **Ca corregido con albúmina= $\text{Ca total} - 0,8 \times (\text{albúmina} - 4,0)$**

La medición del Ca sérico ionizado es más precisa que la del Ca sérico total, con una concentración media normal de aproximadamente 4,7 mg/dl y un rango de referencia que varía entre 4,4 y 5,1 mg/dl. Sin embargo, para garantizar su fiabilidad, es fundamental que las muestras sean obtenidas de manera anaerobia, ya que en el HPP puede presentarse una acidosis hiperclorémica leve que podría alterar los resultados. Además, el análisis debe realizarse de forma inmediata tras la extracción, ya que cualquier retraso puede comprometer la precisión de la medición(72). Debido a que estos requisitos (obtención en condiciones anaerobias y procesamiento rápido) pueden ser complicados de cumplir en la práctica clínica habitual, la determinación del Ca total es una alternativa más viable. En estos casos, se recomienda aplicar las fórmulas de corrección basadas en los niveles de albúmina o proteínas plasmáticas totales para interpretar adecuadamente los resultados y evitar errores en el diagnóstico(72).

- 1.3.1.2 Fósforo (P):

Con respecto al P, su metabolismo está íntimamente relacionado con el metabolismo del Ca y sus concentraciones renales. La mayor parte del P en el organismo, aproximadamente el 80-85%, se encuentra almacenado en el esqueleto, donde se combina con el Ca para formar parte de la matriz mineral inorgánica del hueso, principalmente como hidroxapatita. El 15% restante se distribuye en los tejidos blandos y líquidos corporales, participando en diversas funciones biológicas al formar compuestos fosforilados esenciales, como fosfolípidos, fosfoproteínas, intermedios metabólicos de la glucosa y componentes de los ácidos nucleicos(73).

En la sangre, la concentración de P es más variable en comparación con el Ca y se presenta en tres fracciones principales:

- P ionizado: la forma metabólicamente activa.

- P unido a proteínas: principalmente a la albúmina.
- P formando complejos: asociado con cationes como Ca, Mg o sodio (Na).

En el HPP, la PTH aumenta la excreción renal de P al inhibir su reabsorción en los túbulos proximales. Esto ocurre a través de la reducción de la actividad de los cotransportadores de Na-P (NaPi-IIa y NaPi-IIc) en el túbulo renal, lo que resulta en hipofosfatemia(68); la hipofosfatemia es una característica común del HPP.

En el hiperparatiroidismo secundario, la disminución de la tasa de filtración glomerular reduce la excreción renal de P, lo que provoca hiperfosfatemia que a su vez estimula la producción de PTH, creando un ciclo vicioso conocido como osteodistrofia renal(74).

Una fosforemia inferior a 2,5-2,7 mg/dl sería indicativo de un incremento en la secreción de PTH.

- 1.3.1.3 Hormona paratiroidea (PTH):

La medición directa de la PTH en sangre es considerada la herramienta más precisa y confiable para evaluar el funcionamiento de las glándulas paratiroides(75). La PTH sólo es sintetizada y secretada por las glándulas paratiroides y su secreción está regulada por el Ca ionizado a través del receptor sensor de Ca, que se expresa en la membrana plasmática de las células principales de las glándulas paratiroides(76)

La PTH es secretada por las células principales de las glándulas paratiroides en su forma intacta compuesta por un polipéptido de cadena única constituido por 84 aminoácidos(77). Su secreción sigue un ritmo circadiano, alcanzando sus niveles más altos durante la noche; incluso en condiciones de hipocalcemia, persisten pequeños pulsos de secreción que aseguran la regulación continua del Ca sérico(78).

En la circulación, la PTH tiene una vida media muy corta, inferior a 5 minutos, lo que permite una regulación rápida y precisa de su actividad en respuesta a los cambios en los niveles de Ca; de hecho, los niveles de PTH deben interpretarse junto con los niveles de Ca en sangre. Si los niveles séricos de Ca son elevados, se inhibe la secreción de PTH, mientras que la secreción de PTH aumenta en respuesta a la hipocalcemia. Este efecto se produce en cuestión de minutos para garantizar que el nivel de Ca sérico se mantiene dentro de un estrecho margen fisiológico(79).

El principal efecto de la PTH es la regulación de la homeostasis del Ca para mantener la normocalcemia actuando sobre varios sistemas orgánicos. En los riñones, la PTH aumenta la reabsorción de Ca en los túbulos renales, reduciendo así las pérdidas de Ca. Además, la PTH estimula la 1-alfa-hidroxilasa renal, aumentando así la síntesis de Vit. D activa, que mejora la absorción intestinal de Ca. Por último, la PTH también estimula la liberación de Ca del hueso movilizándolo una reserva de Ca fácilmente disponible del esqueleto a la circulación en cuestión de horas, mientras que una estimulación más crónica provoca un aumento de la resorción ósea. En otras palabras, la PTH actúa como una hormona movilizadora de Ca(79).

Una concentración elevada de PTH acompañada de hipercalcemia confirma el diagnóstico de HPP. Incluso cuando los niveles de PTH se encuentran dentro de un rango normal en presencia de hipercalcemia, también se puede sospechar de HPP, ya que, si la hipercalcemia fuera causada por otro trastorno fisiopatológico, la secreción de PTH debería estar suprimida.

Para la medición de la PTH, en la actualidad se emplea el análisis inmunoradiométrico (IRMA); se trata de una prueba no competitiva que emplea dos anticuerpos específicos, uno de los cuales está marcado radiactivamente, para detectar la molécula de PTH intacta mediante su fijación en dos áreas diferentes. El primer anticuerpo separa los fragmentos que contienen la mitad de la molécula, mientras que el segundo anticuerpo selecciona aquellos que también incluyen la fracción NH₂ terminal, uniéndose a ella y formando un complejo tipo "sándwich"(75)(80).

Este procedimiento se lleva a cabo de manera rápida y precisa. Al menos el 90% de los pacientes con HPP presentan niveles elevados de PTH intacta en su suero cuando se evalúan mediante esas pruebas.

- **1.3.1.4 Vitamina D (Vit. D):**

La Vit. D es sintetizada a partir del colesterol, un proceso que requiere la exposición a rayos ultravioleta, por lo que se lleva a cabo en la piel. Posteriormente, la Vit. D se almacena en el hígado y en el tejido adiposo durante varios meses. Su vida media en circulación es de aproximadamente 2 semanas, aunque la de sus metabolitos es aún menor. Una vez en el

hígado, la Vit. D sufre una hidroxilación, y posteriormente, al llegar al riñón, experimenta una segunda hidroxilación, que puede generar distintos metabolitos con diferentes funciones. Otra manera de obtener la Vit. D es a través de la dieta.

La función principal de la Vit. D es la de aumentar la absorción del Ca en los riñones y huesos, mientras que en el intestino aumenta la absorción de Ca y P.

- 1.3.1.5 Calcitonina:

La calcitonina es una hormona peptídica, sintetizada y secretada principalmente por las células parafoliculares (células C) de la glándula tiroides, aunque también puede ser secretada por el timo, la hipófisis y la médula suprarrenal. Su secreción está regulada por los niveles plasmáticos de Ca, aumentando en respuesta a la hipercalcemia, y se suprime en condiciones de hipocalcemia, favoreciendo la acción de la PTH.

El papel principal de la calcitonina es la homeostasis del Ca y del metabolismo óseo, contrarrestando la acción de la PTH y de los metabolitos activos de la Vit. D(81).

1.3.2 Fisiología del metabolismo mineral y Fisiopatología del HPT

La PTH, la Vit. D y la calcitonina determinan el equilibrio mineral actuando a nivel renal, óseo e intestinal regulando el Ca y el P. Las glándulas paratiroides detectan la disminución del Ca plasmático y, en respuesta, liberan PTH, lo que incrementa el recambio esquelético mediante osteólisis. Si la hipocalcemia persiste, la secreción de PTH continúa aumentando, lo que potencia la reabsorción renal y la absorción intestinal de Ca. Si esta situación se mantiene en el tiempo, el organismo recurre a la reabsorción de Ca desde la matriz mineral del esqueleto, activando los osteoclastos. Una vez que los niveles de Ca plasmático se normalizan, la secreción de PTH vuelve a su estado basal. Por el contrario, si el Ca plasmático aumenta, se libera calcitonina, cuya función es inhibir la osteólisis y favorecer la excreción urinaria de Ca. Si la hipercalcemia persiste, la calcitonina bloquea la reabsorción osteoclástica e inhibe tanto la secreción de PTH como la producción de metabolitos activos de la Vit. D.

Los niveles de PTH en suero indican el funcionamiento de las glándulas paratiroides. Cuando se produce un exceso de PTH, debido a los distintos tipos de HPT, se puede desarrollar una hipercalcemia secundaria, un incremento en la absorción intestinal de Ca, la reducción en su eliminación renal y el aumento de la liberación de Ca desde los huesos. El recambio óseo está elevado en todos los pacientes, y en muchos de ellos, la tasa de resorción ósea supera a la tasa de formación ósea.

La PTH también tiene un efecto sobre el metabolismo del P, al movilizarlo desde los huesos y reducir la reabsorción tubular de P, lo que da lugar a una hipofosfatemia. Esta disminución de los niveles de P favorece la hipercalcemia al estimular la producción de la forma más activa de la Vit. D (1,25(OH)₂D) y al incrementar la sensibilidad de los huesos a la PTH(82). A nivel del sistema esquelético, el aumento en la liberación de Ca provoca una disminución en la densidad ósea, a pesar de la actividad compensatoria incrementada de los osteoblastos. Como resultado, se pueden observar cambios de resorción subperióstica, la formación de quistes y, en algunos casos, fracturas (osteítis fibroquística)(83). Si al momento del diagnóstico, el HPT no está en una fase avanzada, los marcadores de remodelación ósea pueden presentar niveles variables elevados. Tanto la fosfatasa alcalina como la hidroxiprolinuria, que son indicadores de reabsorción ósea, suelen estar aumentadas. Asimismo, la elevación de la fosfatasa alcalina y la osteocalcina sérica refleja un incremento en la actividad osteoblástica.

El valor normal del producto entre las concentraciones de Ca y P es de 60 mEq/L. Sin embargo, cuando este valor excede los 70 mEq/L, se produce la formación de cristales de fosfato cálcico en los tejidos blandos. La acción de la PTH en el riñón sobre el P juega un papel crucial para prevenir el aumento de este producto de solubilidad. La formación de dichos cristales contribuye a acelerar el desarrollo de enfermedades ateroscleróticas(82). La eliminación de Ca y P a través del tracto urinario es responsable de la formación de cálculos renales compuestos por fosfato y oxalato de calcio. Además, el Ca puede generar depósitos que ocasionan nefrocalcinosis, la cual suele estar relacionada con infecciones.

La PTH también puede afectar el equilibrio ácido-base al aumentar la excreción urinaria de bicarbonato, lo que puede dar lugar a una acidosis metabólica hiperclorémica. Esto resulta

significativo, ya que en otras condiciones asociadas con hipercalcemia y niveles reducidos de PTH, suele presentarse una alcalosis metabólica.

1.4 Hiperparatiroidismo primario (HPP)

El HPP es un trastorno generalizado debido a la secreción excesiva y descontrolada de PTH por una o más glándulas paratiroides; se debe a una patología primaria de las mismas.

Como ya hemos mencionado anteriormente, el adenoma paratiroideo es la causa más común de HPP(29) y va a ser la principal patología de estudio de este trabajo.

1.4.1 Etiología del HPP

El HPP puede tener origen esporádico o hereditario.

La causa más común del HPP entre un 80-85% de los casos, es la presencia de un adenoma único en una glándula paratiroidea. En segundo lugar, con una frecuencia del 12-16%, está la hiperplasia de las glándulas paratiroides, la cual presenta dos variantes histológicas: hiperplasia de células principales e hiperplasia de células claras(32)(45)(84)(85). En un porcentaje menor de casos (2-5%), el HPP puede deberse a la presencia de adenomas múltiples o dobles(85)(86)(87); de manera aún más rara (0,5-2%), puede ser causado por un carcinoma paratiroideo(23)(85)(88).

En caso de origen esporádico del HPP, la lesión que se produce en las glándulas paratiroides generalmente es un adenoma. Es importante mencionar que los quistes paratiroides o adenomas quísticos son condiciones poco frecuentes que pueden originar el HPP. Sin embargo, su incidencia tiende a aumentar en la población de edad avanzada(89).

En el caso de origen hereditario y familiar del HPP, la patología se puede presentar de forma aislada o asociada a un síndrome MEN tipo I o MEN tipo IIa. En ambos casos, la herencia es de tipo autosómica dominante, y la causa más común es la hiperplasia de las glándulas paratiroides. El MEN tipo I o síndrome de Wermer: se caracteriza por la asociación del hiperparatiroidismo con tumores de hipófisis, tumores de las células de los islotes pancreáticos, hipersecreción gástrica (como en el síndrome de Zollinger-Ellison) y úlcera

péptica. Este MEN tipo I tiene una prevalencia estimada de aproximadamente 1 por cada 35000 habitantes, y el 90% de los pacientes desarrollan HPP, que suele manifestarse entre los 20 y los 40 años(90). El MEN tipo IIa o síndrome de Sipple: además del hiperparatiroidismo, está relacionado con la aparición de feocromocitomas y carcinoma medular de tiroides y presenta una prevalencia de cerca de 1 por cada 40.000 habitantes(91)(90)(92). Este tipo IIa a menudo, se detecta durante la realización de una cirugía tiroidea y la probabilidad de desarrollar HPP es de alrededor del 40%(93).

Más del 10% de los pacientes con HPP presentan una o más mutaciones genéticas en algunos de los 11 genes descritos hasta la fecha; las alteraciones hereditarias más frecuentes son las que afectan a los genes RET (Síndrome MEN tipo IIa), CARS (HPT neonatal grave y HPT moderado autosómica dominante), MEN1 (síndrome MEN tipo I) y CD73 (síndrome del HPT-tumor mandibular). El HPT aislado familiar también puede estar causado por los mismos genes(94).

1.4.2 Epidemiología del HPP

Desde el punto de vista de la salud pública, se reconoce cada vez más que el HPP no es una enfermedad tan poco común como se pensaba en el pasado. Por el contrario, su frecuencia es mayor de lo que se estimaba según los registros históricos. La incidencia y prevalencia notificadas de HPP en Estados Unidos y en Europa aumentaron con la llegada de paneles químicos automatizados que miden rutinariamente la concentración sérica del Ca(95)(96)(97). El HPP es frecuentemente diagnosticado de manera accidental, ya sea a través de cribados diagnósticos o mediante análisis de rutina que incluyen la medición del Ca sérico. Posteriormente, las evaluaciones clínicas complementarias han permitido identificar un mayor número de casos ocultos, lo que ha contribuido al aumento de la incidencia y prevalencia de la enfermedad en las últimas décadas. Actualmente, se reconoce que la forma asintomática es la presentación más común del HPP(98).

Las referencias sobre la incidencia, prevalencia y distribución del HPP presentan datos variables y en constante cambio, tanto a lo largo del tiempo como a nivel geográfico donde se han realizado estudios. La mayoría de estas investigaciones se han llevado a cabo en entornos clínicos y hospitalarios, lo que dificulta la extrapolación de los resultados a nivel

poblacional. Con frecuencia, los estudios concluyen que, determinar la verdadera frecuencia y distribución del HPP es un desafío, así como identificar los factores que influyen en su epidemiología(99)(100).

Si tomamos en consideración el estudio realizado en el 1980 por parte de Heath y col.(59), analizando los datos del HPP en residentes de Rochester, Minnesota, del 1 de enero de 1965 al 31 de junio de 1974, la incidencia media anual fue de 7,8 +/- 1,2 (D.S.) casos por 100.000 habitantes-año. Sin embargo, tras la introducción de la medición rutinaria del Ca sérico, la incidencia media anual aumentó a 51,1 +/- 9,6 casos por 100.000 habitantes-año. Entre las personas de 39 años o menos, incluso después de la disponibilidad de la medición rutinaria del Ca sérico, la incidencia anual de HPP se mantuvo por debajo de los 10 casos por 100.000 habitantes-año. Sin embargo, en las personas de 40 años o más la incidencia anual aumentó bruscamente, alcanzando 188 casos por 100.000 habitantes-año entre las mujeres de 60 años o más y 92 casos por 100.000 habitantes-año entre los hombres de 60 años o más. En los últimos 1,5 años del estudio, la incidencia media anual ajustada por edad de HPP fue de 27,7 +/- 5,8 por 100.000 habitantes-año(59). Las estimaciones más recientes sobre la prevalencia del HPP en Estados Unidos de 2010 sugieren una tasa de prevalencia global ajustada por edad de 233 por 100.000 habitantes-año en mujeres y 85 por 100.000 habitantes-año en hombres, con la prevalencia global más alta en mujeres de entre 70 y 79 años, con tasas de 1,409 y 1,110 por 100.000 habitantes-año respectivamente. Tiene la misma incidencia en hombres y mujeres menores de 45 años, pero es mucho más frecuente en las mujeres a partir de los 45 años(96).

La incidencia del HPP ha aumentado mucho en los diferentes países europeos. En el estudio de Darbá y col. en España(97), se obtuvieron registros de pacientes con trastornos paratiroideos (n = 12.903, 2003-2017); las mujeres fueron el 74,7% y los ingresos debidos a HPP fueron el 90,23%. La incidencia de HPP no especificado aumentó de forma constante hasta 40,3 por 100.000 mujeres-año y 13,7 por 100.000 hombres-año(97). Un análisis retrospectivo italiano (2006-2011) de 46.275 hospitalizaciones por episodios de HPP identificó un predominio femenino del 69% de los pacientes con HPP(81).

El HPP se manifiesta con más sintomatología en Asia y Latinoamérica que en Europa y Norteamérica(101).

Aún no se han identificado con certeza los factores determinantes en el desarrollo del HPP. Sin embargo, se han señalado diversos factores de riesgo que podrían estar involucrados, entre ellos:

La regulación hormonal del Ca, donde ciertos mecanismos podrían desempeñar un papel en la enfermedad; la deficiencia hormonal estrogénica, que podría influir en la aparición del HPP, antecedentes familiares y predisposición genética; los factores étnicos y raciales, así como el índice de masa ósea alcanzado en la edad adulta; la Vit. D y su metabolismo, cuyo papel en la homeostasis del Ca podría influir en el desarrollo del HPP; el estilo de vida y hábitos, incluyendo el consumo de tabaco y alcohol, la actividad física y la alimentación (57). Pero también antecedentes de irradiación en la región del cuello y del tórax en la infancia(59); y la terapia con yodo radiactivo(102).

1.4.3 Manifestaciones clínicas del HPP

Al no tratarse del argumento principal de este trabajo y al ser un tema muy extendido del HPP, escribiremos solo unos conceptos generales al respecto.

Las características clínicas asociadas al HPP han cambiado en los últimos años, esto es debido sobre todo a la determinación del Ca en los controles rutinarios poblacionales.

La proporción relativa de pacientes con enfermedades óseas, osteítis fibrosa quística, nefrolitiasis y crisis hipercalcémica ha disminuido continuamente en las series clínicas debido al aumento del número de pacientes con síntomas inespecíficos o no aparentes: malestar, fatiga, otros síntomas psiquiátricos, trastornos del sueño, pérdida de peso, dolores abdominales, estreñimiento, dolores musculoesqueléticos vagos en extremidades y debilidad muscular(29). En la actualidad, la osteítis fibrosa se presenta en aproximadamente el 1% de los pacientes y sólo entre el 10% y el 20% de los pacientes tienen cálculos renales(61)(103).

Hoy en día es importante el concepto de HPP asintomático que se utiliza habitualmente para describir casos en los que el trastorno se identifica de manera incidental, ya sea durante exámenes médicos de rutina, estudios poblacionales o evaluaciones de salud preventivas. En estos pacientes, la alteración más frecuente es la detección de niveles elevados de Ca sérico en un análisis bioquímico habitual. Muchos pacientes que parecen

asintomáticos pueden presentar fatiga muscular, estreñimiento, dolor óseo y articular, así como hallazgos clínicos no evidentes, como la presencia de cálculos renales asintomáticos y una reducción de la densidad mineral ósea. En la mayoría de los casos estas manifestaciones son tan leves y frecuentes en la población general que resulta difícil establecer una relación causal directa con el HPP.

1.4.4 Diagnóstico analítico del HPP

El diagnóstico del HPP se establece mediante los estudios de laboratorio; se basa principalmente en la medición simultánea de las concentraciones de Ca y PTH en suero, así como en la valoración de los distintos efectos biológicos que esta hormona ejerce sobre sus órganos diana. Casi todos los pacientes con HPP presentan o han presentado, en algún momento de la evolución de su enfermedad, niveles elevados de Ca total o ionizado en suero.

En pacientes con HPP, los niveles de PTH intacta, determinados mediante IRMA o análisis inmunoquimioluminométricos, se encuentran levemente elevados o inapropiadamente altos en relación con las concentraciones de Ca sérico medidas de forma simultánea. El uso de los ensayos actuales evita cualquier reactividad cruzada entre la PTH y la proteína relacionada con la PTH, lo que hace la distinción entre el HPP y la hipercalcemia maligna mediada por proteínas relacionadas con la PTH cierta. Los pacientes con HPP casi siempre tienen suprimida la proteína relacionada con la PTH(29)

Los pacientes que presentan niveles de Ca sérico dentro del rango normal, medio y bajo, junto con concentraciones elevadas de PTH intacta, deben ser evaluados para descartar condiciones subyacentes.

Es importante verificar que no exista una ingesta insuficiente de Ca o de Vit. D, alteraciones en la absorción de estos nutrientes, dificultades en la conversión de 25-hidroxivitamina D a su forma biológicamente activa, la 1,25-dihidroxivitamina D, o la presencia de hipercalciuria significativa. Estas situaciones podrían justificar el aumento de los niveles de PTH pese a un Ca sérico normal(29). El HPP normocalcémico aún no es bien conocido, los

enfermos presentan niveles normales de Ca sérico ionizado o total, pero mantienen elevada la PTH sin causa conocida(85).

Para un diagnóstico correcto del HPP es importante también la medición del P cuyas concentraciones séricas oscilarán entre el límite inferior de la normalidad y niveles ligeramente reducidos debido al efecto fosfatúrico del aumento de la PTH.

Los pacientes con niveles de Ca y P séricos elevado o normal al mismo tiempo deben ser investigados para detectar hiperabsorción intestinales o hipervitaminosis D(29).

El diagnóstico preciso del HPP es esencial antes de realizar cualquier intervención quirúrgica de paratiroidectomía. Una valoración cuidadosa de los parámetros bioquímicos descritos, con especial atención a los niveles séricos de Ca total, P y los niveles de PTH intacta es esencial para hacer el diagnóstico correcto.

También es importante determinar el nivel de Ca urinario total en 24 horas para eliminar la posibilidad de hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) del diagnóstico diferencial(29).

1.4.5 Diagnóstico por imagen del HPP

Una vez confirmado el diagnóstico de HPP, se recurre a técnicas de imagen para la localización preoperatoria e intraoperatoria de la glándula o glándulas paratiroides afectadas.

1.4.5.1 Métodos de localización preoperatorios

Las herramientas diagnósticas preoperatorias, permiten planificar de manera más precisa la intervención quirúrgica, facilitando la identificación de las glándulas patológicas y optimizando los resultados del tratamiento. Existe controversia respecto al papel que desempeñan los distintos estudios preoperatorios de localización paratiroidea, y esto se complica más debido a la necesidad de abordar el índice coste-beneficio de la prueba a utilizar.

En el año 2003, se realizó una encuesta en la Sociedad Internacional de Cirujanos Endocrinos y se evidenció que el 59% de ellos ya utilizaba CMI para lo cual era necesario

haber localizado el adenoma con anterioridad(104).

En el Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia, hasta finales del 2023 se han usado como pruebas de localización preoperatorias, la ECO de alta resolución asociada a la gammagrafía con 99mTc-MIBI. A partir del 2024 se ha implementado el uso de la gammagrafía con 99mTc-MIBI asociada a la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) con 99mTc-MIBI y en casos muy dudosos la utilización del 18F-colina PET/TC.

1.4.5.1.1 Ecografía (ECO) de alta resolución

La ECO cervical de alta resolución, junto con la gammagrafía, representan los pilares en los que se basa la localización prequirúrgica de las glándulas paratiroides. Es una técnica diagnóstica exenta de radiaciones, barata, no invasiva, sencilla de realizar, fácilmente disponible, no necesita del uso de radiofármacos, es bien tolerada por el paciente y permite la realización guiada de una punción-aspiración con aguja fina (PAAF). Es útil para la correlación morfológica de los hallazgos funcionales y también para la evaluación de posible patología nodular tiroidea concomitante. Los inconvenientes de esta técnica diagnóstica son que depende del material utilizado y del operador; no es útil para localizar las glándulas ectópicas con localización a nivel de las regiones retroesofágica, retrotraqueal, retroesternal o en las regiones profundas del área cervicotorácica y en la identificación de glándulas hiperplásicas ya que estas suelen ser de pequeño tamaño, lo que dificulta su detección. Incluso la ECO de alta resolución tiene limitaciones y no puede visualizar glándulas con un diámetro inferior a 5 mm. Respecto a los adenomas paratiroides intratiroides, estos se localizan más eficazmente con ultrasonografía que con otras técnicas, aunque pueden confundirse con lesiones quísticas tiroideas(105).

Un adenoma paratiroideo suele presentarse como una masa de baja ecogenicidad, ubicada detrás o por debajo de la glándula tiroides en su posición extracapsular. Las lesiones situadas detrás de la tiroides suelen tener una forma ovalada o aplanada, mientras que aquellas localizadas por debajo tienden a ser más esféricas. En el diagnóstico diferencial, es fundamental considerar los nódulos tiroideos y los ganglios linfáticos. Entre sus características distintivas, los ganglios linfáticos suelen presentar un hilio delgado por

donde fluye la sangre, mientras que las paratiroides anormales suelen mostrar múltiples puntos de irrigación, generalmente de mayor calibre (imagen 6).

La tasa global de falsos positivos (FP) es aproximadamente del 15% al 20%(105)(106).

De Feo y col. en su estudio, hablan de una mayor sensibilidad (S) de la combinación de gammagrafía y ECO (96%) en comparación con el uso de gammagrafía (71%) o ECO (67%) solas en el subgrupo prospectivo de su estudio(107). Si la imagen sospechosa de paratiroides anormal coincide en localización con la gammagrafía, la especificidad (E) de ambas pruebas aumenta y se ha descrito que la S de ambas pruebas juntas es de 89%(108).

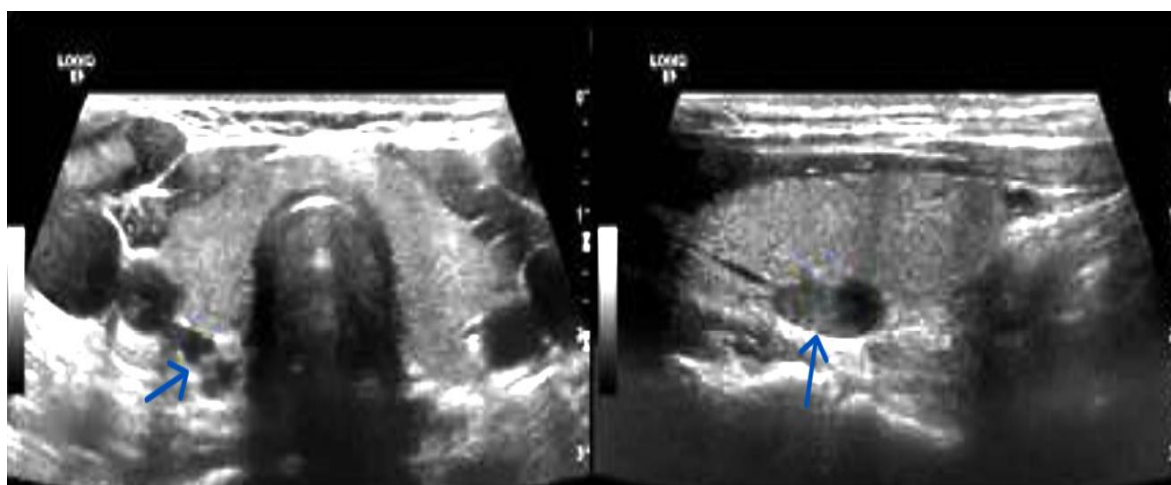


Imagen 6: ECO con imagen transversal y longitudinal de un adenoma paratiroideo derecho. Se visualiza un nódulo hipoeicoico medial a la arteria carótida derecha y posterior a la glándula tiroidea derecha y compatible con adenoma de glándula paratiroides

1.4.5.1.2 Gammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI

La gammagrafía de paratiroides constituye el otro pilar esencial para la localización del adenoma paratiroideo, siendo clave para la planificación de procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos.

El ^{99m}Tc -MIBI es un isótopo que inicialmente se utilizó como alternativa al ^{201}Tl Talio-cloruro (^{201}Tl) en la evaluación de la cardiopatía isquémica. Tiene la característica de fijarse a las mitocondrias de las células oxífilas de las glándulas paratiroides.

Fue en el año 1989 en el que A. J. Coakley y col. publicó por primera vez el uso de este radiofármaco para el estudio de las glándulas paratiroides(109). Sin embargo, no fue hasta 1992 cuando R. Taillefer y col.(110) desarrollaron la técnica de doble fase, que es la que se

aplica en la actualidad. En este método, se inyecta al paciente por vía intravenosa 20-25 mCi de ^{99m}Tc -MIBI. Las imágenes posteriores se obtienen de forma temprana a los 10 ó 20 minutos y luego otras tardías entre 2 y 3 horas después de la inyección (imagen 7). La técnica se basa en la diferencia en la velocidad de “lavado” del ^{99m}Tc -MIBI entre la glándula tiroides y las lesiones paratiroides, siendo más rápido en la tiroides que en las glándulas paratiroides afectadas.

La fase tardía suele ser preferible para detectar adenomas paratiroides, ya que la glándula tiroides y los nódulos tiroideos aclaran la captación de sestamibi más rápidamente que las neoplasias paratiroides. En determinadas circunstancias, pueden obtenerse imágenes oblicuas o laterales para añadir una tercera dimensión al estudio. Las ventajas de la técnica incluyen la capacidad de utilizar este método de imagen sin inmovilización del paciente entre las imágenes(29).

La S reportada para los adenomas solitarios es del 100% con una E de aproximadamente el 90%(111)(112). Los resultados falsos negativos (FN) pueden deberse a un tamaño pequeño del adenoma paratiroideo o enfermedad tiroidea multinodular o a una dosis subóptima de ^{99m}Tc -MIBI. Se han localizado glándulas paratiroides intratiroides, mediastínicas y cervicales profundas con el ^{99m}Tc -MIBI y su eficacia parece ser independiente de la localización. Esta técnica ha demostrado la presencia de enfermedad de múltiples glándulas en forma de adenomas paratiroides dobles(38). Los falsos positivos (FP) se deben sobre todo a la presencia de nódulos tiroideos benignos por eso es conveniente su detección antes de realizar la gammagrafía(104).

El ^{99m}Tc -MIBI también puede emplearse en combinación con yodo-123 en una gammagrafía de sustracción, lo que mejora la precisión en la localización de las glándulas paratiroides afectadas. Además, puede utilizarse junto con la técnica de SPECT, que permite obtener imágenes tridimensionales, aumentando la S y E en la detección de adenomas paratiroides y otras lesiones.

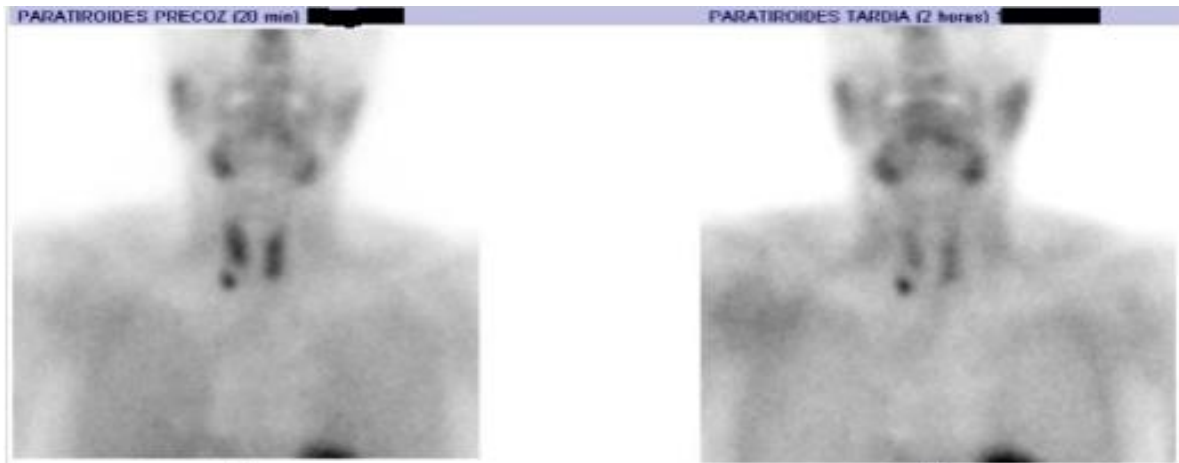


Imagen 7: Gammagrafía con 99mTc-MIBI en fase precoz y tardía donde se visualiza un adenoma de glándula paratiroides inferior derecha

1.4.5.1.3 SPECT o tomografía computarizada de emisión monofotónica

La fusión TC (tomografía computarizada)-MIBI es una modalidad de imagen combinada que integra información anatómica y funcional en una sola imagen. Esta técnica permite una localización precisa del tejido paratiroideo hiperactivo al superponer imágenes obtenidas mediante gammagrafía con 99mTc-MIBI y TC, facilitando así una mejor planificación quirúrgica y diagnóstico. Las imágenes se generan a partir de la obtención de una TC con contraste del cuello y el mediastino, junto con una gammagrafía estándar con 99mTc-MIBI, que incluye imágenes planares y SPECT (técnica de tomografía que utiliza rayos gamma producidos por isótopos radioactivos tales como el 99mTc). Posteriormente, la imagen SPECT tardía obtenida a las 2-3 horas, se fusiona con la TC mediante un software especializado, que emplea una matriz de coordenadas para lograr una alineación automatizada y precisa, mejorando así la localización del tejido paratiroideo. Actualmente en muchos centros se utiliza la combinación de imágenes con gammagrafía con 99mTc-MIBI y SPECT con 99mTc-MIBI (Imagen 8).

Esta técnica permite la localización anatómica de adenomas ectópicos en la vaina carotídea, y puede localizar lesiones mediastínicas en el compartimento anterior o posterior, lo que permite planificar la vía de abordaje más adecuada.(113).



Imagen 8: SPECT/TC con ^{99m}Tc -MIBI en fase precoz y tardía donde se localiza un adenoma de paratiroides inferior izquierdo

1.4.5.1.4 Tomografía computarizada (TC) y TC de 4 dimensiones (TC-4D)

La TC es otro de los métodos de localización anatómica de las glándulas paratiroides. Puede ser útil para localizar glándulas paratiroides ectópicas (retrotraqueal, retroesofágica y mediastínicas), pero es menos eficiente para los adenomas paratiroides que residen en una localización anatómica normal(29).

Actualmente es una técnica en desuso para la localización de adenoma de paratiroides debido a que los resultados FP suelen ser más frecuentes que con otras técnicas pudiendo llegar al 50%, lo que hace que esta técnica no sea útil en la mayoría de las situaciones clínicas(114). En caso de cirugía cervicales previas, los clips metálicos distorsionan la imagen de la TC, además, los ganglios linfáticos peritiroideos y la vascularización ectópica

pueden dificultar la identificación del adenoma(115). El TC es más sensible cuando se combina con la SPECT o con el PET.

En la actualidad se está aplicando el CT-4D que permite combinar datos funcionales y anatómicos y obtiene imágenes en 4 fases (precontraste, postcontraste inmediato, postcontraste temprano, postcontraste tardío) que permiten visualizar el realce temprano y el lavado temprano característico de los adenomas paratiroides y así diferenciarlos del tejido tiroideo normal y los ganglios linfáticos. Es una técnica radiólogo-dependiente y la experiencia de este juega un rol fundamental.

Kutler y col. han descrito una S del 94% del TC-4D en la lateralización de la glándula paratiroides anormal cuando se combina con la ECO y una S del 82% para la localización en el cuadrante correcto(116). En otra serie, en la que se estudiaron 148 glándulas paratiroides anormales, el TC-4D localizó la glándula anormal en el lado correcto en el 94% de los casos y en el cuadrante correcto en el 87% de los casos(117).

1.4.5.1.5 Resonancia magnética nuclear (RMN)

La RMN representa otro método de localización anatómica de las glándulas paratiroides. Una glándula paratiroides anormal suele tener una intensidad de señal baja en T1 (similar a la del músculo o la tiroides) y una alta (mayor o igual que la grasa) en las imágenes en T2(118). La RMN se considera, en general, superior a la TC, ya que no requiere el uso de contraste yodado y no presenta interferencias causadas por los clips quirúrgicos que pueden quedar en el cuello después de una intervención previa; está indicada para la localización de adenomas ectópicos. Seelos y col. en un estudio sobre pacientes reintervenidos de HPP persistente, observaron que la RMN localizaba el 79% de las glándulas ectópicas y sólo el 59% de las glándulas agrandadas situadas en posición normal(119). La S de la RMN es superior a la de la TC y oscila entre el 50 y el 80%(114).

La RMN tiene una aplicación limitada en la localización preoperatoria; sin embargo, su alto costo y la variabilidad en sus resultados suelen restringir su uso generalizado en la evaluación inicial de una patología paratiroidea. Se recomienda su aplicación en pacientes con HPP persistente que requieren una segunda exploración.

1.4.5.1.6 Tomografía de emisión de positrones/TC con 18F-colina (18F-colina PET/TC)

La PET por sí sola no es una técnica convencional en la localización de las glándulas paratiroides; pero tiene una S del 91% si se asocia al TC(120). A partir del año 2014, se han empezado a publicar artículos sobre el uso del 18F-colina PET/TC que han evidenciado que se trata de una técnica de imagen de alto rendimiento para la localización preoperatoria de glándulas paratiroides anormales en el HPP. El mayor inconveniente es que es una técnica económicamente dispendiosa, por lo cual actualmente se usa, en algunos centros, en caso de incongruencias entre la ECO y la gammagrafía con 99mTc-MIBI.

Para la adquisición de imágenes, se administra a cada paciente 18F-colina (dosis aproximada de 3 MBq/kg). Veinte minutos después de la inyección, se realiza un TC del cuello y del mediastino superior, seguidas inmediatamente por imágenes de PET de la misma región, con un tiempo de 2 minutos por posición de la cama. A continuación, se lleva a cabo una segunda adquisición centrada en el cuello, con un tiempo de 4 minutos por posición de la cama. Durante esta fase, se administra un medio de contraste por vía intravenosa para el TC. Finalmente, los datos obtenidos por PET se procesan mediante reconstrucción con técnica de tiempo de vuelo (Imagen 9).

Un reciente metaanálisis de estudios comparativos directos entre la 18F-colina PET/TC y otras técnicas de imagen como la ECO, la gammagrafía con 99mTc-MIBI, la TC-4D o la RMN y el análisis histopatológico como patrón de referencia, demostró la superioridad de las prestaciones diagnósticas de la 18F-colina PET/TC(121).

En el estudio de Benjamin y col. del 2022 donde se analizaron los resultados de 215 pacientes, cuyo objetivo era el de determinar el rendimiento diagnóstico de la 18F-colina PET/TC en una amplia población de pacientes con HPP con resultados negativos o resultados de imagen negativos o no concluyentes, se evidencia que los análisis por lesión y por paciente de la 18F-colina PET/TC mostraron una S del 88,6% y del 86,8% respectivamente y un valor predictivo positivo (VPP) del 91,4% y del 88,6%, respectivamente. La E y el valor predictivo negativo (VPN) en el análisis por lesión fueron del 96,6% y el 95,4%, respectivamente(122).

Aunque en varios metaanálisis se apoya el uso de 18F-colina PET/TC como técnica de imagen de segunda línea en el estudio de las glándulas paratiroides, se justifica una mayor

investigación sobre su uso como técnica de imagen de primera línea, incluyendo análisis médico-económicos(121)(123).

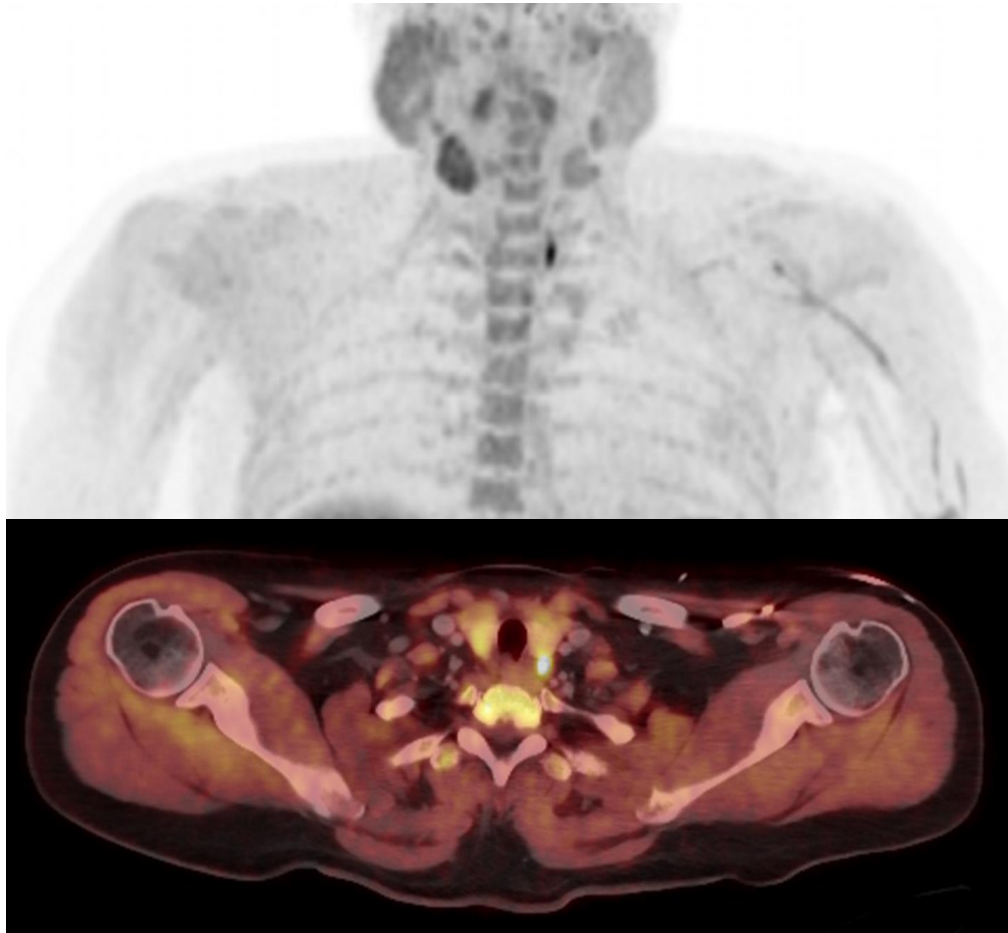


Imagen 9: Adenoma de glándula paratiroides inferior izquierdo en estudio con 18F-colina PET/TC

1.4.5.2 Métodos de localización intraoperatorios

Las pruebas que son de utilidad para la localización y confirmación de las glándulas paratiroides patológicas durante el acto quirúrgico son 3:

- La determinación de la PTHi es una prueba analítica que permite determinar el porcentaje de descenso de la PTH antes y después de la exéresis quirúrgica de la glándula paratiroides patológica.
- La cirugía radioguiada se realiza mediante la inyección de 99mTc-MIBI preoperatoriamente y la localización de la glándula patológica intraoperatoriamente.
- La ECO de alta resolución preoperatoria.

1.4.5.2.1 PTH intraoperatoria (PTHi)

La medición de la PTHi es una prueba analítica rápida para confirmar la extirpación completa de la glándula paratiroides hiperfuncionante durante el acto quirúrgico. Fue introducida en el 1988 por parte de S.R. Nussbaum(124) y fue mejorada en el 1993 por G.L. Irvin(125).

El nivel inicial de PTH se mide al inicio de la cirugía, antes de cualquier manipulación, a partir de una muestra de sangre extraída de una vena periférica o de una vena central cercana a la zona quirúrgica. Aunque la vida media de la PTH es de apenas 2 a 5 minutos, el segundo nivel de PTH se obtiene de 10 a 15 minutos después de la extirpación del adenoma porque durante este intervalo puede producirse un pico transitorio de PTH debido a la manipulación de la glándula paratiroides. Si los niveles séricos de PTH no disminuyen tras la extirpación, indica que aún queda tejido patológico presente. En este caso, es necesario continuar la exploración del resto de las glándulas paratiroides para identificar y extirpar cualquier tejido anómalo restante. Varios estudios han demostrado que una disminución de >50% del valor de PTH a los 10 minutos de la exéresis de la glándula paratiroides patológica se puede considerar como una exéresis completa(124)(126).

La determinación de la PTHi es una herramienta fundamental para confirmar la resección adecuada del tejido paratiroideo hiperfuncionante. Desde su introducción, se ha convertido en una parte esencial del tratamiento del HPP. De hecho, la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) recomienda su uso rutinario durante la cirugía para garantizar la efectividad del procedimiento. Contar con una técnica de diagnóstico bioquímico que permita detectar la disminución de los niveles circulantes de PTH tras la exéresis del tejido patológico es crucial para que el cirujano pueda evaluar si la resección ha sido completa y si se ha eliminado todo el tejido hiperfuncionante. Además, esta herramienta resulta especialmente útil en casos donde existe discordancia entre las técnicas de imagen prequirúrgicas, proporcionando un respaldo adicional al procedimiento quirúrgico y de tal manera limitar la resección solo de las glándulas hipersecretantes y permitir abordajes quirúrgicos unilaterales y mínimamente invasivos.

1.4.5.2.2 Cirugía radioguiada con minigammacámara (MGC)

Norman y col. han respaldado el uso de la identificación y extirpación de la glándula paratiroides radiodirigida como un método efectivo(127). Este procedimiento se lleva a cabo mediante la administración de un radiofármaco (sustancia compuesta por un radioisótopo emisor de radiación, el ^{99m}Tc , y un fármaco, el SESTAMIBI) el mismo día de la cirugía (aproximadamente 20 minutos antes de la cirugía) y a la emisión de radiación gamma por el mismo lo que permite localizar con mayor precisión el tejido paratiroideo hiperfuncionante y facilitar su resección. La emisión de la radiación del marcador es captada por un dispositivo que proporciona imágenes funcionales como puede ser la minigammacámara (MGC) que es la que se usa en el Hospital Universitario Doctor Peset (imagen 10).

Se trata de una gammacámara en miniatura; es portátil y permite la realización de la gammagrafía en el quirófano teniendo un tiempo de adquisición de imagen corto (a diferencia de la gammagrafía convencional que es de unas dos horas). El sistema cuenta con un colimador tipo pin-hole, que se coloca sobre el paciente para captar la radiación gamma. Este colimador está unido a un brazo articulado y un sistema informático encargado del procesamiento de las imágenes. Las imágenes obtenidas se visualizan en pantalla como resultado de la gammagrafía. Gracias a su movilidad, además de la proyección anteroposterior habitual, que proporciona información sobre la localización derecha, izquierda, superior o inferior en relación con el istmo tiroideo, también permite obtener imágenes en proyección lateral. Esta vista lateral aporta datos clave sobre la profundidad y la relación del adenoma con la cara posterior de la glándula tiroides y así permitir una mejor localización del tejido a extirpar.

Justo antes de iniciar la cirugía, para permitir una mejor identificación de la glándula paratiroides hiperfuncionante, se puede también suministrar azul de metileno que permite colorear la misma y una mejor visualización cuando se realiza CMI en un campo estrecho.

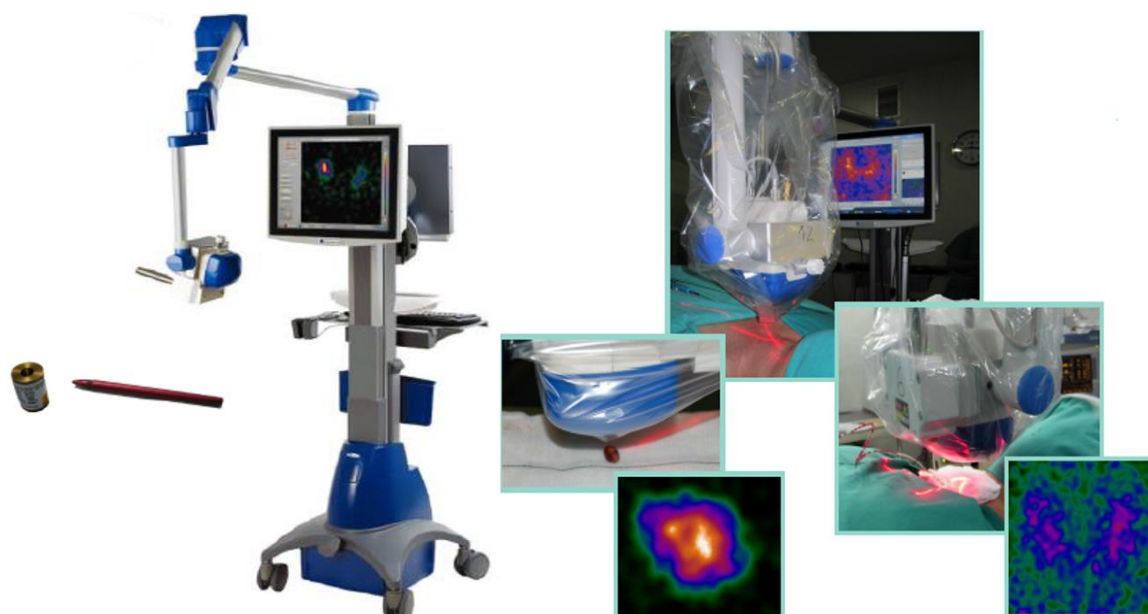


Imagen 10: Minigammacámara (MGC) y localización de un adenoma de glándula paratiroides

1.4.5.2.3 ECO de alta resolución intraoperatoria

Como se ha indicado anteriormente en las técnicas de localización pre-quirúrgica, es uno de los métodos de localización “anatómicos” fundamental para la localización de las paratiroides. Las paratiroides normales no se detectan ecográficamente por su pequeño tamaño y su localización adherida a la glándula tiroidea, mientras que las paratiroides patológicas tienen una ecogenicidad menor a la del tejido tiroideo y son nodulares con márgenes bien definidos. La ECO puede ser utilizada intraoperatoriamente para localizar el punto exacto de donde practicar la incisión de la CMI; sin embargo, es operador dependiente y no es tan precisa como los otros dos métodos de localización antes indicados. En el servicio de ORL del Hospital Universitario Doctor Peset desde finales de 2019, durante un tiempo se ha usado exclusivamente esta técnica a causa de un fallo técnico de la MGC intraoperatoria.

1.4.6 Tratamiento del HPP

El tratamiento de elección en la mayoría de los casos es la cirugía, que hoy por hoy constituye el único tratamiento curativo del HPP. También existe tratamiento

farmacológico que se utiliza en aquellos casos en los que la intervención quirúrgica no está indicada o no es posible.

En cuanto a las indicaciones de la cirugía, estas han ido cambiando de acuerdo con los nuevos conocimientos de la enfermedad y las nuevas tecnologías. Nos podemos encontrar frente a 2 situaciones posibles:

- Pacientes sintomáticos, en los que el tratamiento indicado es la cirugía salvo que exista contraindicación médica para la misma.
- Pacientes asintomáticos, en los que los criterios quirúrgicos han ido cambiando a lo largo de los años como se puede evidenciar en la última publicación del 2022 de J.P. Bilezikian y col.(129) (Tabla 1). Los criterios que se evidencian en esta tabla son los que se utilizan actualmente en el Hospital Universitario Doctor Peset.

Guidelines for Surgery in Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Comparison of Current Recommendations with Previous Ones

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

*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. 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 1: Guía de recomendación e indicación quirúrgica para paciente con HPP asintomáticos. J.P. Bilezikian y col. 2022 (129)

En el 85%-90% de los pacientes, el HPP se produce como resultado de un adenoma único. La exploración y extirpación del adenoma es curativa en más del 95% de los pacientes, y el beneficio a largo plazo y el potencial de curación son elevados. La hiperplasia primaria se produce en aproximadamente el 10% al 12% de los pacientes con HPP. La cirugía en estos pacientes implica paratiroidectomía subtotal, y la cantidad de tejido restante determina el beneficio a largo plazo de la cirugía. Dado que de la cantidad variable de tejido paratiroideo que queda en el cuello y el potencial de actividad variable, la perspectiva de curación es menos fiable que para los pacientes con adenoma(29).

El tratamiento farmacológico está indicado para los pacientes con HPP que no se pueden beneficiar de un tratamiento quirúrgico. Estas terapias farmacológicas pueden considerarse en pacientes con osteoporosis o densidad mineral ósea (DMO) baja con disminución progresiva de la DMO o en aquellos que cumplen los criterios quirúrgicos para las intervenciones, pero que no pueden llevarse a cabo debido a comorbilidades que impiden la paratiroidectomía; los que rechazan la cirugía o en los que fracasa la cirugía o que presenta un riesgo quirúrgico elevado. Puede también ser una opción para aquellos con HPP familiar e hipercalcemia persistente o recurrente después de paratiroidectomía(130). También para pacientes con carcinoma paratiroideo no resecable e hipercalcemia no controlada(29).

Independientemente de si se trata con terapia médica o con cirugía, cualquier paciente con HPP, debe respetar unas medidas generales y un cambio en su estilo de vida. Es necesaria una correcta actividad física para minimizar la reabsorción ósea, una ingesta adecuada de líquidos (1,5L/día), deben evitarse los diuréticos tiazídicos, ya que aumentan directamente la reabsorción urinaria de calcio en el túbulo renal distal(130), una ingesta adecuada de Ca que en adultos corresponde a 1000-1200mg/día(129). El Consenso del Cuarto Taller Internacional sobre el tratamiento del HPP asintomático recomienda una repleción prudente de Vit. D con dosis suplementarias de colecalciferol que oscilen entre 600 y 1000 UI diarias, con un control estrecho del suero y la excreción urinaria de Ca, con el objetivo de alcanzar niveles de Vit. D superiores a 50-75 nmol/L(131).

1.4.6.1 Tratamiento quirúrgico

El enfoque quirúrgico para el adenoma de paratiroides ha evolucionado significativamente a lo largo del tiempo. Inicialmente, se realizaba una exploración bilateral sistemática, posteriormente se adoptó la exploración unilateral, y en los últimos años ha ganado protagonismo la CMI. Con respecto a la cirugía de la hiperplasia de paratiroides, se sigue realizando siempre exclusivamente la cirugía abierta (CA) bilateral convencional.

Actualmente, todas estas técnicas siguen siendo utilizadas y no se han reemplazado entre sí, sino que se han incorporado como opciones complementarias dentro del proceso de toma de decisiones quirúrgicas. Por ello, el cirujano especializado en paratiroides debe conocer y dominar cada una de ellas para elegir la estrategia más adecuada en función del caso clínico.

1.4.6.1.1 Cirugía abierta (CA)

La CA de las glándulas paratiroides, también conocida como paratiroidectomía convencional, es el procedimiento quirúrgico tradicional para el tratamiento del HPP. Tradicionalmente se realizaba la exploración cervical bilateral para identificar las cuatro glándulas paratiroides y la exéresis de las que estaban aumentadas de tamaño.

Actualmente en los casos de adenomas solitarios, que corresponden a la mayoría de los casos de HPP, se suele realizar un abordaje unilateral del cuello guiado por técnicas de localización preoperatorias con exéresis del adenoma y se procede a una exploración contralateral solo en los casos de que, tras la exéresis del adenoma, la PTHi no ha descendido más de un 50%. La exploración unilateral reduce el tiempo quirúrgico, la morbilidad, la mortalidad, proporciona el mismo resultado que una CA bilateral convencional(132)(133)(134).

Aunque la CMI ha ganado popularidad, la CA sigue siendo el abordaje de elección en casos complejos y en situaciones donde se requiere la exploración completa de todas las glándulas paratiroides. Se sigue utilizando la CA en caso de HPP con localización incierta en estudios preoperatorios, sospecha de hiperplasia paratiroidea con compromiso de múltiples glándulas, en casos de adenomas ectópicos, que pueden ubicarse en el

mediastino, el timo o en localizaciones atípicas dentro del cuello, en cirugía de reintervención en pacientes con recidiva de la enfermedad o fallo en la cirugía previa.

En los casos de hiperplasia, la técnica de CA más empleada es la paratiroidectomía total con autoimplante. A través de una incisión cervical en la línea media, de aproximadamente 4 a 6 cm de longitud se procede a la disección de los tejidos cervicales hasta identificar y evaluar las cuatro glándulas paratiroides. Tras su identificación, se extirpan las 4 glándulas, y se reimplantan unos 10-15 fragmentos de unos 2mm aproximadamente cada uno de la glándula paratiroides con aspecto más sano en músculo, generalmente el esternocleidomastoideo (ECM)(135). Si durante la búsqueda de las 4 glándulas, no se consigue localizar alguna de ellas, se tiene que seguir explorando el espacio retroesofágico, retrofaríngeo, retrotraqueal, la lengüeta tímica, la vaina carotídea y el mediastino superior; en el caso de que se sigue sin localizar alguna de las glándulas, se puede realizar una hemitiroidectomía o una timectomía para descartar que no se encuentren englobadas.

1.4.6.1.2 Cirugía mínimamente invasiva (CMI)

A partir de los años 2000, la paratiroidectomía mínimamente invasiva se ha ido imponiendo como el tratamiento estándar en pacientes con adenoma único localizado. Cuando hablamos de CMI nos referimos a “intervenciones realizadas con una mínima incisión y una mínima disección”(136).

Para poder realizar una CMI de un adenoma de paratiroides, es necesario haber localizado con exactitud el adenoma de paratiroides antes de la cirugía, mediante las pruebas de localización prequirúrgicas.

Actualmente existen 3 técnicas de CMI:

- Paratiroidectomía mínimamente invasiva endoscópica: con el desarrollo de la tecnología endoscópica asistida por vídeo, diversos investigadores han explorado la viabilidad de realizar una paratiroidectomía endoscópica para el tratamiento de los adenomas únicos de paratiroides. El pionero de esta técnica fue P. Miccoli que el 2000 publicó su primer artículo sobre esta técnica(137). La CMI endoscópica se puede realizar mediante la insuflación de CO2 en el cuello para crear un espacio de trabajo, (esta técnica actualmente está en desuso por los problemas que conlleva la insuflación

de CO₂ en el cuello); o sin insuflación de gas a nivel cervical realizando una incisión de unos 1,5cm aprox. en línea media cervical unos 2cm por encima de la escotadura esternal, a través de la incisión se introduce un endoscopio de 3,5mm y 30º y el instrumental quirúrgico para realizar la exéresis del adenoma(138); tras su exéresis se requiere medir la PTHi.

La cirugía endoscópica permite obtener una imagen quirúrgica aumentada en video y favorece la identificación de las estructuras anatómicas; permite un buen resultado estético, menor dolor postoperatorio, pero su curva de aprendizaje es larga(139)

- CMI abierta: Esta técnica permite, sin la ayuda de un endoscopio, realizar la disección cervical y la búsqueda y localización del adenoma de paratiroides mediante una mínima incisión cervical de unos 1,5-2cm aprox. No requiere material específico y por lo tanto, para cirujanos experimentados en cirugía de paratiroides, la curva de aprendizaje es muy rápida(140). La CMI abierta puede realizarse guiada por las pruebas preoperatorias, con ECO de alta resolución intraoperatoria o radioguiada, bien con sonda gamma o con MGC, siendo esta última la técnica analizada en esta tesis, por lo que será explicada con detalle en el apartado de material y métodos. La CMI radioguiada con MGC fue descrita por primera vez en el 1997 por Norman y col.(141), esta técnica se basa en la capacidad del adenoma paratiroideo para captar el 99mTc-MIBI y en la utilización de la MGC para su localización intraoperatoria en el cuello con alta precisión permitiendo de tal manera realizar una CMI.
- Cirugía robótica: La cirugía robótica de las glándulas paratiroides fue descrita por primera vez en el 2011 por Tolley y col.(142). Se realiza mediante un sistema robótico como el Da Vinci® Surgical System que permite un abordaje remoto (por ejemplo, transaxilar o retroauricular o transoral), eliminando cicatrices visibles en el cuello que podría tener efectos perjudiciales en la psique del individuo a menudo asociados con el estigma social(143).

1.4.6.1.3 Complicaciones quirúrgicas y postquirúrgicas

Las complicaciones debidas a la cirugía de paratiroides, ya sea con abordaje tradicional o mediante técnicas mínimamente invasivas pueden ser más o menos graves.

Podemos tener complicaciones sobre la herida quirúrgica como la aparición de infección, seroma o queloides; complicaciones hemorrágicas; lesiones esofágicas o traqueales (más frecuentes en caso de CA); lesiones neurológicas como lesión del nervio laríngeo superior o del NRL. Se pueden producir también complicaciones endocrinas y metabólicas como una hipocalcemia debido a hipoparatiroidismo postquirúrgico generalmente transitorio pero que puede ser permanente; síndrome del hueso hambriento debido a que el tejido óseo que estaba desmineralizado por el HPT, tras la cirugía, comienza a captar Ca muy rápidamente provocando una hipocalcemia severa; paratiomatosis; HPT persistente; hipoparatiroidismo.

1.4.6.2 Tratamiento Farmacológico

El tratamiento farmacológico del HPP se usa cuando no está indicada la cirugía o ésta no se puede realizar.

Teniendo en cuenta la última actualización de Bilezikian y col. del 2022(129), se utilizan como tratamiento médico:

- Fármacos controladores de masa ósea como los estrógenos, bifosfonatos y el Raloxifeno cuya función es la de inhibir la reabsorción ósea e incrementar la producción de masa ósea.
- Calciomiméticos como el Cinacalcet que se ha demostrado efectivo para normalizar el Ca sérico y en reducir su excreción urinaria sin aumentar la densidad mineral ósea(144).
- Denosumab que es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano cuya función es la de inhibir de la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, lo que provoca a su vez una disminución de la resorción ósea en el hueso cortical y trabecular.

2. JUSTIFICACIÓN

La presente tesis doctoral contribuye al avance del conocimiento teórico y práctico sobre las enfermedades relacionadas con las glándulas paratiroides, centrándose específicamente en el HPP, su diagnóstico y tratamiento.

Este estudio surge con el propósito de dar continuidad a una línea de investigación iniciada en el 2002 por la Dra. María José Ferrer Ramírez en el Servicio de ORL del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia, quien presentó su tesis doctoral titulada “Evaluación crítica de los aspectos clínicos y terapéuticos del hiperparatiroidismo primario”(145) y después continuada por el Dr. Carlos Francisco Pérez-Bermudes Megía quien presentó en el 2017 su tesis doctoral “Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados”(146). Además, busca profundizar y analizar los resultados obtenidos desde 2009 con la aplicación de la CMI radioguiada con MGC incorporada en el Hospital Universitario Doctor Peset, y compararlos con los reportados en la literatura científica.

Con este estudio, se pretende evaluar y analizar las técnicas analíticas y de diagnóstico por imagen prequirúrgicas para la identificación de adenomas de paratiroides, empleando métodos estadísticos y fórmulas matemáticas. El objetivo de este trabajo es determinar su rentabilidad y validez diagnóstica, así como evaluar si las pruebas analíticas pueden actuar como predictores de la enfermedad. Con esta información, se busca establecer un protocolo prequirúrgico para pacientes que serán intervenidos de HPP mediante CMI radioguiada con MGC por adenoma de paratiroides.

3. HIPÓTESIS

El sexo, la edad y determinados valores analíticos son predictores de los adenomas de las glándulas paratiroides, y pueden ser útiles cuando las pruebas de imagen preoperatorias convencionales no los identifican.

4. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

- Valorar el carácter predictivo de los parámetros analíticos, la edad, y el sexo en los pacientes con HPP y anatomía patológica positiva para adenoma o hiperplasia de paratiroides y construir un modelo predictivo de la presencia de adenoma de paratiroides para aplicarlo a la práctica clínica realizando un nuevo algoritmo diagnóstico-terapéutico para los pacientes con HPP.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar el carácter predictivo de la reducción de PTHi (porcentaje de disminución de PTHi) según los distintos hallazgos de la anatomía patológica en los pacientes afectados de HPP y sometidos a cirugía de glándulas paratiroides.
- Analizar la rentabilidad y la validez diagnóstica de las pruebas de localización preoperatoria (ECO y gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI) e intraoperatoria (minigammacámara) ante la sospecha diagnóstica de adenoma de paratiroides y su localización.
- Describir una población de pacientes con HPP que han sido remitidos para tratamiento quirúrgico en el Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia.
- Comparar los resultados quirúrgicos y la tasa de conversiones de abordaje mínimamente invasivo a convencional en pacientes con patología tiroidea no quirúrgica y en pacientes sin patología tiroidea previa; valorar los resultados de la CMI radioguiada con MGC en el adenoma de paratiroides.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño y ámbito del estudio

Este trabajo es un estudio observacional, analítico y retrospectivo, consistente en la revisión de los pacientes con HPP intervenidos quirúrgicamente en el Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia. Las personas intervenidas fueron informadas sobre las características y propósito de las intervenciones y de los posibles estudios de investigación que se llevarían a cabo. Se solicitó la voluntariedad para participar y cada paciente firmó el consentimiento informado para las intervenciones quirúrgicas de tiroidectomía y paratiroidectomía (Anexo 1).

Se analizó una cohorte de 205 pacientes intervenidos en el Servicio de ORL del Hospital Universitario Doctor Peset por HPP desde mayo de 2008 hasta diciembre de 2019 (antes del inicio de la pandemia por COVID-19).

Los pacientes diagnosticados de HPP fueron derivados al Servicio de ORL para su tratamiento quirúrgico, siguiendo los criterios establecidos por los Consensos Internacionales vigentes en cada periodo, el ultimo corresponde al año 2022(129).

Los pacientes incluidos en el estudio fueron seleccionados a partir del registro interno del Servicio de ORL, el cual recoge información de los casos intervenidos por patologías paratiroideas con fines de investigación y análisis clínico. Esta línea de estudio ha permitido generar trabajos previos y protocolos de investigación, sirviendo como base para el desarrollo de la presente investigación.

La recopilación de datos se realizó siguiendo el protocolo que se adjunta en el anexo 2.

Para la consulta y obtención de la información de las historias clínicas, se utilizaron los sistemas informáticos ORION-CLINIC y ABUCASIS.

5.2 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión en el estudio:

- Pacientes con HPP derivados desde el Servicio de Endocrinología para el tratamiento quirúrgico de patología de glándulas paratiroides.
- Pacientes con valoración anestésica favorable para realizar una cirugía segura de patología de glándulas paratiroides.

Criterios de exclusión del estudio:

- Pacientes con hiperparatiroidismo secundario, terciario.

5.3 Variables del estudio

● Variables de identificación de los pacientes:

- Sexo del paciente (categoría)
- Edad del paciente en el día de la intervención quirúrgica

● Hospitalización:

- Días de ingreso hospitalario (general)
- Días de ingreso hospitalario en caso de CMI de glándulas paratiroides
- Días de ingreso hospitalario en caso de CA de glándulas paratiroides
- Días de ingreso hospitalario en caso de cirugía tiroidea asociada

● Antecedentes tiroideos y paratiroides:

- Patología tiroidea y paratiroidea asociada
- Antecedentes de cirugía tiroidea o paratiroidea
- Antecedentes de radioterapia en región cervical

● Estudio localizador:

- Localización por la ECO preoperatoria

- Localización por la gammagrafía preoperatoria
 - Localización por la MGC intraoperatoria
 - Concordancia entre ECO y gammagrafía preoperatoria con la localización intraoperatoria de la lesión
 - Concordancia entre MGC intraoperatoria y localización intraoperatoria de la lesión
 - Presencia y localización de adenoma ectópico
 - Presencia y localización de adenoma doble
- Información de la intervención quirúrgica y del postoperatorio:
 - Complicaciones postquirúrgicas
 - Abordaje quirúrgico inicial
 - Abordaje quirúrgico final
 - Tipo de vía quirúrgica en caso de CMI (lateral o central)
 - Tipo de vía quirúrgica en caso de CA (convencional)
 - Fracaso de la CMI (si o no)
 - Resolución del HPP (si o no)
 - Efectos adversos prequirúrgicos y postquirúrgicos.
- Porcentaje de reducción de PTHi.
- Resultados de anatomía patológica de la lesión.
- Valores analíticos pre y post cirugía:
 - Valor analítico de Ca pre-cirugía
 - Valor analítico de PTH pre-cirugía
 - Valor analítico de Ca corregido pre-cirugía
 - Valor analítico de proteínas totales pre-cirugía
 - Valor analítico de albumina pre-cirugía
 - Valor analítico de P pre-cirugía
 - Valor analítico de Ca al año de la cirugía
 - Valor analítico de PTH al año de la cirugía

- Valor analítico de Ca corregido con al año de la cirugía
- Valor analítico de proteínas totales al año de la cirugía
- Valor analítico de albúmina al año de la cirugía
- Valor analítico de fósforo al año de la cirugía
- Variación de Ca
- Variación de PTH
- Variación de P

5.3.1 Variables analíticas

A continuación, se reportan evidenciados en la Tabla 2, los valores analíticos de normalidad y sus respectivas unidades de medición.

La analítica final de control se realiza tras un año de la intervención quirúrgica.

La corrección del Ca en la mayoría de las veces se realizó a través de la albumina y cuando no se disponía de este dato, se usó el valor de las proteínas totales.

Parámetros analíticos	Rango normal
PTH	15 – 65 pg/ml
P	2,3 – 4,7 mg/dl
Ca corregido	8,4 – 10,2 mg/dl
Vit. D	Varones: 30 – 850 ng/dl Mujeres 25 – 1005 ng/dl
Albúmina	<60 años 3,5 – 5 g/dl >60 años 3,4 – 4,9 g/dl
Proteínas totales	6,4 – 8,3 g/dl

Tabla 2: Valores normales de los parámetros analíticos

5.4 Material utilizado

- Gammagrafía paratiroidea (Ecam, Siemens) con inyección iv. de 20 mCi de ^{99m}Tc-MIBI (Cardiolite®, Bristol-Myers Squibb, USA).
- Ecógrafo GE Healthcare Ultrasound Logiq 5-Pro; Sonda 12L de 7 MHz.
- Minigammacámara portátil (Sentinella 102®) (GEM-Imaging) equipada con un brazo articulado y flexible que lleva en su extremo un colimador para la obtención de

imágenes. El sistema cuenta con un software informático especializado y dos monitores, lo que permite que tanto el médico nuclear como el cirujano puedan visualizar simultáneamente las imágenes gammagráficas durante el procedimiento.

- Material y proceso convencional de estudio de analíticas con programa de laboratorio GIPI, versión 2.6 de NEXUS IT. Para el estudio de las variables bioquímicas se utiliza el auto analizador Cobas® 6000 analyzer series para la PTH y la Vit. D y el sistema ABBOTT ARCHITECT Ci 16000 para el resto de los parámetros. Para analizar la PTHi se utiliza el programa Cobas 2000, Roche Diagnostics.
- Material y proceso convencional de anatomía patológica con programa Pat-Win de Isoft Company

5.5 Métodos diagnósticos

5.5.1 Pruebas de localización preoperatoria: Gammagrafía con 99mTc-MIBI y ECO de alta resolución

Antes de la intervención quirúrgica, a todos los pacientes se les realizó una ECO de alta resolución y una gammagrafía utilizando el trazador 99mTc-MIBI. Ambas pruebas fueron llevadas a cabo por el Servicio de Medicina Nuclear y siempre por el mismo especialista. La gammagrafía se efectúa primero, seguida por la ECO.

En anexos se adjunta el nuevo protocolo para el diagnóstico de localización de HPP que se utiliza desde finales de 2023 (Anexo 3).

- Gammagrafía con 99mTc-MIBI:

Se administra por vía intravenosa una dosis de 740 MBq (20 mCi) del radiofármaco Tc99m-MIBI. Quince minutos después, el paciente es colocado en decúbito supino para obtener una imagen que incluye el cuello y el mediastino, con una duración de 20 minutos. Transcurridas tres horas, se repite la adquisición de imágenes de manera similar para su comparación con la previa. Generalmente se administra una premedicación con solución

de Lugol (0,5 ml cada 12 horas) durante los tres días anteriores a la prueba, se logra reducir la captación del trazador en el tejido tiroideo, lo cual mejora la precisión del estudio.

- ECO de alta resolución:

El paciente se coloca también en decúbito supino, con el cuello en hiperextensión. Se realiza una evaluación ecográfica detallada de la morfología de las glándulas tiroides y paratiroides, obteniendo imágenes tanto transversales como longitudinales.

Se combinan los resultados de ambas técnicas —la ECO de alta resolución y la gammagrafía con Tc99m-MIBI para obtener un diagnóstico más preciso. La interpretación de las imágenes se realiza teniendo en cuenta los hallazgos observados durante la cirugía y los resultados del estudio anatomopatológico. Para analizar la capacidad de las técnicas de imagen en la localización de glándulas paratiroides patológicas, se divide el cuello según el esquema anatómico propuesto por Walter Drum en el 1987(147) (Figura 2): en dos mitades (derecha e izquierda) y, a su vez, cada mitad en dos cuadrantes (superior e inferior), tomando como referencia el istmo tiroideo.

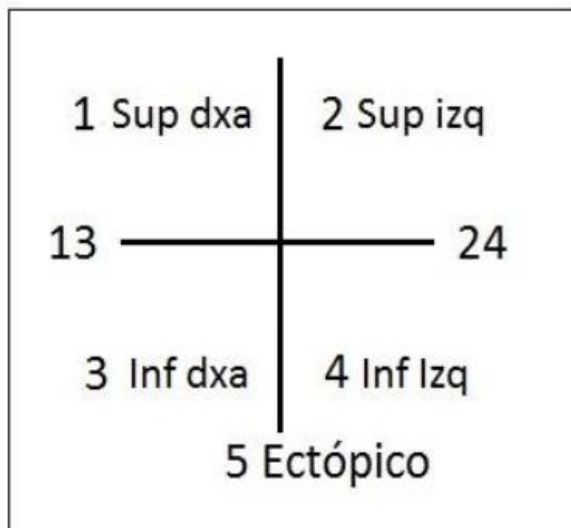


Figura 2: Diagrama de Walter Drum(147)

Para evaluar la validez diagnóstica de los métodos de localización, se analizó la capacidad conjunta de la gammagrafía y la ecografía para identificar la glándula paratiroides patológica. La valoración se realizó tanto por lados como por cuadrantes, siguiendo la división anatómica previamente descrita y se calcularon los parámetros de S y E.

5.5.2 Pruebas de localización intraoperatorias: Minigammacámara intraoperatoria

La MGC portátil (Sentinella 102®, GEM-Imaging) fue empleada en todos los casos de CMI de paratiroides hasta diciembre de 2019 (fecha final de nuestro estudio). En esa fecha, el dispositivo sufrió una avería y no fue reemplazado posteriormente, en parte debido al inicio de la pandemia por COVID-19. A partir de entonces, las CMI se llevaron a cabo exclusivamente con el apoyo de ECO intraoperatoria.

Se trata de una gammacámara de tamaño reducido, equipada con un colimador tipo pin-hole, acoplado a un brazo articulado que permite posicionarla directamente sobre el paciente con gran precisión. El sistema está conectado a una unidad informática que procesa las imágenes obtenidas y las muestra simultáneamente en dos monitores, lo que facilita su visualización tanto por el médico nuclear como por el cirujano en tiempo real.

Accesorios de la MGC:

- **Puntero de bario:** Se sitúa sobre la región de interés y aparece en la imagen como un círculo, indicando con exactitud la localización de su extremo.
- **Puntero láser:** Proyecta una cruz luminosa sobre el campo de imagen, señalando visualmente el centro del área explorada.
- **Sonda gamma:** Aunque la MGC dispone de una sonda gamma detectora adicional, esta no fue utilizada en ninguno de los casos incluidos en el presente estudio.

Para la adquisición de imágenes, se administran entre 2,5 y 5 mCi de 99mTc-MIBI, un isótopo radioactivo de vida media corta y baja energía, aproximadamente 15 minutos antes del inicio de la intervención quirúrgica. Transcurrido ese tiempo, necesario para permitir una adecuada distribución del trazador, el paciente se coloca en decúbito supino con el cuello en hiperextensión, y se procede a la obtención de imágenes preoperatorias situando el colimador directamente sobre el campo quirúrgico, gracias al brazo articulado de la MGC. Las imágenes se obtienen principalmente en proyección anteroposterior, aunque también es posible adquirir proyecciones laterales si se considera necesario. Utilizando el puntero de bario, se identifica con exactitud la localización del adenoma antes de realizar la incisión, lo que permite guiar de forma precisa el abordaje quirúrgico. Esta localización también

puede realizarse en cualquier momento durante la intervención si no se visualiza inicialmente el adenoma, aunque esta situación es infrecuente. Tras la extirpación, se realiza una gammagrafía *ex vivo* de la pieza quirúrgica, así como una nueva imagen del campo operatorio. Ambas se comparan con la imagen obtenida previamente a la cirugía para verificar la completa resección del tejido hipercaptante.

5.5.3 Determinación de la PTHi

La determinación de la PTHi es una herramienta analítica clave para valorar, en tiempo real, el descenso de los niveles de PTH antes y después de la extirpación de la glándula paratiroides patológica, permitiendo confirmar si el tejido extraído es el causante del HPP. Este análisis se lleva a cabo de forma sistemática en todas las intervenciones de HPP realizadas (tanto las realizadas con CMI como con CA), incluyendo a todos los pacientes incluidos en este estudio.

La extracción sanguínea debe realizarse desde una vena periférica evitando el brazo utilizado para la administración intravenosa de la anestesia. Las muestras pueden recogerse en tubos para suero (sin anticoagulante) o en tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), este último es el recomendado por su mayor estabilidad de la PTH y por facilitar un procesamiento más ágil. En cualquier caso, las muestras deben conservarse en frío hasta su análisis.

Es esencial realizar una medida de PTHi basal antes de la manipulación de la glándula, para evitar así falsos negativos debidos al paso de PTH a la circulación. Los tiempos de medición descritos son: a los 5 minutos tras la resección de la glándula, a los 10 minutos y a los 15 minutos. El criterio más usado y que es el empleado en el Hospital Universitario Doctor Peset es la obtención de una muestra a los 10 minutos de escisión del tejido paratiroideo patológico. Pueden ser necesarias mediciones adicionales si no se observa un descenso adecuado de los niveles.

Se considera como criterio de éxito quirúrgico un descenso superior al 50% de los niveles basales de PTHi a los 10 minutos tras la resección. Si no se alcanza un descenso significativo, se sospecha la persistencia de tejido paratiroideo hiperfuncionante, ya sea por la existencia de un adenoma adicional no localizado, glándulas ectópicas, una quinta glándula, o tejido

hiperplásico no identificado. Los resultados del análisis de PTHi son comunicados telefónicamente desde el laboratorio, que emplea la técnica de electroquimioluminiscencia para su determinación.

5.6 Tratamiento quirúrgico del HPP

Los criterios de indicación quirúrgica para el tratamiento del HPP han ido evolucionando conforme a los consensos clínicos establecidos en torno a esta patología, siendo los últimos los de Bilezikian y col. del 2022(129), indicados en la tabla 1 en el apartado 1.4.6 de este trabajo, y son los empleados por el Servicio de Endocrinología como base para la derivación de pacientes y para valorar la necesidad de intervención quirúrgica.

A todos los pacientes se les realiza de forma sistemática una fibrolaringoscopia, tanto antes como después de la intervención, con el objetivo de evaluar la movilidad de las cuerdas vocales y detectar posibles lesiones de los nervios laríngeos recurrentes.

En el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Doctor Peset se emplean fundamentalmente dos técnicas quirúrgicas para el tratamiento del HPP (realizadas por el mismo equipo quirúrgico, aunque no siempre por el mismo cirujano principal): la CA o convencional y la CMI radioguiada mediante el uso de una MGC.

La CMI está indicada cuando las pruebas de localización preoperatorias son concordantes y sugieren la presencia de un adenoma único. En estos casos, se plantea el abordaje focalizado mediante técnica radioguiada.

La CA (paratiroidectomía convencional) se reserva para pacientes con diagnóstico de hiperplasia multiglandular o cuando las pruebas de localización preoperatorias resultan negativas o discordantes, pero tanto las pruebas analíticas como la clínica demuestran la presencia de un HPP. También se recurre a este abordaje cuando está indicada la realización simultánea de una hemitiroidectomía o una tiroidectomía total. En casos con pruebas de localización negativas o discordantes, se opta inicialmente por una exploración unilateral, dado que en un número significativo de casos aún puede tratarse de un adenoma. Si durante esta exploración no se identifica un adenoma, si se encuentran dos glándulas hiperplásicas, o si tras la resección de una glándula no se produce un descenso adecuado de la PTHi, se amplía la intervención a una exploración bilateral.

5.6.1 CA (Parotidectomía abierta convencional) con abordaje unilateral o bilateral

Este abordaje comprende tanto la exploración bilateral como la unilateral de las glándulas paratiroides.

Inicio del procedimiento:

Antes de comenzar la intervención, o en sus primeras fases, se extrae una primera muestra sanguínea para la determinación de la PTHi inicial, la cual se conserva en frío para su posterior análisis. Con el paciente en decúbito supino y el cuello en hiperextensión, se realiza una incisión de Kocher, similar a la utilizada en la tiroidectomía, hasta alcanzar la fascia de la musculatura prelaríngea. Se levanta un colgajo miocutáneo superior que incluye piel, tejido celular subcutáneo y platisma hasta el borde inferior del cartílago tiroides. Si fuera necesario, se disecciona un colgajo inferior hasta alcanzar el nivel esternoclavicular. (Imagen 11).

Exposición y disección:

Expuesta la musculatura prelaríngea, se secciona la línea media (línea alba) y se separan los músculos pretiroideos hasta visualizar el paquete vasculonervioso yugulocarotídeo. Esta separación debe ser meticulosa para evitar hemorragias y no dañar la glándula tiroides, especialmente dado que en ocasiones pueden encontrarse glándulas paratiroides ectópicas en la cara anterior del tiroides, sobre todo en su polo inferior. Se continúa con la disección del borde lateral del lóbulo tiroideo y, tras ligar la vena tiroidea media, se moviliza el hemitiroides en sentido anteromedial para exponer su cara posterior. (Imagen 12)

Identificación de la glándula patológica:

En muchos casos, puede identificarse directamente un adenoma evidente, que se reseca mediante disección roma cuidadosa. No suele ser necesaria la localización del NRL, salvo en casos dudosos o complicados (Imagen 13). Si no se identifica la glándula patológica, o si se trata de una hiperplasia multiglandular, se inicia la búsqueda sistemática de las restantes paratiroides. Se buscan las paratiroides superiores que generalmente están situadas por encima de la ATI y dorsal al NRL; las paratiroides inferiores por debajo de la ATI y ventral al NRL. Para ello, es preciso localizar parcialmente la ATI y el NRL, sin requerir una disección completa como en la tiroidectomía.

Búsqueda en localizaciones ectópicas:

Si no se localizan las glándulas paratiroides en su posición habitual, se amplía la búsqueda a posibles localizaciones ectópicas. Área tímica, ligamento tirotímico y lengüeta tímica (teniendo especial cuidado con la posición del nervio recurrente); vaina carotídea; pedículo tiroideo superior; espacio retrofaríngeo y retroesofágico; glándula tiroides (paratiroides intratiroides), en cuyo caso puede requerirse una hemitiroidectomía.

Conducta según hallazgos:

En casos de **adenoma único**, se reseca la glándula afectada y se remite a estudio intraoperatorio. Se busca la glándula del mismo lado, sin necesidad de su análisis anatomopatológico. Si se realiza una exploración unilateral y la PTHi desciende adecuadamente (>50%), no se explora el lado contralateral.

En casos de **hiperplasia**, se realiza una paratiroidectomía total con autoimplante. Se identifican y resecan las cuatro glándulas, enviando fragmentos para confirmación intraoperatoria. Posteriormente, se implanta una porción de la glándula de aspecto más normal (4–6 mm) en un bolsillo muscular, generalmente en el ECM.

Finalización de la cirugía:

A los 10 minutos de la resección completa del tejido patológico, se obtiene la segunda muestra para PTHi, que se remite junto con la muestra basal para análisis. Si se confirma un descenso superior al 50%, en caso de adenoma se da por concluida la cirugía; en caso de hiperplasia se procede al autoimplante.

Finalmente, se realiza el cierre quirúrgico con sutura de la musculatura prelaríngea, colocación de drenajes aspirativos tipo redón en cada lado explorado y cierre en dos planos (platisma y piel). El drenaje se retira a las 48 horas según evolución postoperatoria, tras lo cual el paciente es dado de alta con seguimiento conjunto por parte del Servicio de ORL y Endocrinología.

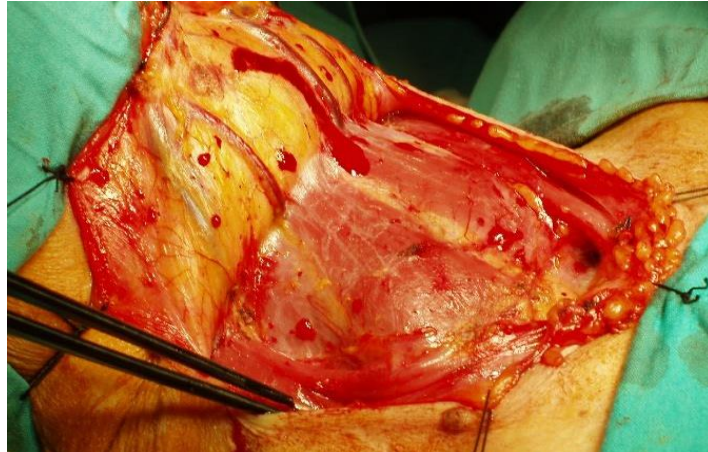


Imagen 11: Incisión de Kocher y exposición de la musculatura prelaríngea

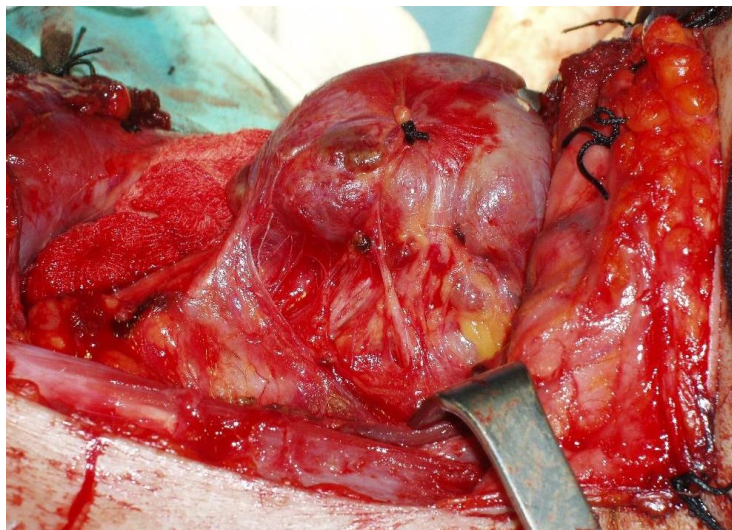


Imagen 12: Disección del hemitiroides izquierdo, ligadura de la vena tiroidea media izquierda, visualización del NRL izquierdo y de la glándula paratiroides superior izquierda

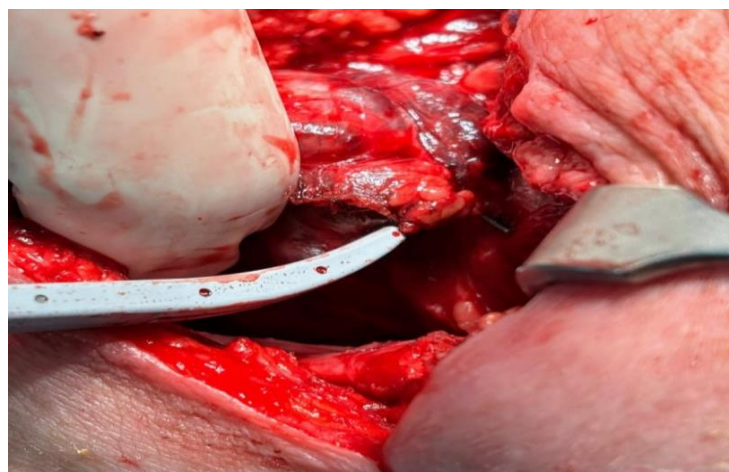


Imagen 13: Identificación de glándula paratiroides superior izquierda

5.6.2 CMI de paratiroides radioguiada con minigammacámara

La indicación y planificación de la CMI de las glándulas paratiroides se basa fundamentalmente en los estudios de localización preoperatoria, en particular la gammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI y la ECO cervical. La gammagrafía permite sugerir el diagnóstico de adenoma único, mientras que la ecografía no solo contribuye a confirmar dicha sospecha, sino que proporciona información anatómica esencial para definir la mejor vía de abordaje quirúrgico.

En función de los hallazgos ecográficos, se pueden distinguir dos situaciones principales que determinan la elección de la técnica quirúrgica y de la vía de abordaje central o lateral (Figura 3)(148).

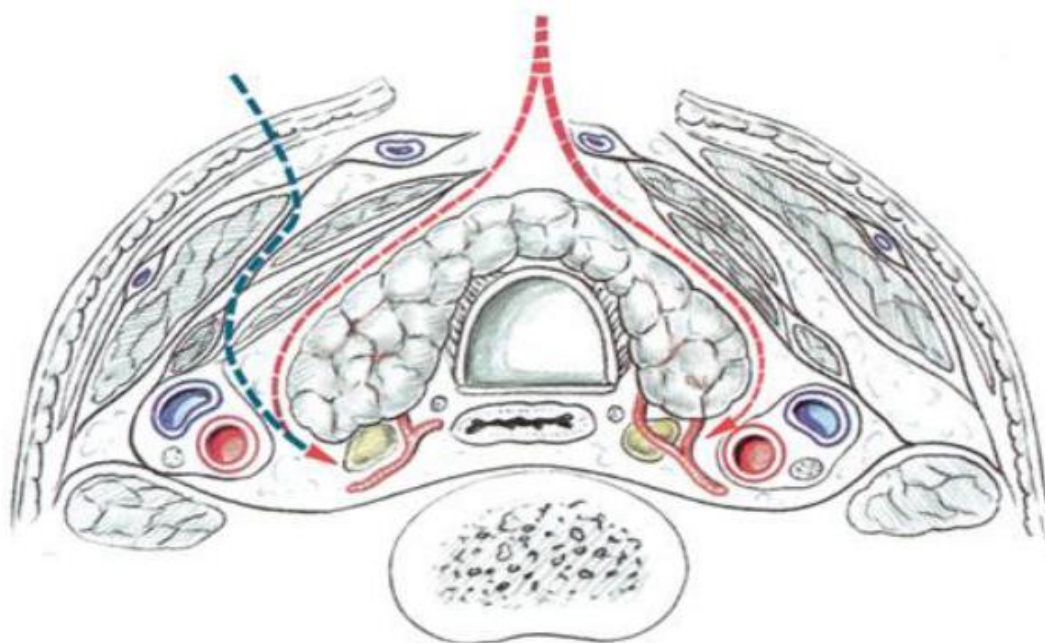


Figura 3: Acceso a la celda tiroidea. En rojo acceso tradicional por vía central; en azul acceso por vía lateral(148)

Adenomas situados en localización retrotiroidea (superior o inferior):

Cuando el adenoma se encuentra por detrás del parénquima tiroideo, ya sea en el polo superior o inferior, se opta por un abordaje lateral. Esta técnica consiste en localizar el borde anterior del músculo ECM, separarlo de la musculatura pretiroidea y del tiroides, para posteriormente identificar y disecar los grandes vasos del cuello (vena yugular interna

y arteria carótida común). Una vez realizada esta exposición, se accede directamente al adenoma, evitando así la disección más extensa que requiere la vía convencional que incluye el despegamiento en línea media de la musculatura y la movilización del tiroides para exponer su cara posterior. (Imagen 14).

Este abordaje proporciona una excelente visualización del área retrotiroidea y de estructuras clave como el NRL y la ATI. Se trata de una vía más directa, rápida y menos agresiva, especialmente útil en casos de reintervención, ya que permite evitar zonas previamente disecadas y, por tanto, con fibrosis quística.

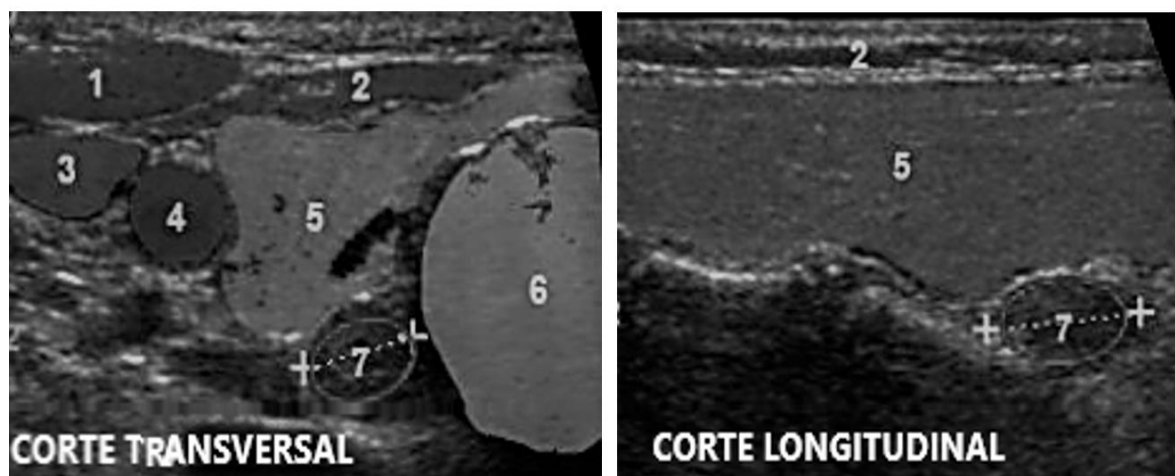


Imagen 14: ECO que evidencia un adenoma localizado por detrás del parénquima tiroideo; en este caso se indica un abordaje por vía lateral. 1.ECM, 2. Musculatura pretiroidea, 3. Vena yugular, 4. Arteria carótida, 5. Glándula tiroides, 6. Tráquea, 7. Adenoma

Adenomas inferiores sin glándula tiroidea anterior:

En aquellos casos en los que el adenoma es inferior y no está cubierto por el parénquima tiroideo, se opta por un abordaje central. En este enfoque, se realiza una separación de la musculatura pretiroidea en la línea media, lo que permite un acceso directo al adenoma sin necesidad de movilizar la glándula tiroides. (Imagen 15). Este abordaje es más sencillo técnicamente, con menor necesidad de disección tisular, lo que favorece una recuperación postoperatoria más rápida y una menor tasa de complicaciones.

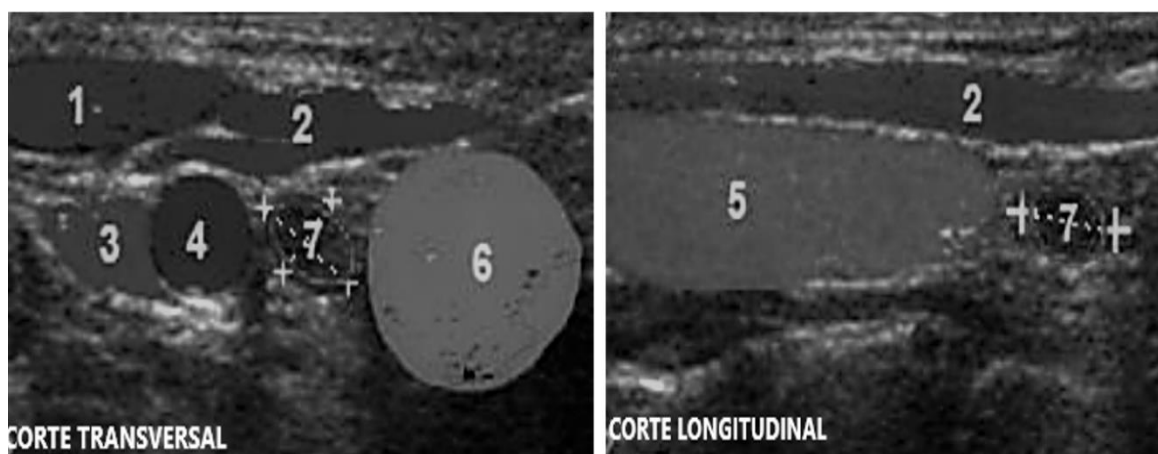


Imagen 15: ECO que evidencia un adenoma inferior y no hay glándula tiroides por delante del adenoma; en este caso se indica un abordaje por vía central. 1.ECM, 2. Musculatura pretiroidea, 3. Vena yugular, 4. Arteria carótida, 5. Glándula tiroides, 6. Tráquea, 7. Adenoma

TECNICA QUIRURGICA

1. Aproximadamente 1 hora antes de la cirugía, se inyectan 500 ml de solución glucosalina + 300 mg de azul de metileno a pasar de forma lenta durante 1 hora de forma intravenosa según el protocolo (anexo 4). (Imagen 16).

Cuando el paciente esté en el quirófano el médico nuclear, inyecta el radioisótopo que se administra de forma intravenosa (de manera rápida).

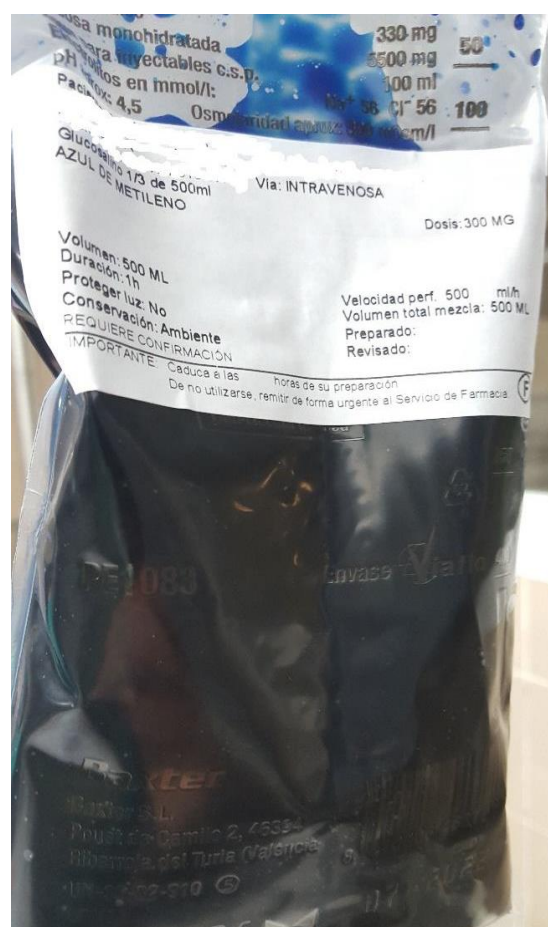


Imagen 16: Azul de metileno

2. Una vez que el paciente ha sido anestesiado e intubado, se procede a la extracción de una primera muestra de sangre, que se conserva en frío y se utilizará como muestra basal para la determinación de la PTHi.

3. Transcurridos entre 10 y 15 minutos tras la administración del radiotrazador, se posiciona la MGC sobre el campo quirúrgico, obteniéndose una imagen en la que se visualiza la silueta tiroidea junto con una zona de hipercaptación compatible con la glándula paratiroides patológica (Imagen 17 y 18).

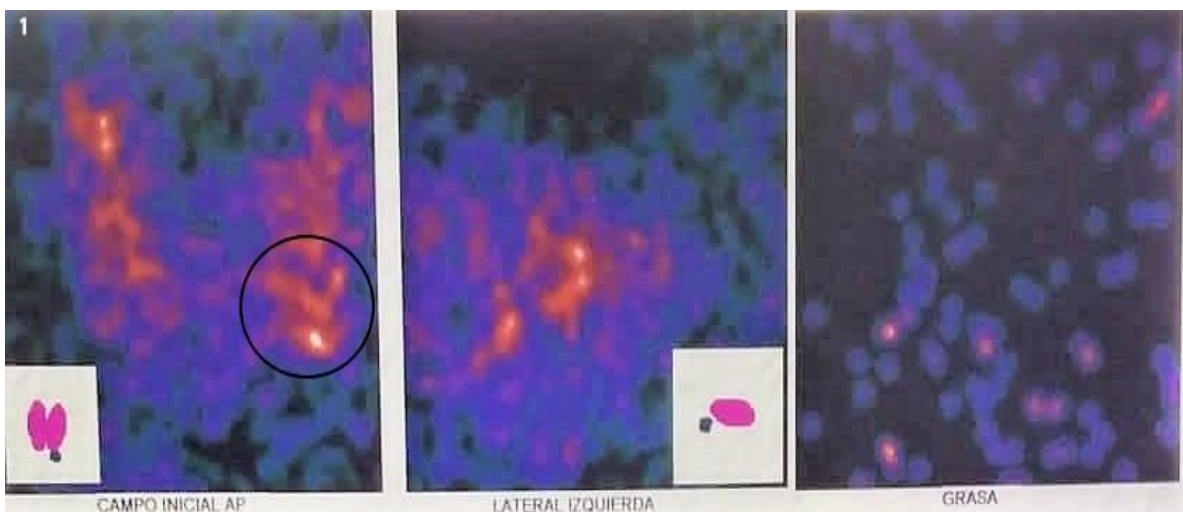
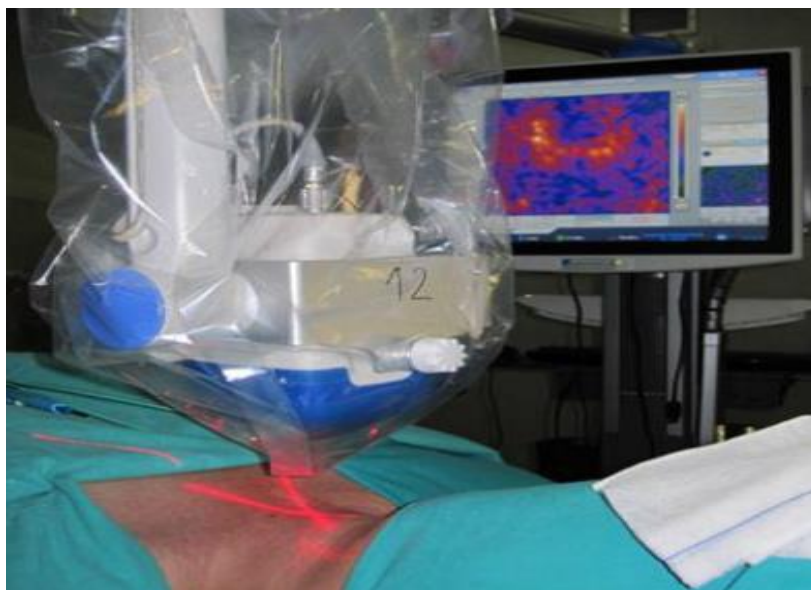


Imagen 17 y 18: MGC colocada sobre el cuello del paciente y gammagrafía pre-cirugía con representación de la silueta tiroidea con el área hipercaptante.

4. A continuación, se utiliza el puntero de bario, colocándolo sobre el campo quirúrgico y desplazándolo cuidadosamente hasta identificar el punto exacto de máxima hipercaptación. Esta localización señala, con mayor o menor profundidad, la probable posición del adenoma paratiroideo (Imagen 19 y 20).

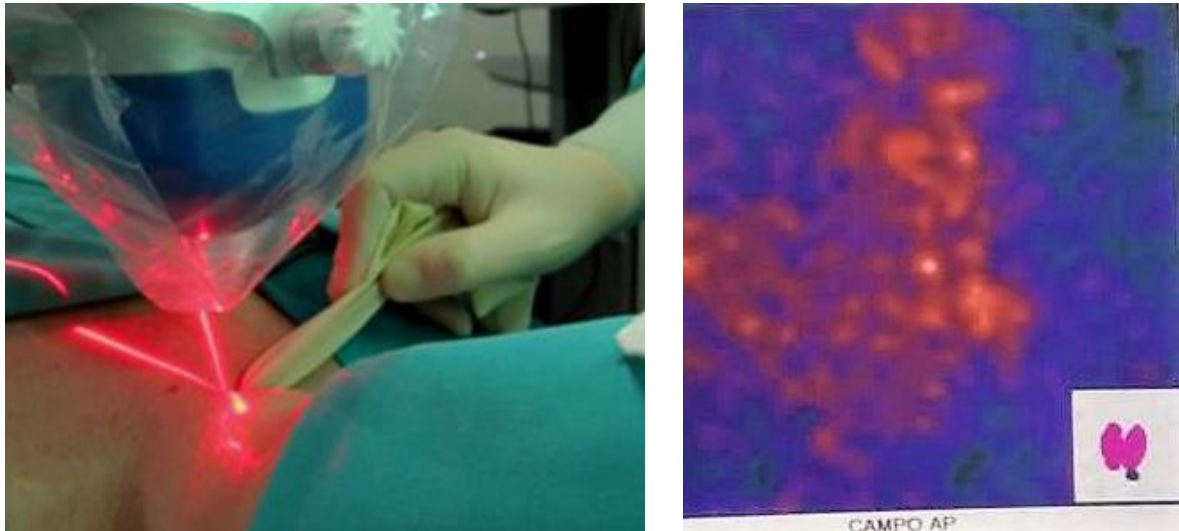


Imagen 19 y 20: Localización del área hipercaptante con el puntero de bario e imagen del área hipercaptante

5. Una vez identificado el punto de máxima captación, se marca la piel en dicha localización. Posteriormente, tras retirar la MGC, se realiza la incisión quirúrgica directamente sobre ese punto, iniciando la exploración para la localización y extirpación del adenoma, eligiendo la vía de abordaje más adecuada según la localización anatómica sospechosa.

6.1 **Vía central:**

6.1.1 Se realiza la incisión de unos 2 cm en línea media (área marcada por la MGC) (Imagen 21).

6.1.2 Se eleva un colgajo cutáneo de pequeño tamaño hasta exponer la musculatura pretiroidea, la cual se separa cuidadosamente de la línea media, permitiendo así la identificación de la pared anterior de la tráquea. (Imagen 22).



Imagen 21 y 22: Incisión en línea media cervical y exposición y separación de la musculatura pretiroidea

6.1.3 Proseguimos en la disección a nivel paratraqueal, hasta que se localiza el adenoma que se aborda directamente (ya que no requiere separación de la glándula tiroides) y se extirpa (Imagen 23).



Imagen 23: Localización y exéresis del adenoma

6.2 Vía lateral:

6.2.1 Se marca el punto indicado por la MGC y se realiza una incisión a esta altura; el corte suele ser de unos 2 cm a nivel del borde anterior del ECM. (Imagen 24 y 25).



Imagen 24 y 25: Marcaje del punto indicado por la MGC e incisión

6.2.2 Se levanta un pequeño colgajo dermoplastismal, de este modo, se identifican el borde anterior del ECM y la musculatura pretiroidea (Imagen 26). Ambas estructuras se disecan cuidadosamente, lo que permite acceder a los grandes vasos cervicales y a la cara lateral de la glándula tiroides. (Imagen 27).

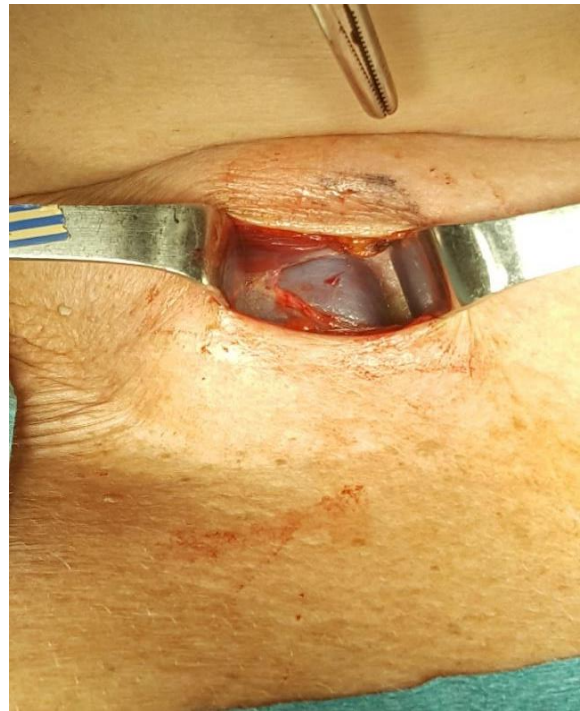


Imagen 26 y 27: Identificación del ECM y musculatura pretiroidea; exposición de grandes vasos y cara lateral de la glándula tiroides

6.2.3 A continuación, se separan los grandes vasos cervicales junto con el ECM hacia lateral, mientras que el lóbulo tiroideo se disecciona medialmente junto con la musculatura adyacente. Alcanzado este punto, se identifica con claridad el adenoma, que se resecta mediante disección roma y cuidadosa, con el fin de evitar la rotura de su cápsula (Imagen 28). Si durante la disección no se ha identificado el NRL con claridad, se debe evitar el uso de coagulación con diatermia en esa zona. El pedículo vascular del adenoma se liga mediante hemo-clip o hilo de sutura (Imagen 29).

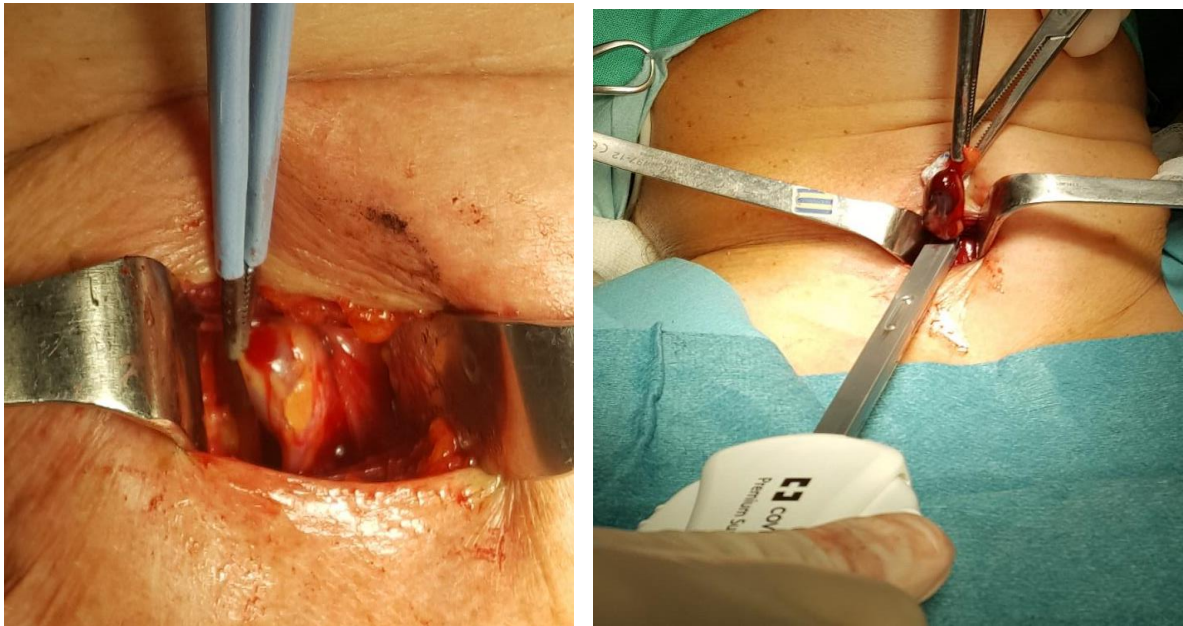


Imagen 28 y 29: Identificación del adenoma y exéresis de este tras ligadura de su pedículo con hemo-clip

7. Tras la exéresis de la pieza y antes de su envío para estudio anatomopatológico intraoperatorio, se procede a realizar una nueva gammagrafía de esta, con el objetivo de confirmar que se trata del tejido hipercaptante previamente identificado en la imagen prequirúrgica. (Imagen 30).

8. Como último paso, se vuelve a colocar la MGC sobre el campo quirúrgico con el fin de verificar que no persiste captación patológica en la zona, lo que indicaría que todo el tejido hipercaptante ha sido correctamente extirpado. (Imagen 31).

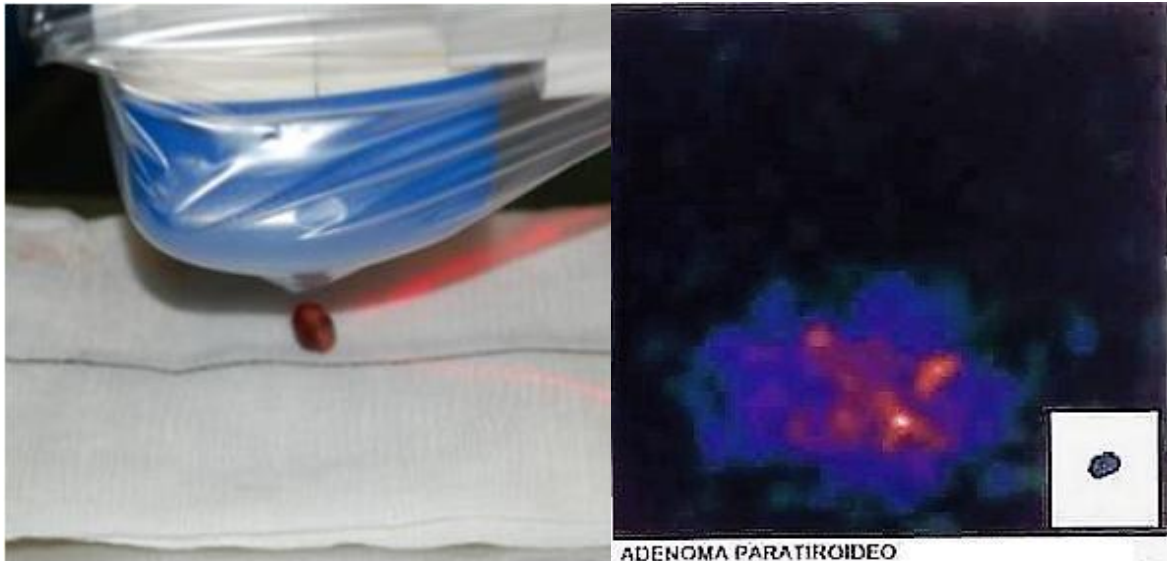


Imagen 30: gammagrafía de confirmación de adenoma paratiroideo post-exéresis

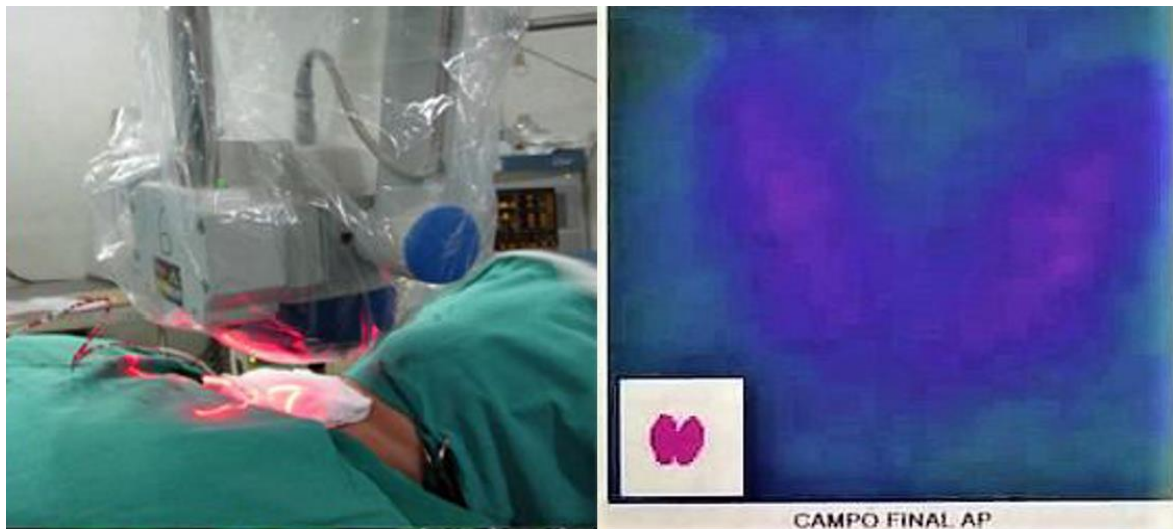


Imagen 31: Verificación de ausencia de captación en el lecho quirúrgico tras la exéresis

9. Trascorridos 10 minutos de la exéresis del tejido sospechoso de ser el adenoma, se obtiene una segunda muestra de sangre para determinación de PTHi, que, junto con la muestra basal previa, se remite al laboratorio. Si el estudio anatomopatológico intraoperatorio de la pieza confirma tejido paratiroideo y se objetiva un descenso de más del 50% en los niveles de PTH respecto al valor basal, se considera la cirugía como satisfactoria y se da por finalizada. A continuación, si las características de la cirugía lo aconsejan, se coloca un drenaje tipo redón con sistema de aspiración en el lecho quirúrgico y se procede a la sutura por planos (Imagen 32).



Imagen 32: Cierre y colocación del redón

10. Posteriormente, cuando el paciente esté en planta, la misma tarde de la cirugía se realiza un control analítico y otro al día siguiente por la mañana. En caso de haberse colocado un drenaje tipo Redón, éste se evalúa a las 24 horas. Si no se objetiva un descenso significativo de los niveles séricos de Ca y el volumen de drenado es escaso, el drenaje se retira y se procede al alta hospitalaria del paciente. No se pauta tratamiento con calcio oral salvo que exista hipocalcemia clínica o analítica. Ver anexo 5 (Pauta de actuación tras paratiroidectomía).

En todos los casos, el material quirúrgico obtenido es evaluado intraoperatoriamente y posteriormente sometido a estudio anatomopatológico definitivo. Las piezas se pesan, se miden y se registran las características macroscópicas como el aspecto externo, color y consistencia. Cada pieza se secciona por la mitad: una mitad se destina al estudio intraoperatorio por congelación, mientras que la otra se fija en formol al 10% para su análisis histológico definitivo.

5.7 Análisis estadístico

El presente apartado tiene como objetivo describir en detalle la modelización estadística centrada en los posibles factores pronósticos del tratamiento quirúrgico del HPP y especialmente del adenoma paratiroideo.

Se ha adoptado un enfoque estadístico con el fin de analizar la complejidad y heterogeneidad inherentes a los datos clínicos y anatomopatológicos disponibles, con el propósito de identificar patrones y relaciones relevantes que permitan profundizar en la comprensión de la fisiopatología del HPP. En particular, se ha prestado atención a la influencia de diversas variables como la edad, el sexo, el tamaño tumoral y otras características clínicas sobre el desarrollo, evolución y desenlace del proceso patológico.

La modelización estadística se ha centrado en la utilización de técnicas multivariantes, destacando el uso de modelos de regresión logística, entre otros, para evaluar la asociación entre las variables independientes y diversos resultados clínicos de interés. Estas herramientas han permitido analizar la probabilidad de presencia de determinadas condiciones patológicas, así como predecir el éxito terapéutico en función del perfil clínico del paciente.

El estudio ha sido realizado en el Servicio de ORL del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia. Se trata de un estudio observacional, analítico retrospectivo basado sobre una base de datos de 205 pacientes afectados de HPP y 41 variables, los datos han sido recopilados desde mayo de 2008 hasta diciembre de 2019.

La gran mayoría de las variables categóricas han sido modificadas para cambiar la codificación de niveles numéricos a niveles nominales, codificación que se mantendrá a lo largo de todo el análisis tanto en las tablas como en las gráficas para facilitar la lectura de los resultados.

Se estudió la normalidad de las variables cuantitativas continuas a través de la prueba Kolmogorov-Smirnov, siendo normales: la edad, el Ca corregido final, el P inicial, y la Vit. D final. No fueron normales: el porcentaje de reducción de PTHi, la PTH inicial, la PTH final, la reducción de la PTHi, el Ca corregido inicial, el P final, y la Vit. D inicial.

Para el tratamiento estadístico de los datos, se han seguido criterios metodológicos estandarizados en investigación clínica. Las variables cuantitativas se han analizado en

función de su distribución. Aquellas con distribución normal se han resumido mediante la media y la desviación estándar (DS), mientras que las variables cuantitativas con distribución no normal se han descrito utilizando la mediana y los cuartiles (Q1 y Q3).

La asociación entre variables cuantitativas se ha evaluado mediante el coeficiente de correlación de Pearson cuando ambas presentaban una distribución normal, y mediante el coeficiente de correlación de Spearman en los casos en que alguna de las variables no seguía dicha distribución.

La comparación de medias entre grupos se ha llevado a cabo mediante la prueba t de Student-Fisher para dos grupos, y mediante el análisis de la varianza (ANOVA) cuando se trataba de más de dos grupos. Para la comparación de proporciones entre variables cualitativas se ha empleado la prueba de ji-cuadrado (χ^2). Cuando ha sido pertinente, se ha calculado la S y E de las pruebas diagnósticas, así como sus respectivos intervalos de confianza.

Se ha llevado a cabo un análisis específico para estudiar la posible correlación entre determinados parámetros clínicos preoperatorios, concretamente, los niveles séricos de PTH, Ca corregido, P y los hallazgos anatomopatológicos definitivos. Con el fin de garantizar la validez estadística del estudio, este análisis se ha limitado exclusivamente a los casos con diagnóstico histológico de adenoma o hiperplasia paratiroidea, dado que el número de pacientes en otros grupos diagnósticos era insuficiente para realizar inferencias estadísticamente significativas.

Determinar un punto de corte óptimo para una variable cuantitativa es un problema común que ha sido objeto de estudio con el fin de reducir la posibilidad de tomar decisiones erróneas. Para encontrar un punto de corte en una región continua, se ha usado la curva ROC (Receiver Operating Characteristic), que evalúa la capacidad diagnóstica de un clasificador binario de manera global.

La curva ROC se construye trazando y conectando todas las tasas de verdaderos positivos (TPR) correspondientes con la tasa de falsos positivos (FPR). La TPR también se conoce como sensibilidad, mientras que la tasa de falsos positivos se obtiene restando la especificidad de 1. El área bajo la curva (AUC), que varía de 0.5 a 1, es una medida de la utilidad del clasificador. Cuanto mayor sea el AUC, mejor será el clasificador.

El análisis estadístico se ha estructurado en dos grandes bloques:

- Análisis descriptivo, donde se presentan los datos mediante resúmenes numéricos y representaciones gráficas con el fin de proporcionar una visión general de las características de la muestra.
- Modelización estadística, centrada en la exploración e interpretación de las relaciones entre variables, así como en la construcción de modelos predictivos que permiten identificar factores asociados a los diferentes desenlaces clínicos.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el software R.

5.8 Consideraciones éticas

La realización del estudio fue evaluada y autorizada por parte del Comité de Ética y de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia (Expediente: 141/20).

La naturaleza del estudio se explicó a todos los participantes, que aceptaron participar dando su consentimiento verbal y escrito. Se preservó estrictamente la confidencialidad de los datos de los participantes.

La investigación no plantea conflictos éticos relevantes.

El proyecto sigue las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y garantía de los derechos digitales.

6. RESULTADOS

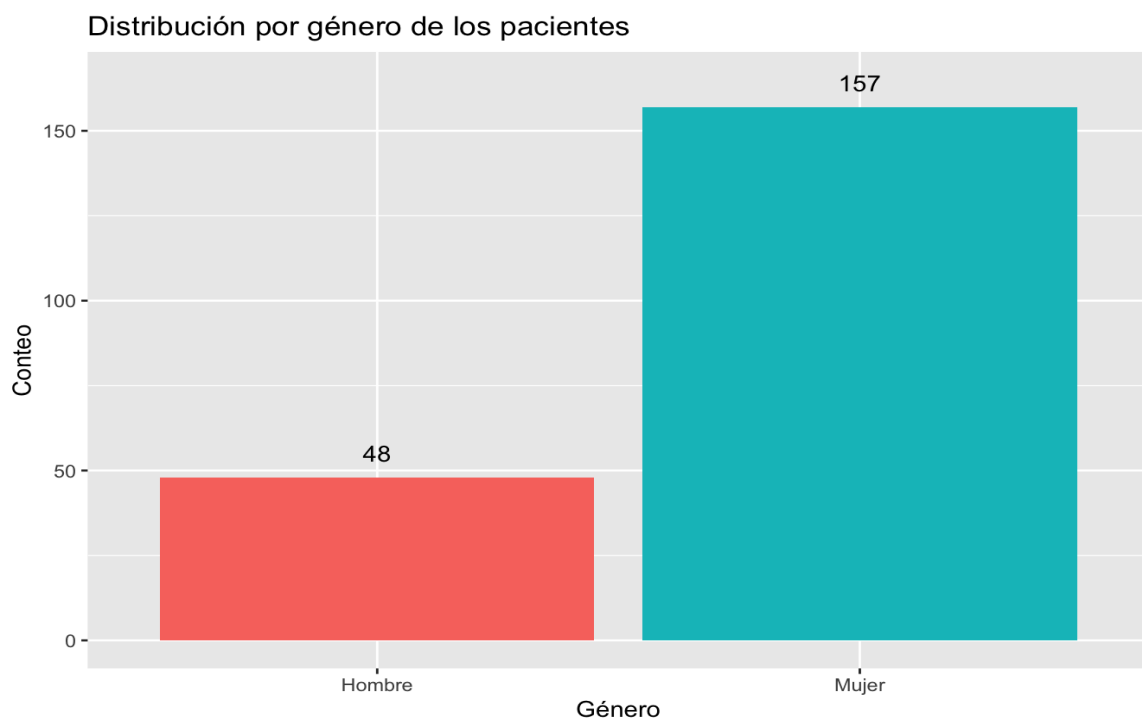
El informe estadístico está dividido en dos grandes secciones: el análisis descriptivo de los datos y la modelización estadística. En la primera sección se lleva a cabo un resumen tanto numérico como gráfico de los datos, mientras que en la segunda es donde se lleva a cabo el análisis estadístico propiamente dicho.

Las 41 variables que se han incluido en el análisis son las mencionadas en el apartado 5.3 (variables del estudio) de esta tesis.

6.1 Análisis descriptivo de los datos

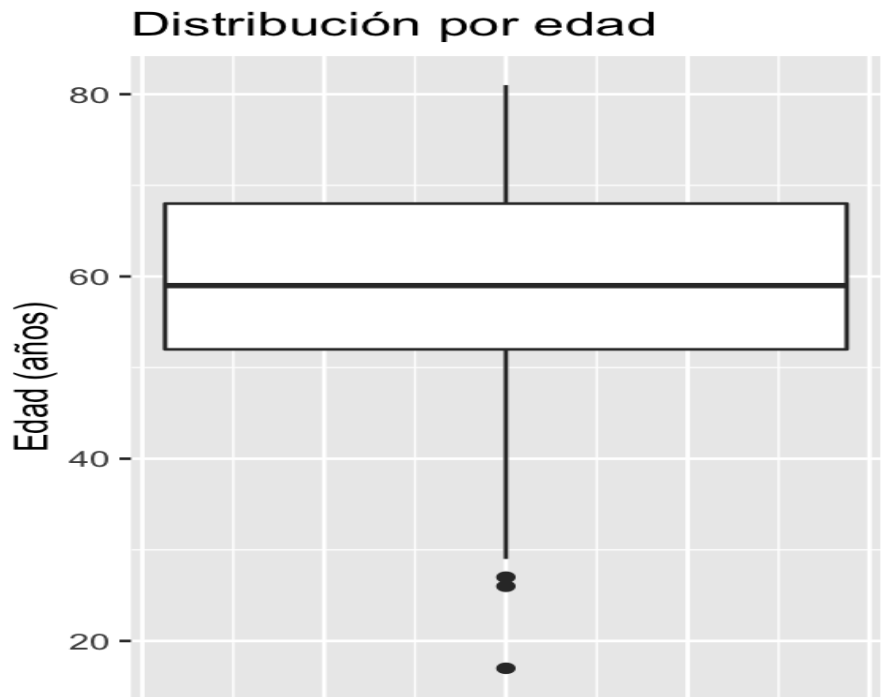
6.1.1 Características de los pacientes

Durante el período del estudio (mayo de 2008 a diciembre de 2019) se intervinieron a 205 enfermos de HPP. De estos 205 pacientes, como se evidencia en la gráfica 1, el 76,59% eran mujeres (157 mujeres) y el 23,41% restante eran hombres (48 hombres). Existe por tanto una mayor representación de mujeres, dándose una relación 3.27 veces superior de mujeres respecto a hombres.



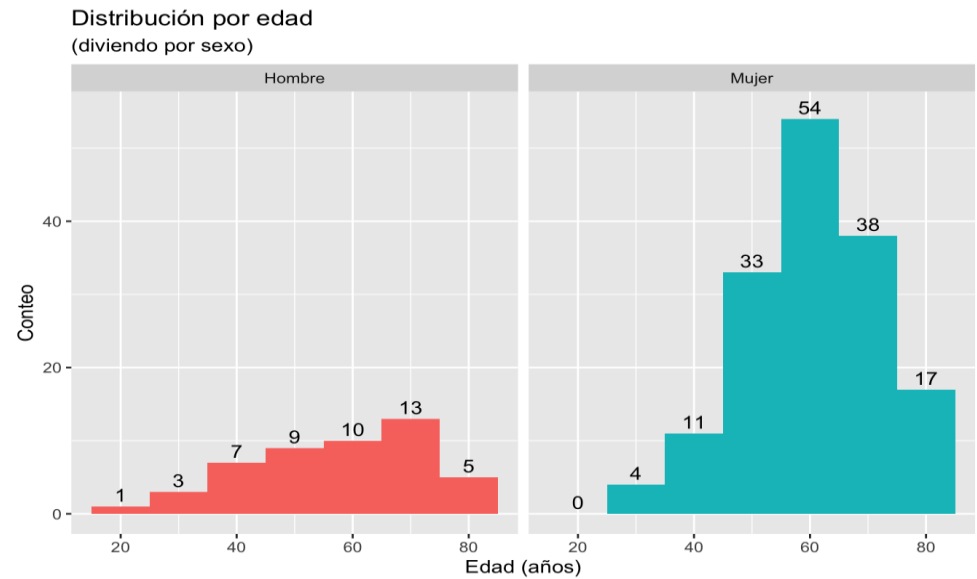
Grafica 1: Distribución por genero de los pacientes

Por lo que se refiere a la edad, como se evidencia en la gráfica 2, la media de edad era de 59,50 años, (DS = 12,2 años), con un rango comprendido entre los 17,4 y los 81,34 años y encontrándose el 50% de los pacientes entre los 52,56 y los 68,83 años



Gráfica 2: Distribución por edad de los pacientes

Como podemos apreciar en la siguiente gráfica 3, el 68,45% de los hombres y el 82,80% de las mujeres eran mayores de 50 años.



Gráfica 3: Distribución por edad y sexo de los pacientes

6.1.2 Parámetros analíticos

Con respecto a los parámetros analíticos iniciales o preoperatorios:

- El 97,56% de los enfermos tenía concentraciones de PTH por encima del límite superior de 65 pg/mL.
- El 85,85% de los enfermos tenía concentraciones de Ca corregido por encima del límite superior de 10.2 mg/dL.
- El 21,46% de los pacientes presentaba antes de la intervención concentraciones de P por debajo del límite inferior de 2,3 mg/dL.

Parámetros analíticos finales al año de la intervención:

- El 22,93% de los enfermos tenía concentraciones de PTH por encima del límite superior de 65 pg/mL. *Los pacientes que presentaban niveles de PTH ligeramente por encima de los límites analíticos de referencia, fueron considerados como curados por el servicio de endocrinología, en función de su evolución clínica y la presencia de comorbilidades que justificaban dicha alteración bioquímica.
- El 6,83% de los enfermos tenía concentraciones de Ca corregido por encima del límite superior de 10,2 mg/dL.
- Solo dos pacientes (0,98%) presentaban después de la intervención concentraciones de P por debajo del límite inferior de 2,3 mg/dL

Los siguientes resultados quedan reflejados en la tabla 3.

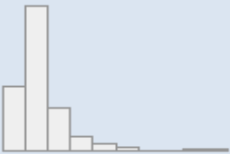
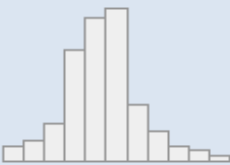
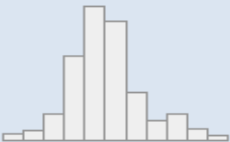
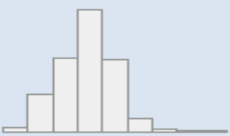
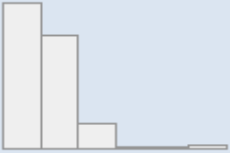
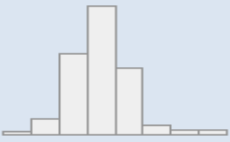
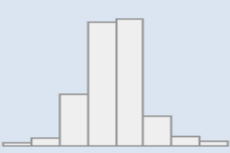
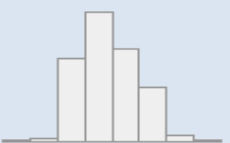
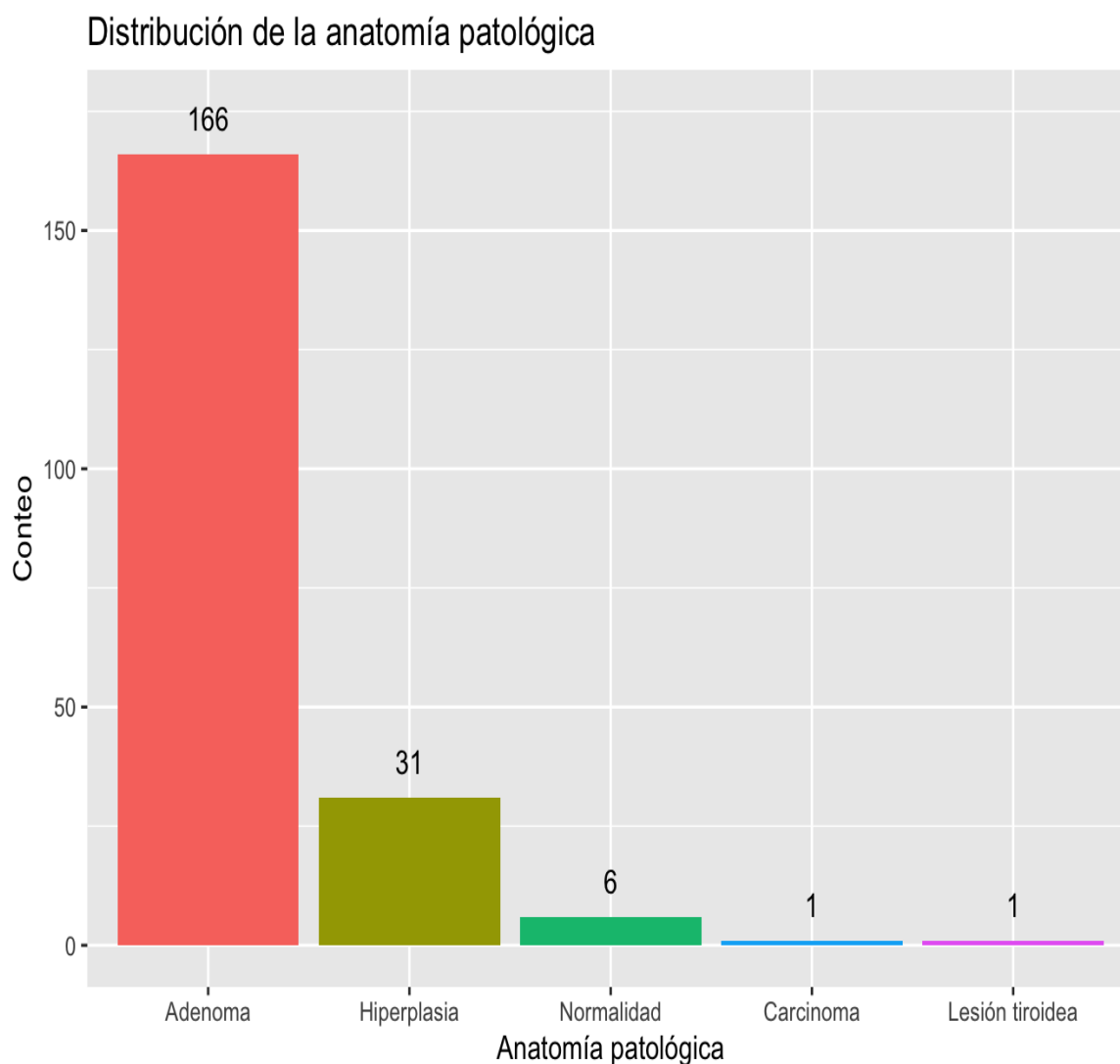
	Estadísticas / Valores	Frecuencia (% sobre válidos)	Gráfico	Válido	Perdidos
PTH inicial	Media (DS): 169.8 (116.1) min < mediana < max: 11.4 < 132.5 < 914 RI (CV): 97 (0.7)	138 valores distintos		204 (99.51%)	1 (0.49%)
Ca inicial corregido con albumina	Media (DS): 10.9 (0.9) min < mediana < max: 8.6 < 10.9 < 13.8 RI (CV): 1 (0.1)	111 valores distintos		204 (99.51%)	1 (0.49%)
Ca inicial corregido con proteínas	Media (DS): 11 (0.9) min < mediana < max: 8.8 < 10.9 < 13.6 RI (CV): 0.9 (0.1)	156 valores distintos		205 (100%)	0 (0%)
P inicial	Media (DS): 2.7 (0.6) min < mediana < max: 1.3 < 2.8 < 5.2 RI (CV): 0.8 (0.2)	31 valores distintos		202 (98.54%)	3 (1.46%)
PTH al año de la cirugía	Media (DS): 57.4 (37.1) min < mediana < max: 3 < 50 < 275 RI (CV): 28 (0.6)	90 valores distintos		201 (98.05%)	4 (1.95%)
Ca corregido con albumina al año de la cirugía	Media (DS): 9.3 (0.5) min < mediana < max: 7.8 < 9.2 < 11.4 RI (CV): 0.6 (0.1)	84 valores distintos		194 (94.63%)	11 (5.37%)
Ca corregido con proteínas totales al año de la cirugía	Media (DS): 9.5 (0.5) min < mediana < max: 7.8 < 9.5 < 11.3 RI (CV): 0.6 (0.1)	136 valores distintos		200 (97.56%)	5 (2.44%)
P al año de la cirugía	Media (DS): 3.5 (0.5) min < mediana < max: 1.8 < 3.4 < 5.1 RI (CV): 0.8 (0.2)	28 valores distintos		198 (96.59%)	7 (3.41%)

Tabla 3: Análisis estadístico de los parámetros analíticos preoperatorios y al año de la cirugía.

6.1.3 Anatomía patológica

El estudio histológico de las piezas obtenidas, como se evidencia en la gráfica 4, dio como resultado un 80,98 % de adenomas (166 casos), un 15,12% de hiperplasia (31 casos), un 0,49% de carcinoma (1 caso); en un 0,49% (1 caso) la alteración patológica coincidía con un adenoma oncocítico de tiroides y en un 2,93% (6 casos) no se encontraron alteraciones patológicas.

Las variedades histológicas identificadas en los adenomas fueron sobre todo de células claras y a seguir, con menor incidencias de células principales, células oxífilas y en casi un 40% de casos, no se referenció la celularidad



Gráfica 4: Estudio histopatológico definitivo de las piezas quirúrgicas

6.1.4 Resultados quirúrgicos

Según los resultados de la cirugía, evidenciados en la gráfica 5, en los pacientes del estudio hubo un 92,20% de curaciones (189 pacientes curados), un 6,83% de persistencias (14 pacientes) y un 0,97% de recurrencias (2 pacientes).

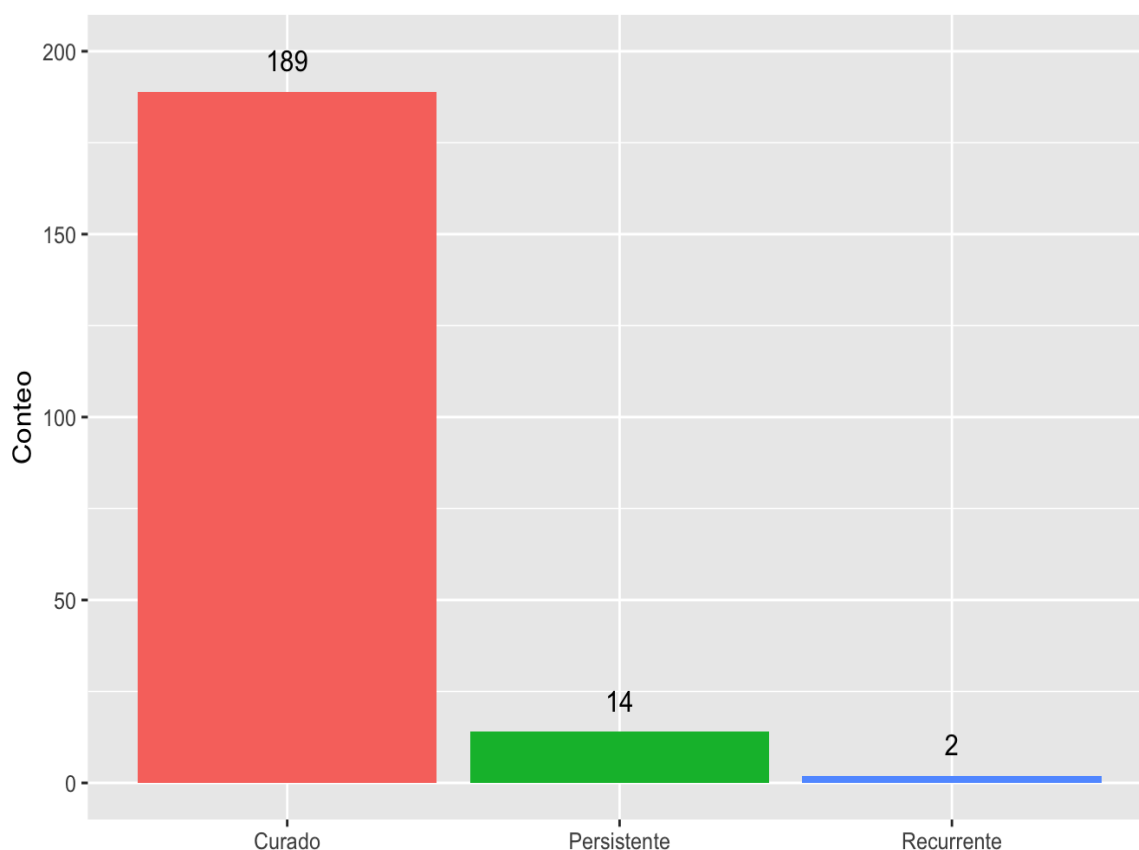
Se llevaron a cabo 213 intervenciones quirúrgicas: 115 de ellas con CMI (54,00%) y 98 con CA (46,00%).

Hubo 8 pacientes que fueron sometidos a ambos tipos de cirugía ya que se inició abordaje por CMI, pero se tuvo que convertir a CA.

De las 115 CMI, 78 (67,83%) se llevaron a cabo por vía lateral y 37 (32,17%) por vía central.

De las 98 cirugías abiertas, 52 (53,06%) fueron bilaterales y 46 (46,94%) fueron unilaterales.

Según el control evolutivo al año de las concentraciones de Ca corregido y de los niveles de PTH y de la sintomatología, se observaron en total un 92,20% de curaciones (189 pacientes) con un porcentaje acumulado (%acc.) de 92,20%, un 6,83% de persistencias (14 pacientes) con un %acc. de 99,02% y un 0,97% de recurrencias (2 pacientes) con un %acc. de 100%.

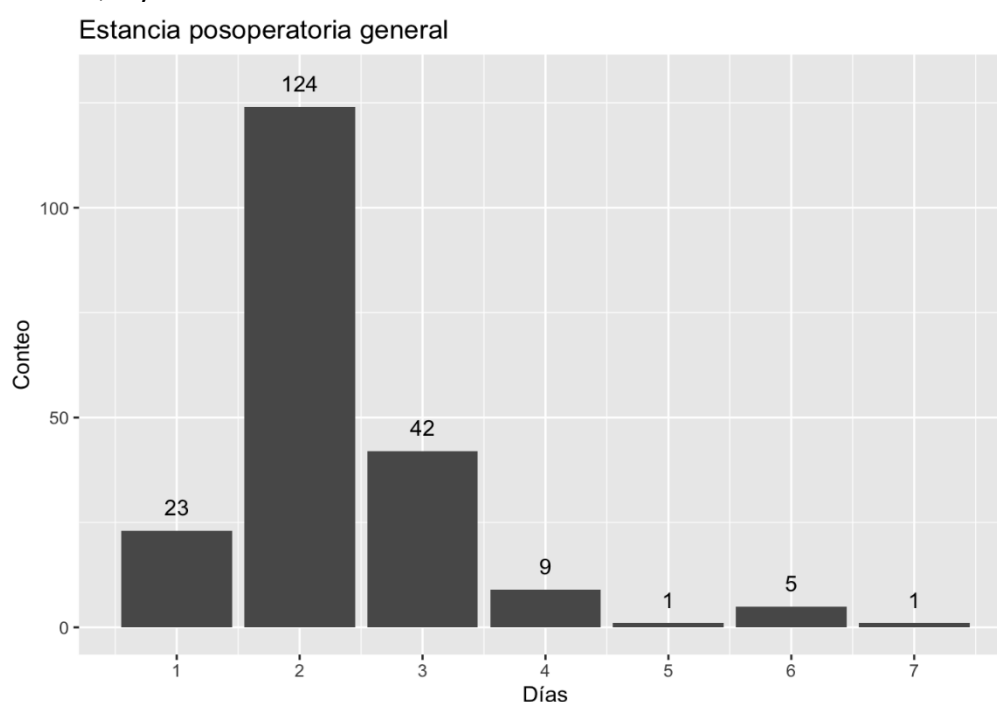


Gráfica 5: Resultados quirúrgicos

6.1.5 Estancia postoperatoria

La estancia postoperatoria general fue de 2,33 días de media. En un 11,22% el ingreso hospitalario fue de 1 día, en un 60,49% de 2 días, en un 20,49% de 3 días, en un 4,39% de 4 días, en un 0,49% de 5 días, en un 2,44% de 6 días y en un 0,49% de 7 días, caso que corresponde a una paciente que sufrió una hipocalcemia sintomática.

La estancia media de los pacientes es diferente según el tipo de intervención, los pacientes sometidos a CMI tienen una estancia media de 1,68 días, mientras que los intervenidos mediante CA tienen una estancia media de 2,65 días. El estudio de las diferencias entre los días de ingreso según técnica quirúrgica fue significativo con una $p < 0,01$. Ver grafica 6 y tablas 4, 5 y 6.



Grafica 6: Estancia postoperatoria general

Día de ingreso de cirugía tiroidea	Frecuencia	%	% Acu.
2	27	13.17	13.17
3	12	5.85	19.02
4	3	1.46	20.49
6	3	1.46	21.95

Día de ingreso de CA	Frecuencia	%	% Acu.
1	2	0.98	0.98
2	28	13.66	14.63
3	14	6.83	21.46
4	5	2.44	23.90
5	1	0.49	24.39
6	1	0.49	24.88
7	1	0.49	25.37

Día de ingreso de CMI	Frecuencia	%	% Acu.
1	21	10.24	10.24
2	69	33.66	43.90
3	16	7.80	51.71
4	1	0.49	52.20
6	1	0.49	52.68

Tablas 4, 5 y 6: Días de ingreso postoperatorio divididos por tipo de cirugía (respectivamente **CA de paratiroides con asociada cirugía tiroidea**, **CA paratiroidea exclusiva** y **CMI**)

6.1.6 Complicaciones quirúrgicas y postoperatorias

Las complicaciones quirúrgicas y postoperatorias en función del tipo cirugía, aparecen recogidas en la tabla 7.

Complicaciones	Nº casos CMI	Nº casos CA	Nº casos totales
Hemorragia	0	1	1
Hemorragia e Hipo PTH postoperatorio	0	1	1
Hipocalcemia sintomática	1	10	11
Hipocalcemia sintomática e Hipo PTH posoperatorio	0	1	1
Síndrome de hueso hambriento	1	2	3
Síndrome de hueso hambriento e Hipo PTH posoperatorio	0	1	1
Lesión n. recurrente (Parálisis)	1	2	3
Lesión n. recurrente (Paresia transitoria)	7	2	9
Lesión n. recurrente (Paresia transitoria) e Hipo PTH posoperatorio	0	2	2

Tabla 7: Complicaciones postoperatorias

Como podemos ver la tabla 7, se han verificado 2 casos de hemorragia intraoperatoria en caso de CA y en uno de ellos también de hipoparatiroidismo post operatorio, y ninguno en caso de CMI; se han verificado 10 casos de hipocalcemia sintomática en caso de CA, uno de ellos acompañado de hipoparatiroidismo postoperatorio y 2 en casos en que se tuvo que convertir la cirugía CMI en CA; se han verificado 4 casos de hueso hambriento, 3 en caso de CA y uno en caso de CMI; se han verificado 3 episodios de parálisis del NRL, uno en caso de CMI, uno en caso de CA y uno en un caso en que se tuvo que convertir la CMI en CA.; se han verificado 11 episodios de paresia transitoria del NRL de los cuales 7 en caso de CMI y 3 en caso de CA (en 2 casos se verificó también hipoparatiroidismo postoperatorio) y 1 en caso de conversión de CMI en CA.

6.1.7 Localización de los adenomas simples

De los 205 casos totales, 166 (80,98%) fueron adenomas, de los cuales, 139 fueron adenomas simples que representan un 83,74% de los adenomas totales (se consideran como simples aquellos adenomas que no han sido catalogados como dobles o ectópicos). La localización preoperatoria de los adenomas simples de acuerdo con la ECO se representa en la tabla 8:

ECO preoperatorio	Frecuencia	%
0	1	0.81
Cuadrante inferior derecho.	48	38.71
Cuadrante inferior izquierdo	36	29.03
Cuadrante superior derecho	2	1.61
Cuadrante superior izquierdo	8	6.45
Lado derecho	21	16.94
Lado izquierdo	8	6.45
Total	124	100.00

Tabla 8: Localización preoperatoria de los adenomas simples de acuerdo con la ECO

La localización preoperatoria de los adenomas simples de acuerdo con la gammagrafía se representa en la Tabla 9:

Gammacámara preoperatoria	Frecuencia	%
0	1	0.83
Cuadrante inferior derecho	44	36.36
Cuadrante inferior izquierdo	33	27.27
Cuadrante superior derecho	2	1.65
Cuadrante superior izquierdo	6	4.96
Lado derecho	24	19.83
Lado izquierdo	11	9.09
Total	121	100.00

Tabla 9: Localización preoperatoria de los adenomas simples de acuerdo con la gammagrafía

La localización preoperatoria de los adenomas simples de acuerdo con la gammagrafía intraoperatoria se representa en la tabla 10:

MGC intraoperatoria	Frecuencia	%
Cuadrante inferior derecho	42	43.75
Cuadrante inferior izquierdo	30	31.25
Cuadrante superior derecho	3	3.12
Cuadrante superior izquierdo	7	7.29
Lado derecho	10	10.42
Lado izquierdo	4	4.17
Total	96	100.00

Tabla 10: Localización preoperatoria de los adenomas simples de acuerdo con la gammagrafía intraoperatoria

A continuación, se presentan las localizaciones de los adenomas en pacientes que presentaban patología tiroidea previa y que fueron intervenidos con CMI.

La localización preoperatoria de los adenomas simples de acuerdo con la ECO se representa en la tabla 11:

ECO preoperatorio	Frecuencia	%
Cuadrante inferior derecho	2	66.67
Lado derecho	1	33.33
Total	3	100.00

Tabla 11: Localización preoperatoria de los adenomas simples de acuerdo con la ECO en pacientes con patología tiroidea previa a la CMI de paratiroides.

La localización preoperatoria de los adenomas simples de acuerdo con la gammagrafía se representa en la tabla 12:

Gammacámara preoperatoria	Frecuencia	%
Cuadrante inferior derecho	2	66.67
Lado derecho	1	33.33
Total	3	100.00

Tabla 12: Localización preoperatoria de los adenomas simples de acuerdo con la gammagrafía en pacientes con patología tiroidea previa a la CMI de paratiroides.

La localización preoperatoria de los adenomas simples de acuerdo con la MGC se representa en la tabla 13:

MGC intraoperatoria	Frecuencia	%
Cuadrante inferior derecho	1	33.33
Cuadrante superior derecho	1	33.33
Lado derecho	1	33.33
Total	3	100.00

Tabla 13: Localización preoperatoria de los adenomas simples de acuerdo con la gammagrafía intraoperatoria en pacientes con patología tiroidea previa a la CMI de paratiroides.

6.1.8 Adenomas ectópicos y adenomas dobles

De los 166 adenomas iniciales, 22 (13%) fueron ectópicos y 6 (3,6%) fueron dobles (todos fueron ipsilaterales derechos).

La localización de los adenomas ectópicos se representa en la tabla 14:

Localización de los adenomas ectópicos	Frecuencia	%
Retroesofágico	5	22.73
Intratiroideo	4	18.18
Tímico	4	18.18
Paraesofágico	3	13.64
Intracapsular	2	9.09
Retroesternal	3	13.65
Vaina carotídea	1	4.55
Total	22	100.0

Tabla 14: Localización de los adenomas ectópicos.

6.1.9 Comparación de la tasa de conversiones en pacientes con patología tiroidea no quirúrgica y en pacientes sin patología tiroidea previa.

Los resultados de las conversiones o no de aquellos pacientes que tenían como patología tiroidea previa un bocio multinodular, un nódulo tiroideo único u otras patologías tiroideas (sin tener en cuenta cirugías previas), están representados en la tabla 15:

Anatomía patológica	Abordaje inicial	Abordaje final	resultado	n
Adenoma	CA	CA	Curado	17
Adenoma	CA	CA	Persistente	1
Adenoma	CMI	CA	Curado	2
Adenoma	CMI	CMI	Curado	18
Adenoma	CMI	CMI	Persistente	1
Hiperplasia	CA	CA	Curado	8
Normalidad	CMI	CA	Persistente	1

Tabla 15: Numero de conversiones en pacientes con patología tiroidea no quirúrgica

En la tabla 16, tenemos en cuenta las conversiones de todos aquellos pacientes que no tenían ningún tipo de patología tiroidea previa:

Anatomía patológica	Abordaje inicial	Abordaje final	resultado	n
Adenoma	CA	CA	Curado	26
Adenoma	CA	CA	Persistente	3
Adenoma	CMI	CA	Curado	3
Adenoma	CMI	CMI	Curado	68
Adenoma	CMI	CMI	Persistente	3
Adenoma	CMI	CMI	Recurrente	2
Hiperplasia	CA	CA	Curado	14
Hiperplasia	CMI	CA	Curado	3
Hiperplasia	CMI	CMI	Curado	2
Lesión tiroidea	CMI	CA	Persistente	1
Normalidad	CA	CA	Curado	1
Normalidad	CMI	CMI	Curado	2

Tabla 16: Numero de conversiones en pacientes sin patología tiroidea previa

Efectuando un análisis de las dos tablas anteriores podemos representar una tabla (tabla17), con el número de conversiones (conversión de técnica quirúrgica de CMI a CA) y no conversiones en pacientes con patología tiroidea previa y en el resto de los pacientes que no tenían patología tiroidea previa:

	Patología tiroidea previa	No patología tiroidea previa
Conversión	3	7
No conversión	45	118

Tabla 17: Tabla con el número de conversiones y no conversiones en pacientes con y sin patología tiroidea previa

Se lleva a cabo una prueba de Chi-cuadrado con estos datos, y nos da un p-valor de 0,8697, lo cual significa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos por lo que se refiere al número de conversiones de técnica quirúrgica.

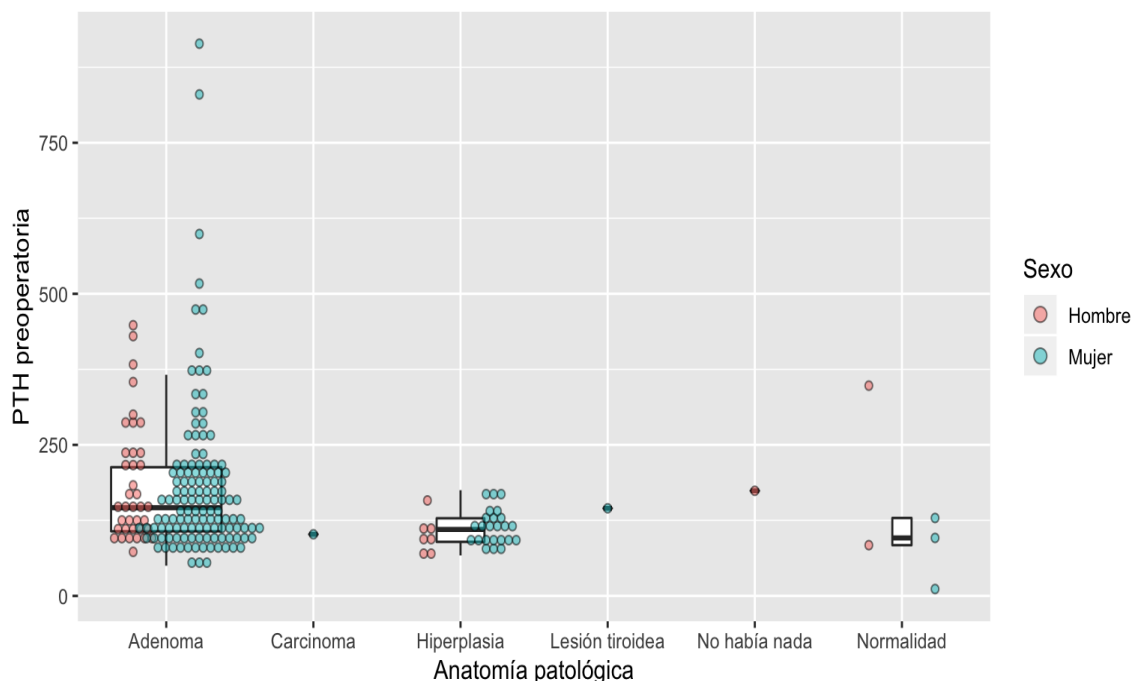
6.2 Modelización estadística

6.2.1 Carácter predictivo de los parámetros analíticos, la edad, y el sexo en los pacientes con HPP y anatomía patológica positiva para adenoma o hiperplasia de paratiroides. Modelo predictivo de la presencia de adenoma de paratiroides y su aplicación en la práctica clínica (objetivo principal).

Respecto a la posible correlación existente entre los parámetros clínicos preoperatorios, específicamente la PTH, el Ca corregido con albumina y el P medidos antes de la operación, y la anatomía patológica y la edad de los pacientes al momento de la cirugía, se ha limitado el análisis a aquellos casos en los que se detectó adenoma o hiperplasia, ya que el número de muestras en los demás grupos no es suficiente para realizar inferencias estadísticas significativas.

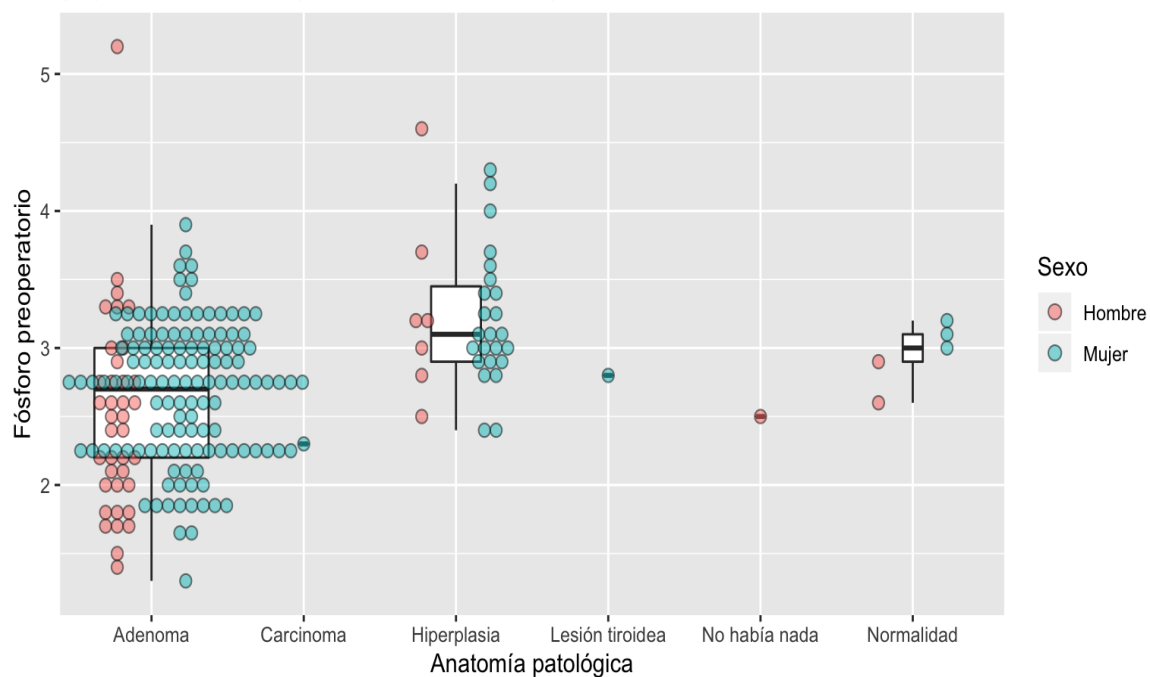
Antes de mostrar y explicar el modelo, se presentan a continuación una serie de gráficas para facilitar la visualización de las posibles relaciones entre estas variables. (Graficas 7, 8, 9, 10).

Diagrama de cajas y puntos de los niveles de PTH preoperatoria
(según anatomía patológica y dividiendo por sexo)



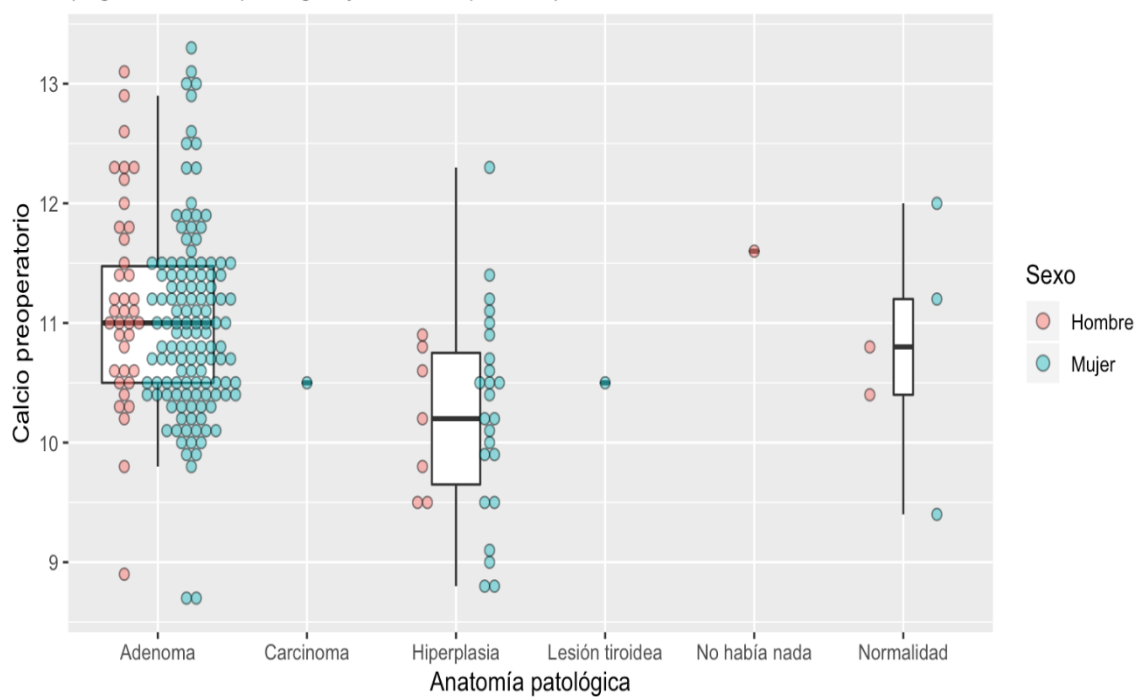
Grafica 7: Diagrama de cajas y puntos de los niveles de PTH preoperatoria según anatomía patológica y dividido por sexo.

Diagrama de cajas y puntos de los niveles de fósforo preoperatorio
(según anatomía patológica y dividiendo por sexo)

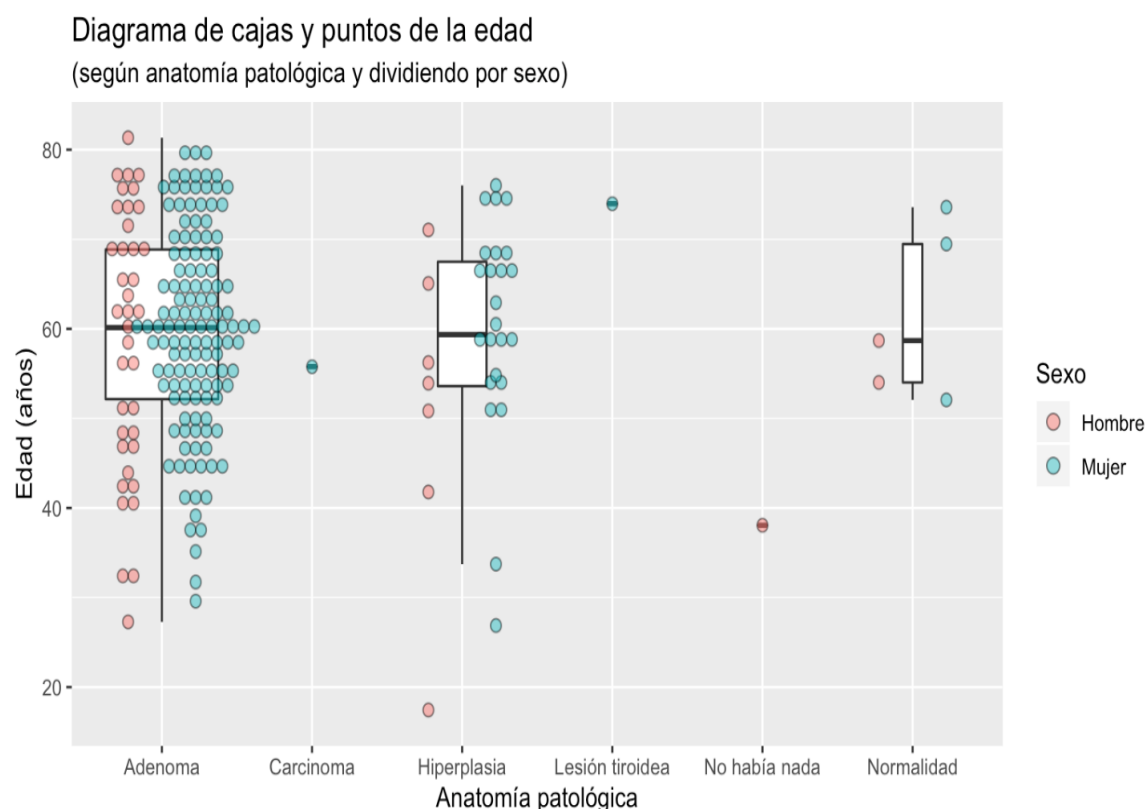


Grafica 8: Diagrama de cajas y puntos de los niveles de P preoperatorio según anatomía patológica y dividido por sexo

Diagrama de cajas y puntos de los niveles de calcio preoperatorio
(según anatomía patológica y dividiendo por sexo)



Grafica 9: Diagrama de cajas y puntos de los niveles de Calcio corregido preoperatorio según anatomía patológica y dividido por sexo



Grafica 10: Diagrama de cajas y puntos de los niveles de la edad de los pacientes según anatomía patológica y dividido por sexo

Como podemos observar en las gráficas, a pesar de que, como ya sabíamos desde el análisis descriptivo, el número de mujeres es mayor que el de hombres, la distribución de ambos sexos para todas las variables consideradas es aproximadamente la misma, por lo que no esperamos encontrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo. Con la edad ocurre algo parecido. Sin embargo, para los distintos parámetros clínicos preoperatorios sí que parece existir una variabilidad bastante acusada entre los diferentes grupos.

Para ver si estas relaciones que hemos visto en las gráficas tienen alguna relevancia a nivel estadístico, se ha llevado a cabo un modelo de regresión logística en el que tenemos como variable respuesta la anatomía patológica (es decir, si un determinado paciente tiene un adenoma o una hiperplasia) y como variables explicativas los niveles de PTH, Ca corregido con albúmina o con proteínas totales en los casos en que no disponíamos del primer dato y P preoperatorios, ajustados además por la edad y el sexo de los pacientes.

Los resultados del modelo son los representados en la siguiente tabla 18:

Término	Estimación	Error estándar	IC 95% inf.	IC 95% sup.	P-valor
(Intercepto)*	0.1537754	4.2381263	0.0000309	583.6555770	0.6586581
PTH	1.0164736	0.0056628	1.0061756	1.0289034	0.0039094
Ca corregido	2.1013038	0.3377761	1.1083442	4.2054818	0.0279225
fosforo	0.2015994	0.4786778	0.0744327	0.4961915	0.0008210
Edad	0.9658731	0.0219562	0.9230577	1.0067620	0.1137724
Sexo cat mujer	1.4667759	0.5752030	0.4518374	4.4477931	0.5054316

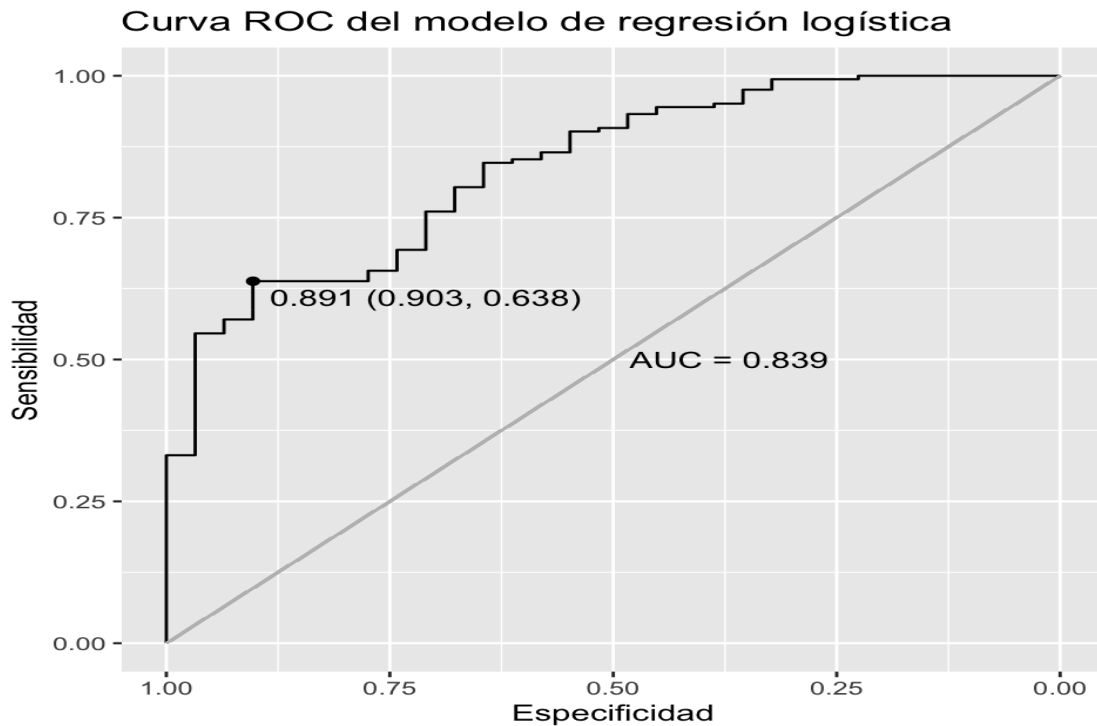
Tabla 18: Modelo de regresión logística

*El intercepto es un valor que se define como el logaritmo de las odds de que un paciente tenga un adenoma cuando todas las variables del modelo (edad, sexo, PTH, Ca y P) son 0.

Como podemos observar, tanto la PTH como el Ca y el P tienen un efecto estadísticamente significativo sobre los odds (probabilidades) de que la muestra sea adenoma o hiperplasia, según los valores que tengan estas variables. Ni la edad ni el sexo son estadísticamente significativos, pero como son variables control es necesario mantenerlas en el modelo de todas formas. La interpretación de los resultados es la siguiente:

- Un incremento de una unidad en los niveles séricos de PTH hace que las odds de que el paciente tenga un adenoma (y no una hiperplasia) sean 1,02 veces mayores, con un intervalo de confianza al 95% entre 1,0061756312 y 1,0289034.
- Un incremento de una unidad en los niveles de calcio hace que las odds de que el paciente tenga un adenoma (y no una hiperplasia) sean 2,1 veces mayores, con un intervalo de confianza al 95% entre 1,1083442032 y 4,2054818.
- Un incremento de una unidad en los niveles de fósforo multiplica por 0,202 las odds de que el paciente tenga un adenoma (y no una hiperplasia), con un intervalo de confianza al 95% entre 0,0744326817 y 0,4961915. Es decir, un incremento del fósforo está asociado a una menor probabilidad de tener adenoma frente a hiperplasia.

Sin embargo, en este caso no nos interesan las estimaciones que el modelo haga del efecto de estas variables sobre la anatomía patológica, sino cómo de buena es la capacidad predictiva de nuestro modelo. Para ello, trazamos la curva ROC del modelo y calculamos el área bajo dicha curva (Grafica 11):



Grafica 11: Curva ROC del modelo de regresión logística

Obtenemos un área bajo la curva ROC de 0,839, o lo que es lo mismo: nuestro modelo es capaz de clasificar correctamente una muestra como adenoma o hiperplasia en base a los parámetros clínicos preoperatorios un 83,9% de las veces, el cual es un valor muy bueno teniendo en cuenta el tamaño muestral del estudio.

Cabe señalar que hemos utilizado los valores de Ca corregido con albúmina, utilizando los corregidos con proteínas totales en los casos en que no disponíamos del primer dato.

La probabilidad **P** de que un paciente tenga un adenoma, según el modelo, viene dada por la siguiente fórmula:

$$p = \frac{e^{-1.87226250 + pth \cdot 0.01633941 + calcio \cdot 0.74255801 + fósforo \cdot -1.60147251 + edad \cdot -0.03472284 + sexoMujer \cdot 0.38306673}}{e^{-1.87226250 + pth \cdot 0.01633941 + calcio \cdot 0.74255801 + fósforo \cdot -1.60147251 + edad \cdot -0.03472284 + sexoMujer \cdot 0.38306673} + 1}$$

* Existe un valor para pasar de la categoría de sexo hombre a mujer que es de 0,38306673; por lo tanto, si calculamos la probabilidad para un hombre, en la fórmula el término **sexoMujer** asumirá un valor de 0, mientras en el caso de una mujer, dicho término asumirá un valor de 1.

DETERMINACIÓN DE UN PUNTO DE CORTE

Con el fin de reducir la posibilidad de tomar decisiones erróneas, determinar un punto de corte óptimo para una variable cuantitativa es un problema común que ha sido objeto de estudio. Para encontrar dicho punto de corte en una región continua, muchos estudios se centran en la curva ROC, que como se ha mencionado, evalúa la capacidad diagnóstica de un clasificador binario de manera global.

La curva ROC se construye trazando y conectando todas las tasas de verdaderos positivos (TPR) correspondientes con la tasa de falsos positivos (FPR). La TPR también se conoce como sensibilidad, mientras que la FPR se obtiene restando la especificidad de 1. El área bajo la curva (AUC), que varía de 0,5 a 1, es una medida de la utilidad del clasificador. Cuanto mayor sea el AUC, mejor será el clasificador.

Se han utilizado dos tipos de métodos para seleccionar el punto de corte:

- Métodos de selección automática que determinan el punto de corte "ideal" utilizando algoritmos predefinidos. Los métodos más comunes son el Índice de Youden (que maximiza la precisión en la predicción), métodos que maximizan el valor predictivo negativo, métodos basados en el valor p mínimo y métodos basados en la prevalencia, entre otros.
- Métodos de selección personalizados que se adaptan al contexto específico de los datos que estamos trabajando. Estos métodos se basan en un análisis único de coste-beneficio para nuestros datos y tienen como objetivo minimizar el coste de clasificar incorrectamente una muestra.

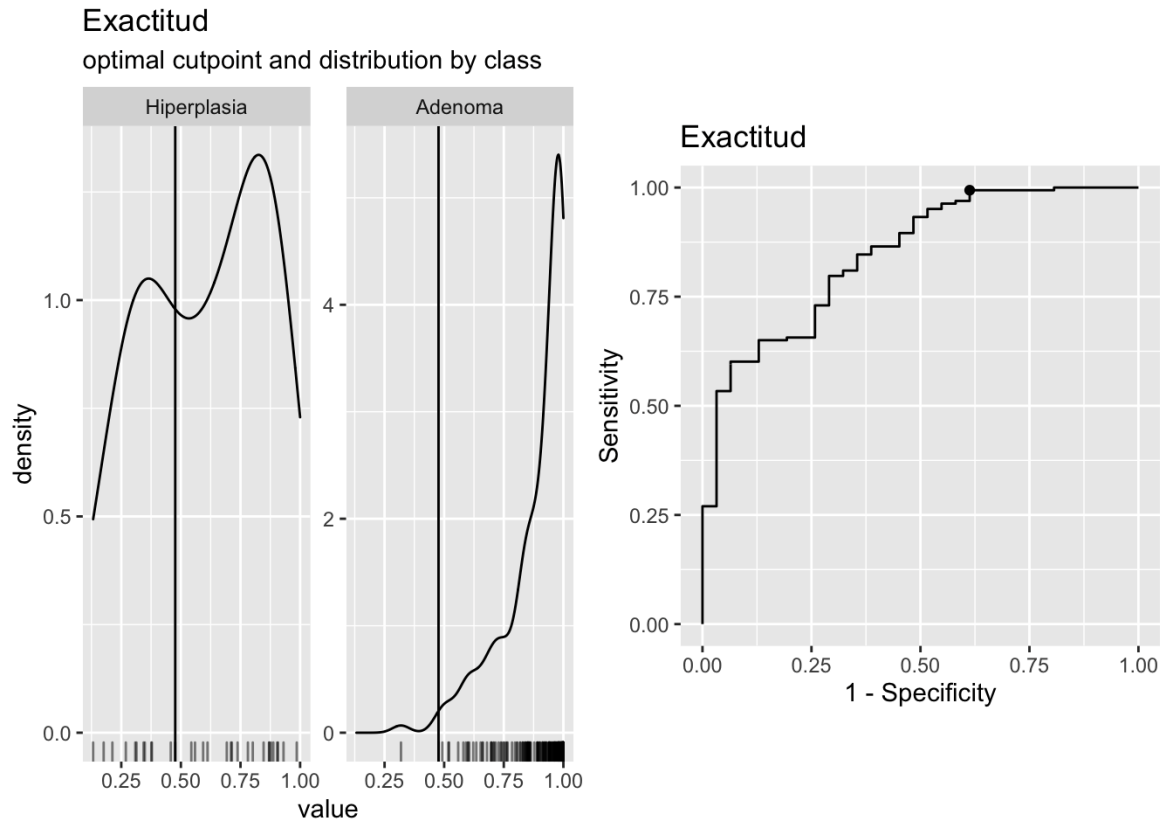
Los métodos utilizados finalmente fueron: índice de Youden, sensibilidad, especificidad, valor máximo de sensibilidad + especificidad, exactitud (accuracy), valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y F-1 Score.

De todos ellos, se escogió la exactitud como el más apropiado: **Exactitud (accuracy)** (Gráficas 12 y 13).

La exactitud, o accuracy, se define como la proporción de casos correctos (es decir, verdaderos positivos y verdaderos negativos) que el método diagnóstico (nuestro modelo en este caso) es capaz de detectar:

$$\text{Exactitud} = \frac{VP + VN}{VP + FP + VN + FN}$$

En este contexto se ha considerado como “positivo” detectar un adenoma y como “negativo” una hiperplasia. Con este método se elige el punto de corte que nos lleva al mayor porcentaje posible de clasificación correcta de adenomas e hiperplasias.



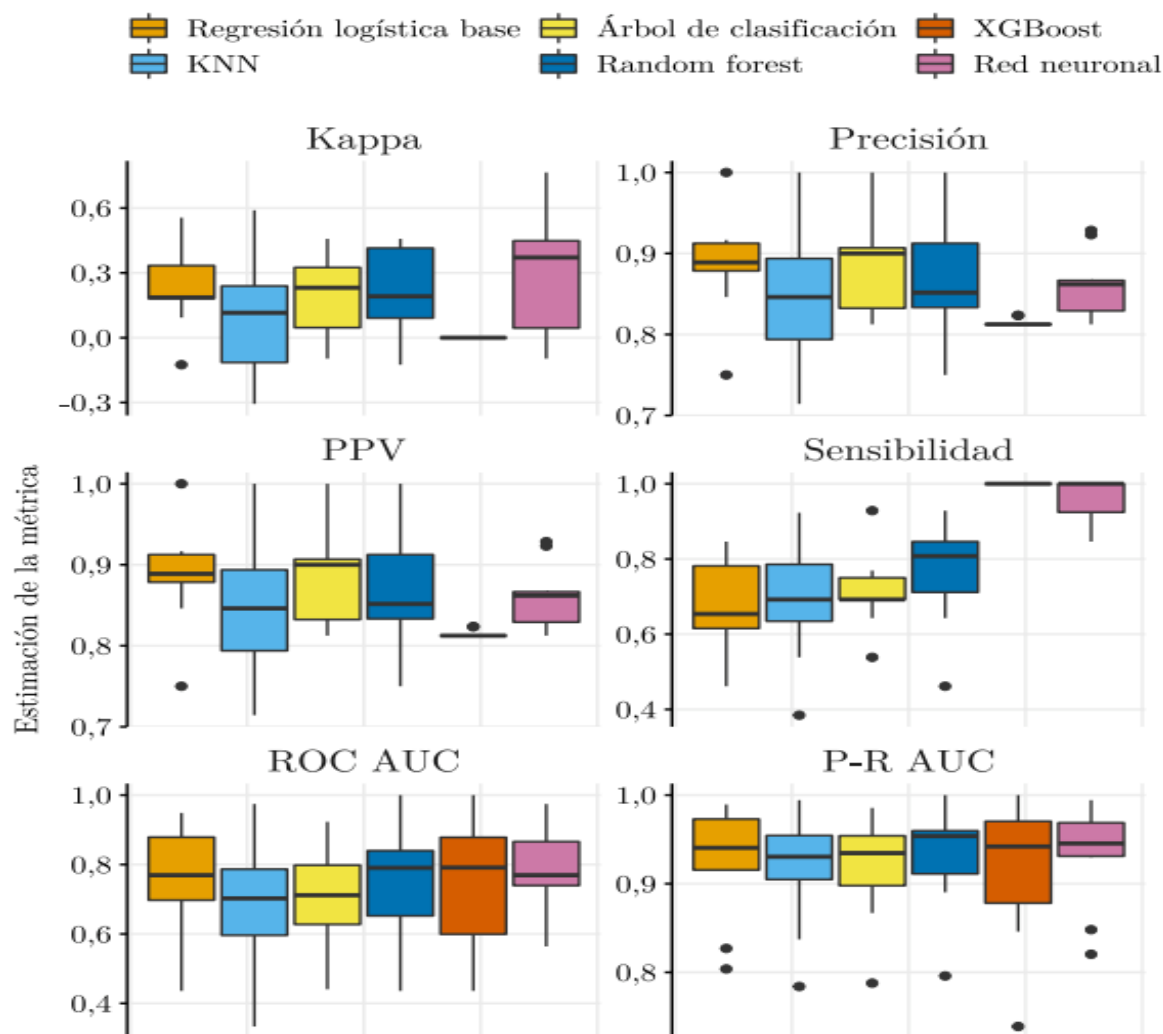
Graficas 12 y 13: Evaluación del modelo sencillo de regresión logística (Exactitud)

Tras la creación del modelo anterior de regresión logística, se optó por adoptar una nueva estrategia que permitiera desarrollar un modelo capaz de llevar a cabo predicciones más fiables, con el objetivo final de crear una calculadora web que permitiera ayudar en la predicción de la anatomía patológica.

Para ello, se definieron los siguientes modelos de clasificación (grafica 14):

- Regresión logística base
- Árbol de clasificación
- KNN
- Random forest
- XGBoost
- **Red neuronal**

Comparación de modelos



Grafica 14: Representación mediante diagrama de cajas de las métricas obtenidas por cada modelo de calificación

Para cada uno de los modelos, se trabajó con un conjunto de datos inicial de 205 casos, los cuales se dividieron en un 80% para el conjunto de entrenamiento y un 20% para el conjunto de prueba. Esta división permitió realizar ajustes y evaluaciones en diferentes etapas del proceso.

El conjunto de entrenamiento, que representa el 80% de los datos iniciales, fue utilizado para ajustar y optimizar los modelos. Para reducir el sesgo y garantizar una mayor robustez en la selección del modelo final, se implementó una técnica conocida como validación cruzada. Esta técnica consiste en dividir el conjunto de entrenamiento en varias partes y entrenar los modelos en cada una de ellas. Al evaluar el rendimiento de los modelos

resultantes, se pudo obtener una estimación más confiable de su capacidad para generalizar los resultados.

Después de un exhaustivo análisis comparativo, se determinó que el **modelo de red neuronal monocapa** presentaba el mejor rendimiento, por lo que fue el utilizado finalmente para el diseño de la calculadora web.

Al evaluar este modelo en el conjunto de pruebas, se obtuvieron resultados prometedores. El área bajo la curva ROC fue de aproximadamente 77%, lo que indica una capacidad relativamente buena del modelo para distinguir entre adenomas y no adenomas. Además, la sensibilidad del modelo fue del 96%, lo que significa que logró identificar correctamente casi todos los casos de adenomas en el conjunto de prueba. La disminución en el valor del área bajo la curva ROC con respecto a la regresión logística desarrollada inicialmente se debe a que las nuevas técnicas empleadas tienen en cuenta una aplicación más realista de los modelos predictivos frente a datos a los que el modelo no se ha enfrentado. Para establecer un umbral de decisión práctico, se determinó un punto de corte del 41% en la probabilidad estimada por la calculadora web. Este punto de corte fue seleccionado para maximizar la sensibilidad del modelo, es decir, la capacidad de identificar correctamente los casos de adenoma. En consecuencia, cualquier paciente cuya probabilidad de tener un adenoma según la calculadora sea igual o mayor al 41% será considerado como que tiene un adenoma, mientras que aquellos con una probabilidad inferior al 41% se considerarán como que no tienen un adenoma.

En resumen, la metodología estadística aplicada en el desarrollo del modelo de red neuronal fue rigurosa y basada en la división de datos en conjuntos de entrenamiento y prueba, así como en la implementación de validación cruzada. El modelo de red neuronal monocapa demostró un rendimiento destacado, con un área bajo la curva ROC de aproximadamente 77% y una S del 96%.

El paso final es transformar el modelo predictivo más eficaz obtenido, en este caso una red neuronal, en una herramienta accesible y utilizable por profesionales clínicos sin necesidad de conocimientos técnicos avanzados en estadística o aprendizaje automático. Con este objetivo, se ha desarrollado una aplicación web interactiva utilizando la plataforma Shiny, que permite al profesional introducir las variables clínicas correspondientes a un paciente y obtener de forma inmediata una estimación de la probabilidad de que se trate de un

adenoma. La aplicación incorpora además una interpretación automática del resultado en función del punto de corte seleccionado, facilitando así la toma de decisiones clínicas de forma sencilla, rápida y basada en evidencia cuantitativa.

La aplicación se puede consultar en la dirección web (Figura 4):

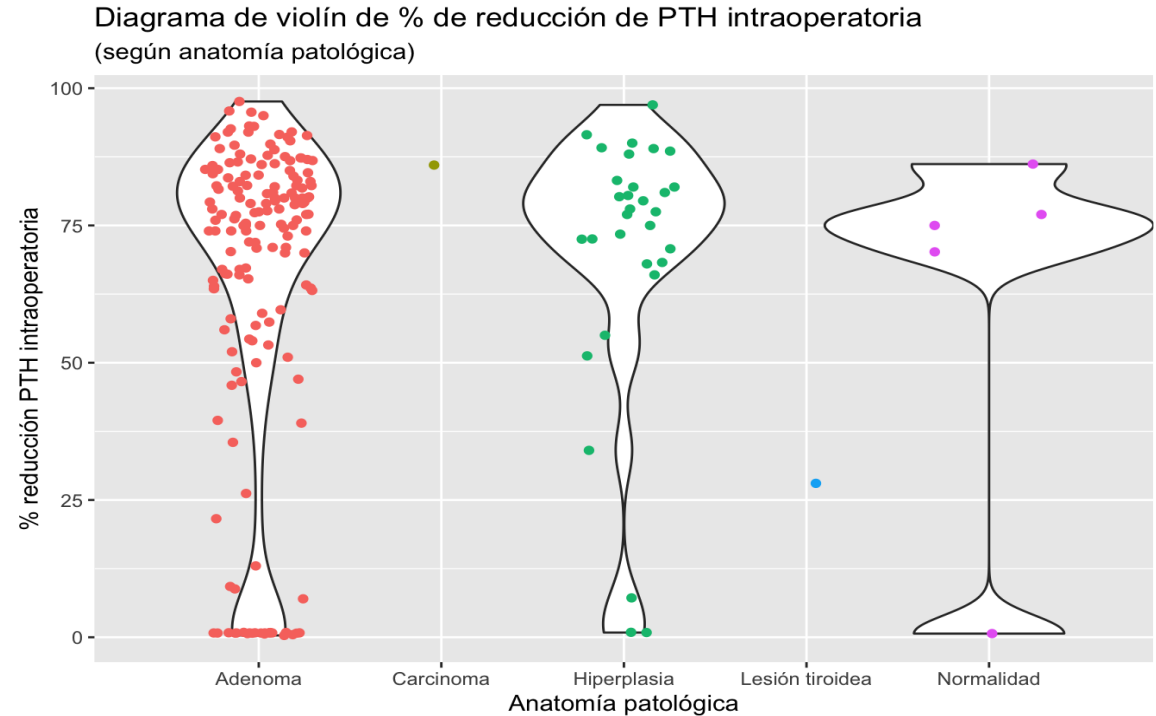
<https://gmroble.shinyapps.io/adenomapp/>

Figura 4: Captura de pantalla de la página principal de la Web <https://gmroble.shinyapps.io/adenomapp/>

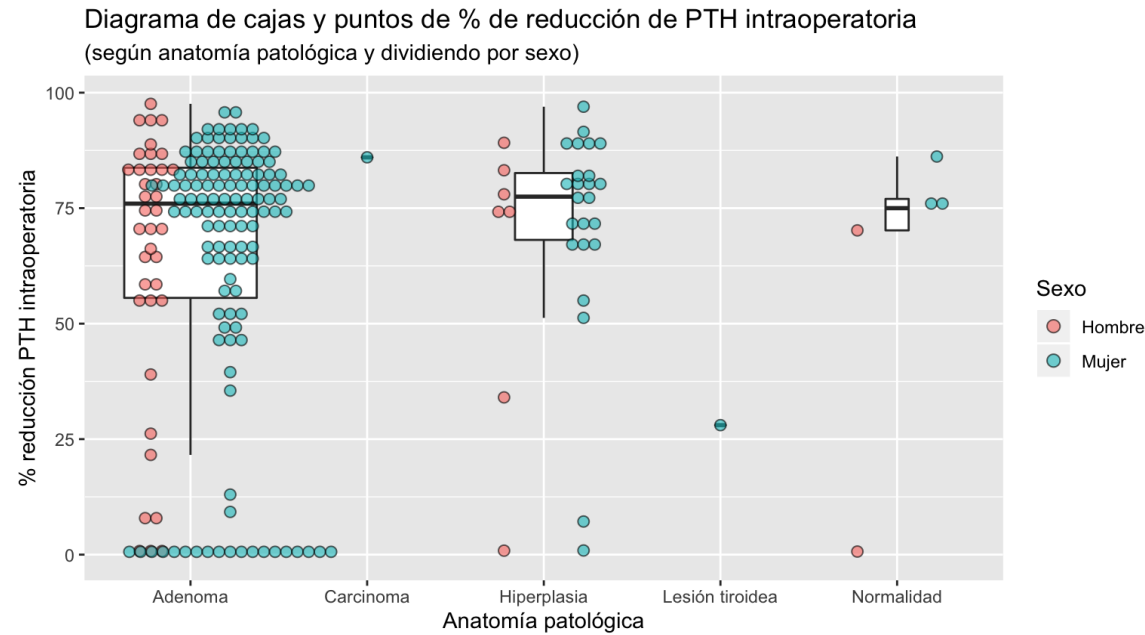
6.2.2 Determinación del carácter predictivo de la reducción de PTHi según el resultado de la anatomía patológica en los pacientes intervenidos de HPP.

En este contexto también queríamos estudiar si la disminución de PTHi variaba de forma estadísticamente significativa según la anatomía patológica, edad y sexo de los pacientes. Vamos a utilizar tan solo las categorías de adenoma e hiperplasia, debido al reducido número de datos que tenemos para las otras.

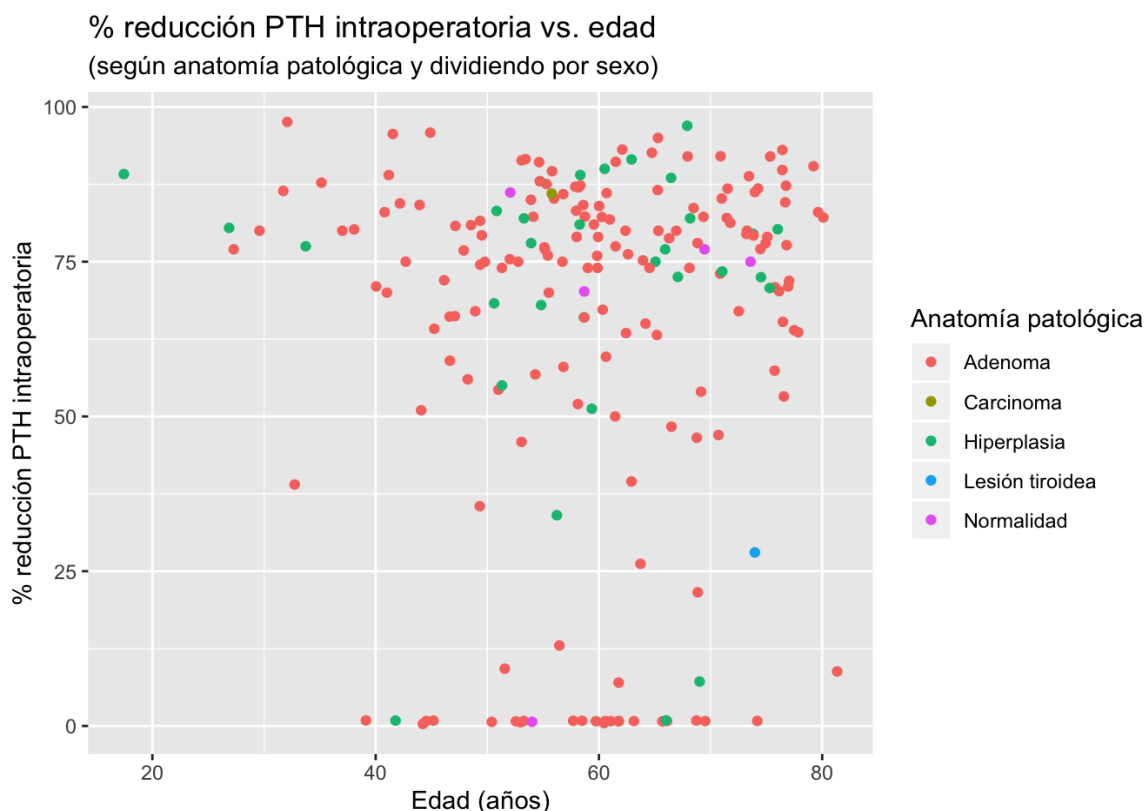
De forma análoga al caso anterior, antes de comenzar con la modelización estadística vamos a representar gráficamente primero las relaciones entre las variables (graficas 15, 16 y 17)):



Grafica 15: Diagrama de violín de porcentaje de reducción de PTH intraoperatoria según anatomía patológica



Grafica 16: Diagrama de cajas y puntos de % de reducción de PTH intraoperatoria según anatomía patológica dividido por sexo



Grafica 17: Diagrama de % de reducción de PTH intraoperatoria según edad de los pacientes y dividido por anatomía patológica y sexo

Tanto en una gráfica como en otra no parecía percibirse a simple vista un cambio importante en el porcentaje de reducción de la PTHi entre los casos de adenoma y de hiperplasia. Para comprobar de forma más rigurosa si fue así, llevamos a cabo una regresión beta, que es un modelo estadístico que utilizamos cuando nuestra variable de interés toma valores entre 0 y 1 (que es el caso del porcentaje de reducción de la PTHi, que en lugar de tanto por cien puede expresarse igualmente como tanto por uno). Como variable explicativa principal tendremos la anatomía patológica, ajustando de nuevo por la edad y el sexo de los pacientes.

Los resultados del modelo son los representados en la tabla 19:

Componente	Término	Estimación	Error estándar	IC 95% inf.	IC 95% sup.	P-valor
media	(Intercepto)	0.0681811	0.4807340	-0.8740403	1.0104025	0.8872167
media	A.P. cat modeling Adenoma	-0.2400667	0.2297774	-0.6904222	0.2102889	0.2961251
media	Edad	0.0062461	0.0069968	-0.0074675	0.0199596	0.3720188
media	Sexo cat Mujer	-0.0185170	0.1999555	-0.4104226	0.3733887	0.9262170
precisión	(Intercepto)	-0.1562904	0.4054061	-0.9508718	0.6382909	0.6998554
precisión	Edad	0.0099483	0.0067306	-0.0032434	0.0231399	0.1393874

Tabla 19: Modelo de regresión beta

A continuación, se analizan en profundidad los resultados obtenidos a partir del modelo de regresión beta, resumidos en la tabla correspondiente:

- El intercepto, que no tiene relevancia clínica, con una estimación de 0,0681811 y un P-valor de 0,8872167, representa el porcentaje de reducción de PTHi basal cuando todas las variables categóricas están en su categoría de referencia.
- La anatomía patológica (adenoma vs hiperplasia), con una estimación de 0,2400667 y un P-valor de 0,2961251, nos indica que los pacientes con adenoma muestran una reducción de PTHi aproximadamente 24 puntos porcentuales menor que aquellos con hiperplasia. Sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p > 0,05$), lo que indica que el tipo de anatomía patológica no influye de manera significativa en el porcentaje de reducción de la PTHi.
- La edad, con una estimación de 0,0062461 y un P-valor de 0,3720188, nos sugiere que, por cada año adicional de edad, el porcentaje de reducción de PTHi aumenta en 0,62 puntos porcentuales. Esta relación no es estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

- El sexo (mujer vs hombre), con una estimación de -0,0185170 y un P-valor de 0,9262170, nos indica que las mujeres presentan una reducción de PTHi 1,85 puntos porcentuales menor que los hombres. Esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

- Las variables de la precisión (intercepto y edad), con un P-valor de 0,6998554 y 0,1393874 respectivamente, indican que la edad tampoco afecta significativamente la variabilidad del porcentaje de reducción de PTHi.

En conclusión, podemos afirmar que ninguna de las variables incluidas en el modelo (anatomía patológica, edad y sexo) presentan una relación estadísticamente significativa con el porcentaje de reducción de PTHi intraoperatoria (todos los p-valores $> 0,05$).

Esto confirma la hipótesis planteada inicialmente en el apartado: el porcentaje de reducción de la PTHi no varía de forma significativa entre los casos de adenoma y de hiperplasia, ni se ve influenciado significativamente por la edad o el sexo del paciente.

6.2.3 Concordancia de las pruebas preoperatorias (ECO y gammagrafía) e intraoperatorias (gammagrafía con minigammacámara)

La sensibilidad (S) de la prueba diagnóstica nos indica la capacidad de dicha prueba para dar como casos positivos los casos en los que realmente hay un adenoma, de forma que caracteriza la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad en los sujetos enfermos.

Por su parte, la especificidad (E) nos indica la capacidad de la prueba diagnóstica para dar como casos negativos aquellos en los que realmente no hay adenomas, es decir, la proporción de todos aquellos no adenomas correctamente identificados. Por tanto, la E caracteriza la capacidad de la prueba para detectar la ausencia de adenomas en sujetos sanos.

En ambos casos, podemos considerar que cuanto más próximos son a 100% ambos términos mejor es la prueba diagnóstica, ya que tiene una mayor capacidad de discriminación, tanto para casos verdaderamente positivo (S) como verdaderamente negativos (E).

La S y E de los estudios localizadores se han cuantificado en base a las siguientes ecuaciones:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Verdaderos positivos (VP)}}{\text{Verdaderos positivos (VP)} + \text{Falsos negativos (FN)}},$$
$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Verdaderos negativos (VN)}}{\text{Verdaderos negativos (VN)} + \text{Falsos positivos (FP)}}$$

Para el cálculo de la S y E de las pruebas diagnósticas pre e intraoperatorias se tendrán en cuenta los verdaderos positivos (VP) (concordancia entre las pruebas de imagen preoperatorias e/o intraoperatorias y la localización intraoperatoria de la lesión, y anatomía patológica positiva por adenoma), falsos negativos (FN) (casos de no localización de la lesión o de no concordancia entre las pruebas de imagen preoperatorias y/o intraoperatorias y la localización intraoperatoria de la lesión, y anatomía patológica positiva por adenoma; se incluyen también los casos con patología tiroidea asociada, y los casos de doble adenoma), falsos positivos (FP) (concordancia entre las pruebas de imagen preoperatorias y/o intraoperatorias y la localización intraoperatoria de la lesión, y anatomía patológica negativa por adenoma; dicho de otras palabras las pruebas de imagen marcan la lesión como si fuera un adenoma) y verdaderos negativos (VN) (casos de no localización de la lesión o de no concordancia entre las pruebas de imagen preoperatorias y/o intraoperatorias y la localización intraoperatoria de la lesión, y anatomía patológica negativa per adenoma; se incluyen también los casos con patología tiroidea asociada). Todos estos valores aparecen resumidos en las correspondientes matrices de confusión.

La matriz de confusión es un método que permite resumir de forma visual y fácilmente entendible los falsos y verdaderos positivos y negativos, que serán utilizados para el cálculo de la S y de la E de acuerdo con las fórmulas indicadas anteriormente.

En base a estas definiciones podemos representar lo que se conoce como una matriz de confusión (tabla 20):

	Adenomas	No adenomas
Predicción de adenoma	Verdaderos positivos (VP)	Falso positivo (FP)
Predicción de no adenoma	Falsos negativos (FN)	Verdadero negativo (VN)

Tabla 20: Matriz de confusión teórica

Nos vamos a fijar primero en la sensibilidad y especificidad de las pruebas preoperatorias (ECO y gammagrafía), (tabla 21), y luego en las intraoperatorias (gammagrafía con MGC) (tabla 23); en ambos casos se cruzan los resultados de concordancia o no concordancia (por lateralidad y/o cuadrantes) de las pruebas de imagen con los resultados de la anatomía patológica.

Anatomía patológica	ECO-gammacámara preoperatorias y concordancia intraoperatoria	n
Adenoma	Concordancia (en 7 casos había patología tiroidea asociada)	135
Adenoma	No localiza la lesión o la marca mal (en 10 casos había patología tiroidea asociada, en 7 casos se trataba de un doble adenoma)	31
Carcinoma	No se efectúan pruebas diagnósticas preoperatorias con ECO y gammacámara	1
Hiperplasia	Marca como adenoma	8
Hiperplasia	No localiza la lesión o la marca mal (en 5 casos había patología tiroidea asociada)	23
Lesión tiroidea	No localiza (por patología tiroidea)	1
Normalidad	Marca como adenoma	2
Normalidad	No localiza la lesión o la localiza mal	4

Tabla 21: Comparación de los resultados de la anatomía patológica con las localizaciones de las pruebas de imagen preoperatorias y concordancia intraoperatoria de la localización de la lesión

La matriz de confusión resultante para las pruebas preoperatorias (ECO + gammagrafía) es la representada en la siguiente tabla 22:

	Adenomas	No adenomas
Predicción de adenoma	135	10
Predicción de no adenoma	31	28

Tabla 22: Matriz de confusión de las pruebas preoperatorias

Los cálculos se efectúan sobre 204 pacientes puesto que en un caso (carcinoma de paratiroides) no se efectuaron ECO y gammagrafía preoperatorias.

De 166 adenomas totales (incluyendo los dobles y los ectópicos) clasifica correctamente a 135, por lo que la **S** de la combinación de la ECO y gammagrafía preoperatorias es de $135/(135+31)=81,32\%$ mientras que la **E** es de $28/(28+10)=73,68\%$.

Anatomía patológica	MGC y concordancia intraoperatoria	n
Adenoma	Concordancia (en 3 casos había patología tiroidea asociada)	108
Adenoma	Fracaso por doble adenoma	1
Adenoma	No se efectúa prueba con MGC	57
Carcinoma	No se efectúa prueba con MGC	1
Hiperplasia	Marca como adenoma	2
Hiperplasia	No localiza la lesión o la marca mal	4
Hiperplasia	No se efectúa prueba con MGC	25
Lesión tiroidea	No localiza la lesión o la marca mal	1
Normalidad	Marca como adenoma	1
Normalidad	No localiza la lesión o la marca mal	2
Normalidad	No se efectúa prueba con MGC	3

Tabla 23: Comparación de los resultados de la anatomía patológica con las localizaciones de las pruebas diagnósticas de imagen y la concordancia intraoperatorias

La matriz de confusión para las pruebas intraoperatorias (MGC intraoperatoria) es la representada en la tabla 24:

	Adenomas	No adenomas
Predicción de adenoma	108	3
Predicción de no adenoma	1	7

Tabla 24: Matriz de confusión de las pruebas intraoperatorias

En el caso de la MGC (prueba intraoperatoria) y los adenomas, hay 57 casos de adenomas en los que no tenemos datos de MGC, por lo que la sensibilidad se calculará sobre 119 pacientes y sobre 108 casos de adenomas.

Así pues, la **S** de la MGC intraoperatoria es de: $108/(108+1)=99,08\%$ y la **E** es de: $7/(7+3)=70,00\%$

7. DISCUSIÓN

Hasta comienzos de la década de 1980, las pruebas de localización preoperatorias en el HPP tenían un papel considerado secundario. Esta visión queda ejemplificada en una conocida afirmación de J. L. Doppman, que refleja fielmente el enfoque de la época: “El mejor estudio de localización ante una primera exploración en un paciente diagnosticado de hiperparatiroidismo primario es localizar a un cirujano experimentado”(149). Por entonces se consideraba imperativa la exploración bilateral del cuello y la identificación de las cuatro glándulas paratiroides y ante el aspecto macroscópico observado, se establecía el diagnóstico de sospecha. Posteriormente, gracias al avance y perfeccionamiento de las técnicas de localización preoperatorias e intraoperatorias, así como a la introducción de la determinación de la PTHi, se produjo un cambio significativo en el enfoque quirúrgico del HPP.

Dado que aproximadamente el 85% de los casos se deben a un adenoma único, se empezó a considerar innecesaria la exploración bilateral del cuello optándose por la exploración unilateral guiada por las técnicas de localización y con posterioridad se ha impuesto la exéresis exclusiva del adenoma con abordajes limitados; lo que se ha llamado CMI. Esta técnica quirúrgica, como indicó R. Udelsman en su publicación del 2002 basada sobre un estudio realizado con 656 pacientes, remplazaba el tratamiento quirúrgico tradicional para el HPP(150). El mismo R. Udelsman en el 2011 publicó un artículo sobre 1650 pacientes(16) volviendo a confirmar lo dicho anteriormente.

En el Servicio de ORL del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia la cirugía del HPP ha evolucionado de una manera similar. Se realizaba exploración bilateral sistemática hasta el año 2001 en el que con la incorporación de la gammagrafía con 99mTc-SESTAMIBI, la puesta en marcha de la técnica de PTH intraoperatoria, y gracias a los estudios de la Dra. María José Ferrer Ramírez que publicó su tesis doctoral en el 2002 titulada “Evaluación crítica de los aspectos clínicos y terapéuticos del hiperparatiroidismo primario”(145), se pasó a realizar exploración unilateral en los adenomas.

Posteriormente, a partir del año 2009, la incorporación de la MGC intraoperatoria facilitó el desarrollo y consolidación de la CMI radioguiada con MGC.

Los estudios iniciados por la Dra. Ferrer fueron sucedidos por los del Dr. Carlos Francisco Pérez-Bermúdez Megía quien presentó en el 2017 su tesis doctoral titulada “Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el hiperparatiroidismo primario. Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados”(146). Conforme ha ido mejorando la técnica quirúrgica, también han ido mejorando las pruebas de localización preoperatorias hasta llegar al 2025 donde disponemos numerosas técnicas de localización preoperatorias de lesiones de glándulas paratiroides, el ultimo la 18F-colina PET/TC que ha demostrado ser una técnica de imagen de alto rendimiento para la localización preoperatoria de glándulas paratiroides anormales en el HPP siendo superior a la ECO, la gammagrafía con 99mTc-MIBI y la TC-4D o la RMN(121), pero su coste excesivo limita su uso.

Este estudio, permite contrastar los resultados de los estudios previos realizados en el Servicio de ORL del Hospital Universitario Doctor Peset y compararlos con otros estudios de referencia bibliográfica y sobre todo iniciar una nueva línea de investigación sobre el valor predictivo de parámetros analíticos, demográficos y anatomopatológicos relacionados con el HPP. La literatura científica reciente presenta una limitada constancia sobre este aspecto. Esto permitirá predecir de manera más exhaustiva la presencia de los adenomas de glándulas paratiroides y decidir cuál es la prueba de imagen más adecuada para su localización.

Para que una variable pueda considerarse como un indicador pronóstico de uso extendido, esta debe ser universalmente evaluable, fácilmente disponible, reproducible, tener un bajo coste y ser fácil de estandarizar(151) que es lo que se pretende obtener en el objetivo principal de este estudio.

La presente discusión se estructura en torno a los principales resultados obtenidos, con el objetivo de interpretarlos críticamente en relación con la literatura existente y los objetivos de la investigación.

7.1 Análisis descriptivo de los datos

7.1.1 Variables demográficas: género y edad

Hemos visto en el apartado resultados, que en las variables demográficas (género y edad) de los pacientes con HPP, se evidencia una prevalencia muy importante de mujeres 76,59% y una edad con una media de 59,50 años, (DS = 12,2 años). En este estudio, además, el 68,45% de los hombres y el 82,80% de las mujeres eran mayores de 50 años. Comparando nuestros resultados con algunos de los estudios con mayor número de pacientes hasta la fecha y con los de las dos tesis elaboradas en el Hospital Universitario Doctor Peset anteriores a esta, podemos ver que nuestros resultados son muy parecidos a los de la literatura internacional.

Relativamente a la comparación de porcentaje de mujeres, hemos considerado los estudios de M. J. Ferrer Ramírez 85,9%(145), de C. F. Pérez-Bermúdez Megía 76,76%(146), de R. Udelsman 75.9% en caso de CMI y de 72,9% en caso de cirugía standard(16), de Y. Ebner 79%(152), de M. B. Flynn 73,33%(153), de E. Soto-Pedre 72,3%(154) y de J. Darbá 72,17%(97) y comparándolos con el presente estudio cuyo porcentaje fue del 76,59% se evidencia una similitud de resultados.

Como ya se ha mencionado, la media de edad de los casos intervenidos es de $59,90 \pm 12,2$ años (edad $\pm$ DS) con un rango comprendido entre los 17,4 y los 81,34 años y encontrándose un 50% de los pacientes entre los 52,56 y los 68,83 años; en las tesis de M. J. Ferrer Ramírez y de C. F. Pérez-Mermúdez Megía la media de edad era respectivamente de 58,41 años con un rango de 15 - 80 años(145) y de 61,05 años con un rango de 17,44 – 81,34 años(146); mientras que en el estudio de R. Udelsman del 2011 sobre 1650 pacientes era de $58,7 \pm 13,8$ años en caso de cirugía estándar y de $57 \text{ años} \pm 14,2 \text{ años}$ en caso de CMI(16); en el de M. B. Flynn del 2015 era de 57 años con un rango de entre 17 y 93 años(153); en el de E. Soto-Pedre del 2023 sobre 2118 pacientes era de $64,6 \pm 14,4$ años(154); en el de J. Darbá del 2020 sobre 13897 pacientes registrados en España de HPT y de estos 8080 con HPP era de $59,98 \pm 14,58$ (97). Estos datos también son muy parecidos a los registrados en nuestro estudio.

En nuestro trabajo, se ha podido apreciar un aumento exponencial de casos de HPP en mayores de 50 años tanto en hombres (68,45%) como en mujeres (82,80%) y unos datos parecidos se reflejan también en el estudio de E. Soto-Pedre donde se evidenció que el 85% de los pacientes eran mayores de 50 años(154), mientras que en el estudio de J. Darbá se constató que en España el número de pacientes con HPT (no diferencia el HPP de los otros tipos de HPT) era mucho mayor después de los 59 años en el 2003 y de los 61 años en el 2017(97).

7.1.2 Parámetros analíticos

En nuestra serie, los **valores preoperatorios** de PTH son más elevados que los reportados por R. Udelsman, mientras que los niveles de calcio corregido resultan inferiores(16). Es importante señalar que el rango de valores presentado por R. Udelsman difiere notablemente: para la PTH, el intervalo es más amplio en el extremo inferior, mientras que, para el calcio, se amplía hacia valores superiores. Además, debe considerarse que en nuestro estudio los datos se resumen mediante media y desviación estándar, lo cual dificulta una comparación directa con los resultados de R. Udelsman, que emplean mediana e intervalo intercuartílico (IQR) para la PTH.

Por otro lado los valores preoperatorios de PTH y calcio corregido muestran alteraciones menos severas que las descritas por M. J. Ferrer Ramírez y C. F. Pérez-Bermúdez Megía (145)(146).

Esto puede ser debido al número de pacientes involucrados en el estudio e instrumental utilizado en el diagnóstico.

Además, en el caso de M. J. Ferrer, no se especifica si se realiza una corrección del calcio. Los niveles del fósforo son similares a los reportados por otros autores y entran dentro de la normalidad.

Por razones estadísticas no se pueden sacar conclusiones de estos datos, pero si los resumimos en la siguiente tabla 25.

	<u>Presente estudio</u> Media (DS) Preop.	<u>Udelsman (CA y CMI)</u> Mediana/media (IQR)/(DS) Preop.	<u>Pérez-Mermúdez</u> Media (DS) Preop.	<u>Ferrer</u> Media (DS) Preop.	<u>Rango normal</u>
PTH	169.8(116.1)	114 (79) y 107(60)	192.35(145.72)	221.92(140.36)	10-65 pg/ml
Ca corregido	10.9(0.9)	11.5 (1) y 11.2(0.7)	11.16(0.89)	11.54(1.14)	8.4-10.2 mg/dl
P	2.7(0.6)		2.63(0.54)	2.46(0.49)	2.3-4.7 mg/dl

Tabla 25: Comparación de los parámetros analíticos preoperatorios del presente estudio con los de los estudios de R. Udelsman(16), M.J. Ferrer Ramírez(145), C.F. Pérez-Bermúdez Megía(146)

Se observaron mejoras en todos los pacientes del estudio al comparar los valores de los parámetros analíticos preoperatorios con los obtenidos en el **control anual**. Estas mejoras fueron estadísticamente significativas en el caso de la PTH, el calcio corregido y el fósforo. En el subgrupo de pacientes considerados curados, que representan el 92,20% del total, las variaciones en los parámetros analíticos fueron altamente significativas, lo que refuerza la eficacia del tratamiento quirúrgico. Por otro lado, en los pacientes con persistencia de la enfermedad, que constituyen el 6,83% de la muestra, también se observaron mejoras significativas en los niveles de PTH, calcio corregido y fósforo. Sin embargo, en estos casos, la PTH permanecía fuera del rango de normalidad.

Los resultados obtenidos han sido expresados en la siguiente tabla 26 en forma de media y desviación estándar para facilitar su comparación con otras publicaciones, como los estudios de C. F. Pérez-Bermúdez (146) y de J. D. Mediavilla(155).

		Presente estudio		Pérez-Bermúdez		Rango normal	J. D. Mediavilla		Rango normal
		Media	DS	Media	DS		Media	DS	
I n i c i a l									
	PTH	169.9	116.1	192.4	145.7	15-65 pg/ml	136.3	72.4	20-70 pg/ml
	Ca corregido	10.9	0.9	11.2	0.9	8.4-10.2 mg/dl	11.3	0.8	8.4-10.2 mg/dl
	P	2.7	0.6	2.6	0.6	2.3-4.7 mg/dl	2.5	0.3	2.5-4.5 mg/dl
C o n t r o l									
	PTH	57.4	37.1	54.3	33.8	15-65 pg/ml	57.4	39.3	20-70 pg/ml
	Ca corregido	9.3	0.5	9.5	0.5	8.4-10.2 mg/dl	9.4	0.7	8.4-10.2 mg/dl
	P	3.5	0.5	3.5	0.6	2.3-4.7 mg/dl	3	0.5	2.5-4.5 mg/dl

Tabla 26: Comparación de los parámetros analíticos iniciales y de control al año de la cirugía de nuestro estudio con los de C.F. Pérez-Bermúdez Megía(146) y los de J.D. Mediavilla(155)

En el estudio de C. F. Pérez-Bermúdez Megía(146) se presentan los valores finales de PTH, calcio y fósforo. Las variaciones observadas en los niveles de PTH son superiores a las obtenidas en nuestra serie, mientras que las variaciones en calcio y fósforo ponen en manifiesto una notable similitud con nuestros resultados.

Al comparar nuestros resultados con los del estudio de J. D. Mediavilla, se observa que el rango de normalidad del calcio coincide con el empleado en nuestro análisis; sin embargo, los rangos establecidos para el fósforo y la PTH difieren. En dicho estudio, de un total de 47 pacientes intervenidos, 46 fueron considerados curados y uno persistente. Las diferencias observadas en los parámetros analíticos pre y postoperatorios resultaron estadísticamente significativas(155). En cuanto a las variaciones de la PTH, estas fueron menores en comparación con las registradas en nuestra serie, mientras que las de calcio y fósforo se mantienen en niveles comparables.

No se han identificado en la bibliografía consultada otros estudios que analicen específicamente este apartado, por lo que los trabajos mencionados constituyen las principales referencias para contrastar nuestros resultados.

7.1.3 Anatomía patológica

En relación con los hallazgos de la anatomía patológica, los porcentajes obtenidos en nuestra serie muestran una notable concordancia con los valores tradicionalmente descritos en la literatura. En concreto, los adenomas representan el 80,98% de los casos analizados, lo que se encuentra dentro del rango clásico del 80–85%. Por su parte, la hiperplasia paratiroidea se identificó en el 15,12% de los pacientes, porcentaje que también se ajusta a la frecuencia reportada en la bibliografía, estimada entre un 12% y un 16%. Finalmente, los casos de carcinoma de paratiroides constituyeron el 0,49% del total, cifra que se encuentra dentro del intervalo de referencia descrito en la literatura, que oscila entre el 0,2% y el 2%(16)(36)(37)(85).

7.1.4 Resultados quirúrgicos

El análisis global de los resultados quirúrgicos obtenidos en nuestra serie, que abarca casos de adenoma, hiperplasia y carcinoma de paratiroides, sin diferenciar entre las técnicas empleadas (CMI o CA), muestra una tasa de curación del 92,20%. Además, se observó enfermedad persistente en el 6,43% de los pacientes, y recurrencia postoperatoria en un 0,97%. Aunque estos resultados pueden considerarse satisfactorios, se sitúan en un nivel ligeramente inferior al de algunas series publicadas. Por ejemplo, C. F. Pérez-Bermúdez Megía reporta una tasa de curación del 93,01%(146), cifra muy próxima a la nuestra. Sin embargo, otros autores refieren porcentajes más elevados: R. Udelsman informa de una tasa del 98,5%(16), M. B. Flynn del 95,9%(153) y L. F. Starker del 97% con CA y del 99% con CMI(156).

Conviene señalar que la técnica de CMI fue incorporada en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Doctor Peset en el año 2009, incrementándose su uso progresivamente desde entonces. Desde su introducción, en nuestra serie se ha evidenciado que el 54% de los casos fueron abordados con CMI, una proporción sensiblemente menor que la comunicada por otros autores: R. Udelsman

refiere un 85%(16), M. B. Flynn un 73,33%(153) y C. F. Pérez-Bermúdez Megía un 59,2%(146).

En este contexto, resulta especialmente relevante el metaanálisis publicado por N. M. Singh y col. en octubre de 2016(157) que recopiló y analizó 82 estudios, incluyendo seis ensayos clínicos aleatorizados, y concluyó que las tasas de curación son prácticamente equivalentes entre ambas técnicas quirúrgicas (CMI y CA): 98% para la CA y 97% para la CMI. Sin embargo, se subraya que la CMI se asocia con una menor tasa de complicaciones, lo cual refuerza su valor como opción eficaz y segura en el tratamiento quirúrgico del HPP.

7.1.5 Estancia postoperatoria

En nuestra muestra, la estancia media postoperatoria global fue de 2,33 días. Al desglosar los datos según el tipo de intervención quirúrgica, se observa que los pacientes intervenidos mediante CMI tuvieron una estancia media de 1,68 días, mientras que los que fueron sometidos a CA permanecieron ingresados una media de 2,65 días. Comparando estos resultados con los de otros autores vemos que: C. F. Pérez-Bermúdez Megía informa que el 16,39% de los pacientes intervenidos por CMI tuvieron una estancia de 1 día, mientras que el 83,61% permanecieron ingresados al menos 2 días. En el caso de CA, el 95,12% tuvo una estancia de 2-3 días(146). R. Udelsman señala estancias postoperatorias inferiores a las nuestras: 0,2 días para CMI y 1,3 días para CA(16). M. B. Flynn informa que el 43,25% de sus pacientes intervenidos con CMI fueron dados de alta antes de las 23 horas, con una tasa de readmisión del 0,34%(153). P. S. Egea refiere una estancia media inferior a 20 horas, sin distinguir entre CA y CMI(158). Estas diferencias podrían atribuirse a diversos factores, como las complicaciones postoperatorias, el uso de anestesia local o general, la disponibilidad de controles precoces de calcemia de manera ambulatoria. En el Hospital Universitario Doctor Peset, se prefiere mantener a los pacientes hospitalizados para observarlos antes del alta, evitando la prescripción innecesaria de calcio oral. En cualquier caso, incluso con estancias más largas que las comunicadas en otros trabajos, la diferencia entre ambas técnicas fue estadísticamente significativa, con un resultado a favor de la CMI ($p < 0,01$). Lo expuesto anteriormente confirma lo demostrado

por S. I. Noureldine en su estudio donde, afirma que la CMI reduce el tiempo de hospitalización con respecto a la CA (0,024 vs 1,64 días)(14). Todo esto refuerza el valor de la CMI como técnica más eficiente en términos de recuperación postoperatoria.

7.1.6 Complicaciones quirúrgicas y postoperatorias

En nuestra serie, se registraron un total de 22 complicaciones (10,73%) sobre 205 intervenciones (excluyendo las paresias transitorias del NRL). De estas 22 complicaciones, 5 (2,44%) se atribuyeron directamente a la cirugía y fueron 2 casos de hemorragia (ambos en CA) y 3 casos de lesión permanente del NRL (1 caso en CMI, 1 en CA, 1 en reconversión de CMI a CA). En los otros 17 casos (8,29%) las complicaciones fueron consecuencias del hiperparatiroidismo, como hipocalcemia sintomática: 10 casos en CA y 3 en reconversión de CMI a CA; y síndrome del hueso hambriento: 3 casos en CA y 1 en CMI.

En resumen, complicaciones en CMI: 2,44% y complicaciones en CA: 8,29%.

Comparando nuestros resultados con los de la bibliografía, se evidencia una tasa de complicaciones superior a la reportada en otras series de referencia: R. Udelsman 2,1% en 1650 intervenciones (1,45% en CMI y 3,1% en CA) con una $p=0,02$ de las complicaciones entre las dos técnicas a demostración de la superioridad de la CMI sobre la CA en términos de complicaciones(16); M.B. Flynn 7,18% en 585 intervenciones(153), todas las intervenciones realizadas en la serie de Flynn son con CMI, pero las divide entre paciente con y sin ingreso hospitalario; P. S. Egea 6,95% en su estudio sobre 258 pacientes (todos intervenidos con CMI) refiere un total 1,93% de parálisis de NRL, 4,65% de hipocalcemia sintomática, 0,37% de hematoma(158); L. F. Starker 4,2% en 656 intervenciones (3% en CA y 1,2% en CMI) sin demostrar diferencias estadísticamente significativas entre las dos técnicas en términos de complicaciones(156).

N. M. Singh y col. en su metaanálisis, que analiza 82 estudios, confirma las diferencias entre CA y CMI en términos de complicaciones(157):

- hipocalcemia: 14% en CA vs 2,3% en CMI.
- Lesión del NRL: 0,9% en CA vs 0,3% en CMI.
- Infecciones: 0,5% en ambas técnicas.
- Mortalidad: 0,5% en CA vs 0,1% en CMI.

La CMI ha demostrado una reducción significativa en la incidencia de complicaciones y efectos adversos en comparación con la paratiroidectomía mediante CA. Esta ventaja se debe a que la CMI es un procedimiento menos agresivo, que requiere una disección tisular más limitada, implica un menor tiempo quirúrgico y evita la exploración sistemática de las glándulas paratiroides normales, lo que disminuye el riesgo de lesiones innecesarias.

Este beneficio no solo se constata en la práctica clínica, sino que está ampliamente respaldado en la bibliografía científica. Diversos estudios y metaanálisis destacan que la CMI se asocia con una menor tasa de complicaciones postoperatorias, incluyendo hipocalcemia, lesión del NRL y sangrado, consolidándola como una técnica eficaz y segura para el tratamiento del HPP(129)(157)(159).

Un aspecto clave al interpretar y comparar nuestros datos con los de la bibliografía, es la variabilidad del cirujano, ya que las intervenciones no son siempre realizadas por el mismo profesional, lo que puede influir en los resultados.

7.1.7 Localización de los adenomas

En lo que respecta a la localización de los adenomas simples, los datos obtenidos en nuestra serie muestran una distribución muy similar a la descrita en la literatura. De un total de 205 casos analizados, 166 correspondieron a adenomas, lo que representa el 80,98% de la muestra. De estos, 139 fueron adenomas simples, que constituyen el 83,74% del total de adenomas identificados.

La localización anatómica de los adenomas simples mostró un claro predominio en los cuadrantes inferiores del cuello. En particular, el 38% se localizó en el polo inferior del lóbulo tiroideo derecho, seguido del 29% en el borde caudal del lóbulo tiroideo izquierdo. Estos hallazgos coinciden con lo señalado en la literatura, como ya fue descrito por E. Infante en el 2003, quien señalaba que “los adenomas se localizan con mayor frecuencia en las paratiroides inferiores”(160). En los estudios de M. J. Ferrer Ramírez(145) y de C. F. Pérez-Bermúdez Megía(146), la localización más frecuente de los adenomas también fue en la superficie del polo inferior del lóbulo tiroideo derecho, con una incidencia respectivamente del 38,01% y 36,56% seguida del borde caudal del lóbulo tiroideo izquierdo con un 27,94% y 34,41%. Estos resultados coinciden estrechamente con los

hallazgos de nuestra serie, donde también se observa un predominio en los cuadrantes inferiores, especialmente en las mismas regiones anatómicas. Hay que tener en cuenta que los estudios de los anteriores autores son con datos del mismo hospital de nuestra tesis.

En la serie analizada por P. K. Pellitteri en 2003 sobre 344 pacientes con HPT de los cuales 327 con HPP, se detectó un mayor número de adenomas en el lado izquierdo del cuello en comparación con el derecho (159 frente a 140). Asimismo, se observó una distribución marcadamente superior de adenomas en las glándulas inferiores respecto a las superiores (206 frente a 104)(38).

T. Foquet en su estudio del 2010 sobre 200 pacientes, también analizó la localización de los adenomas paratiroides y concluyó que el 54% de las intervenciones se realizaron sobre adenomas localizados en el lado izquierdo, mientras que el 46% correspondieron al lado derecho. En cuanto a la distribución por cuadrantes, el 32% de los adenomas se ubicaron en el cuadrante inferior izquierdo y el 27% en el cuadrante inferior derecho(136).

En el estudio de E. T. Durmuş del 2022 sobre una serie de 421 pacientes, la localización más frecuente de los adenomas fue en la glándula paratiroidea inferior izquierda, representando el 36,1% de los casos (n=152), diferencia que resultó estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Le siguieron en frecuencia la localización inferior derecha (32,8%; n = 138), superior izquierda (14,7%; n = 62), superior derecha (13,8%; n= 58) y localizaciones ectópicas (2,6%; n=11). En total, el 68,9% de los adenomas se localizaron en posiciones inferiores (derecha/izquierda) y el 28,5% en posiciones superiores, con una distribución significativamente mayor en las localizaciones inferiores ($p < 0,001$)(161).

Los resultados de nuestra serie muestran una distribución anatómica similar a los estudios anteriores con respecto a la localización en el polo inferior de los adenomas, sin desviaciones relevantes respecto a lo descrito por T. Fouquet, P. K Pellitteri y E. T. Durmus, pero son ligeramente discordantes con respecto al lado del cuadrante inferior (en nuestra serie predomina el cuadrante inferior derecho).

De los 166 adenomas identificados en nuestra muestra, 22 casos (13%) correspondieron a adenomas ectópicos. Este porcentaje se encuentra dentro del rango descrito por varios autores: L. Hooghe los cuantifica en un 18,9%(84), E. Prats estima una frecuencia entre el 10% y el 15%(104), y J. Moalem los reporta en el 15%(162). Sin embargo, nuestra cifra

resulta superior a la comunicada por C. F. Pérez-Bermúdez Megía, que los cifra en un 9,15%(146), y considerablemente más elevada que la descrita por E. T. Durmuş, quien reporta únicamente un 2,6% de adenomas ectópicos(161).

En el Servicio de ORL del Hospital Universitario Doctor Peset, se han observado avances significativos en la localización y tratamiento quirúrgico de los adenomas paratiroides atribuibles en gran medida al uso de la MGC intraoperatoria, demostrado una S del 99,08% en la identificación de adenomas ectópicos, permitiendo una localización precisa en prácticamente todos los casos. En la mayoría de estos pacientes, se realizó una paratiroidectomía mediante CMI, alcanzando tasas elevadas de curación incluso en aquellos casos que requirieron reconversión a CA. No obstante, es importante señalar que la CMI no siempre es viable, como ocurre en situaciones específicas, por ejemplo, en los adenomas ectópicos intratiroides, en los que se requiere una exposición quirúrgica más amplia.

En nuestro trabajo, además, encontramos 6 adenomas dobles que representan el 3,6% de los adenomas, porcentaje parecido al encontrado por la bibliografía (2-5%)(16)(85)(145)(163). Es interesante señalar que la mayoría de los adenomas dobles son ipsilaterales y que en nuestro caso todos aparecen en el lado derecho; este dato es importante porque son plenamente accesibles por vía CMI.

Desde mediado del 2023, en el Hospital Universitario Doctor Peset, en lugar de la gammagrafía simple, se realiza de forma rutinaria, la combinación de imágenes con gammagrafía con 99mTc-MIBI y SPECT con 99mTc-MIBI (técnica descrita en el apartado 1.4.5.1.3 de este trabajo), esta técnica permite localizar de manera más eficaz los adenomas simples, pero sobre todo los ectópicos y los dobles; en casos muy dudosos y cuando el servicio de medicina nuclear lo considera oportuno, se utiliza el PET/CT con F18-colina.

7.1.8 Tasa de conversiones de cirugía (de CMI a CA)

En relación con la tasa de conversión de técnica quirúrgica, de los 115 pacientes en los que se planificó una intervención mediante CMI, en 10 casos (11,5%) fue necesario convertir a una CA. Este porcentaje es comparable al descrito por R. Udelsman, quien reporta una tasa

de conversión del 10,22%(16) y al de C. F. Pérez-Bermúdez Megía quien reporta una tasa de conversión del 11,27%(146).

De los 10 procedimientos reconvertidos, cinco se debieron a una localización errónea de la glándula paratiroidea, uno a captación por nódulos tiroideos, tres a diagnóstico intraoperatorio de hiperplasia paratiroidea, y uno a la ausencia de descenso adecuado de la PTHi. En un estudio realizado en 2013, D. T. Hughes analizó los factores asociados a la conversión de CMI a CA en una cohorte de 1002 pacientes, identificando como principal causa, el no descenso de la PTHi en el 46% de los casos, seguido de errores en la localización (36%) y la presencia de enfermedad multiglandular (17%)(164). De forma global, nuestra tasa de conversión se encuentra en concordancia con la descrita en la literatura.

Un aspecto relevante de nuestro estudio es el análisis diferencial del número de conversiones quirúrgicas en función de la presencia o no de patología tiroidea previa. Para ello, se establecieron dos grupos: pacientes con antecedentes de patología tiroidea y pacientes sin dicha condición. La comparación entre ambos grupos, utilizando la prueba estadística de Chi-cuadrado, arrojó un valor de $p = 0,8697$, lo que indica la ausencia de diferencias estadísticamente significativas respecto a la tasa de conversión quirúrgica. Según la revisión bibliográfica realizada, no se han identificado estudios previos que aborden esta comparación de manera específica, lo cual otorga carácter novedoso a este análisis.

7.2 Modelización estadística

7.2.1 Carácter predictivo de los parámetros analíticos, la edad, y el sexo en los pacientes con HPP y anatomía patológica positiva para adenoma o hiperplasia de paratiroides.

Los resultados obtenidos en este estudio evidencian el potencial de los parámetros clínicos preoperatorios como herramientas predictivas en la diferenciación entre adenoma e hiperplasia en pacientes intervenidos por HPP. La utilización de un modelo de regresión logística ajustado por edad y sexo ha permitido identificar que niveles elevados de PTH y

calcio corregido se asocian significativamente con una mayor probabilidad de adenoma, mientras que niveles más altos de fósforo se relacionan con una mayor probabilidad de hiperplasia. Estos hallazgos son clínicamente coherentes y refuerzan el valor diagnóstico de estos marcadores bioquímicos, generalmente disponibles en la práctica clínica asistencial.

La capacidad discriminativa del modelo, reflejada en un AUC de 0,839, es notable y sugiere que, incluso en una muestra relativamente limitada, es posible construir un modelo predictivo robusto. El modelo es capaz de clasificar correctamente una muestra como adenoma o hiperplasia en base a los parámetros clínicos preoperatorios un 83,9% de las veces, lo cual es un valor muy bueno teniendo en cuenta el tamaño muestral del estudio (205 pacientes).

La probabilidad p de que un paciente tenga un adenoma, según el modelo, viene dada por la siguiente fórmula:

$$p = \frac{e^{-1.87226250 + pth \cdot 0.01633941 + calcio \cdot 0.74255801 + fósforo \cdot -1.60147251 + edad \cdot -0.03472284 + sexoMujer \cdot 0.38306673}}{e^{-1.87226250 + pth \cdot 0.01633941 + calcio \cdot 0.74255801 + fósforo \cdot -1.60147251 + edad \cdot -0.03472284 + sexoMujer \cdot 0.38306673} + 1}$$

La selección del punto de corte óptimo, basada en criterios de exactitud (accuracy) añade una capa práctica al modelo, permitiendo su uso real en entornos clínicos con el menor margen posible de error diagnóstico.

No obstante, con el fin de aumentar la generalización del modelo y su aplicabilidad en datos no previamente vistos, se exploraron algoritmos más complejos de clasificación, entre ellos redes neuronales, random forest y XGBoost. Tras un proceso riguroso de validación cruzada, la red neuronal monocapa emergió como el modelo con mejor rendimiento general. Aunque el AUC descendió a un 77% al evaluarse sobre el conjunto de pruebas, este resultado se considera aceptable dada la mayor exigencia en el ajuste realista del modelo. La disminución en el valor del área bajo la curva ROC con respecto a la regresión logística desarrollada inicialmente, se debe a que las nuevas técnicas empleadas tienen en cuenta una aplicación más realista de los modelos predictivos frente a datos a los que el modelo no se ha enfrentado. Además, se logró mantener una sensibilidad del 96%, lo cual es

especialmente relevante en este contexto clínico, donde minimizar los falsos negativos (es decir, no detectar un adenoma cuando realmente existe) resulta prioritario. La decisión de implementar este modelo en una herramienta digital accesible, mediante una aplicación web en entorno Shiny, representa un paso relevante hacia la traslación clínica del trabajo estadístico. Esta calculadora no solo permite obtener una probabilidad estimada de adenoma en función de los valores clínicos del paciente, sino que proporciona una interpretación automatizada según el umbral de decisión optimizado estableciendo el punto de corte del 41% en la probabilidad estimada por la calculadora web. Este punto de corte fue seleccionado para maximizar la sensibilidad del modelo, es decir, la capacidad de identificar correctamente los casos de adenoma por encima de dicho valor. Lo dicho, facilita la toma de decisiones en tiempo real en consulta o en el proceso diagnóstico preoperatorio.

Las diferencias en los niveles séricos de calcio entre las lesiones paratiroides de tipo adenoma e hiperplasia han sido objeto de estudio desde hace varias décadas. Investigaciones pioneras realizadas por G. Akerström y col. en el 1986(165) y posteriormente por C. Wallfelt y col. en el 1990(166), ya evidenciaban la existencia de variaciones bioquímicas entre ambas entidades, particularmente en lo que respecta a la concentración de calcio sérico. No obstante, fue L. Mollerup y col. en el año 1994(99) quien aportó una contribución significativa al ampliar el análisis bioquímico, al demostrar no solo diferencias en los niveles de calcio, sino también en las concentraciones séricas de PTH entre adenomas e hiperplasias. Este hallazgo supuso un avance relevante en la caracterización fisiopatológica de ambas entidades, permitiendo profundizar en su diferenciación clínica y quirúrgica.

En la tesis doctoral de M. J. Ferrer del 2002(145) se identificaron correlaciones significativas entre distintas variables bioquímicas y morfológicas de las glándulas paratiroides. En particular, se observó una correlación positiva entre el tamaño glandular y los niveles séricos de calcio, así como entre el peso glandular y tanto los niveles séricos de calcio como los de la PTH. Asimismo, se halló una asociación positiva entre el tamaño glandular y los niveles séricos de cloro. Por otro lado, el análisis estadístico evidenció una correlación negativa entre la relación tamaño/peso glandular y las concentraciones séricas de fósforo;

estos mismos hallazgos fueron descritos también en el 2002 por V. Bindlish y col.(167). E. Kebebew y col. en su estudio publicado en el 2006(168) propuso una escala de puntuación con fines predictivos en el contexto del HPP, con el objetivo de determinar la probabilidad de que este fuera causado por un adenoma único. Dicha escala incluía como variables los niveles séricos preoperatorios de calcio total y PTH, así como diversos hallazgos de localización por imagen. Se consideraban valores positivos aquellos en los que el calcio total fuera igual o superior a 12 mg/dl (3 mmol/l) y la PTH alcanzara o superara el doble del límite superior del rango normal. Además, se incorporaban como ítems la localización glandular sugerida por la ECO cervical y la obtenida por gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI y la concordancia entre ambas técnicas de imagen. El estudio evidenció que, cuando al menos tres de estos criterios resultaban positivos, el VPP para la presencia de un adenoma único alcanzaba el 100 %(168).

En el estudio de D. F. Schneider y col. publicado en el 2014(169), para evaluar si el tipo de abordaje quirúrgico (CMI vs CA) influían en la recurrencia del HPP, y determinar factores clínicos y perioperatorios que predijeran dicha recurrencia; los pacientes con recurrencia de enfermedad presentaron niveles significativamente más altos de PTH postoperatoria en comparación con los que no recidivaron (64,30 vs. 45,26 pg/mL; $p < 0.01$). El umbral óptimo para predecir recurrencia fue un valor de PTH postoperatoria superior a 48 pg/mL. El 80% de los pacientes que presentaron recurrencia tenían niveles superiores a este valor. Aunque una PTH postoperatoria mayor a 48 pg/mL no garantiza que el paciente recurra (bajo VPP, 6%), una PTH inferior a este valor descarta con alta fiabilidad la posibilidad de recurrencia (alto VPN, 99%)(169). Por tanto, este parámetro es útil como herramienta de seguimiento para identificar a pacientes de bajo riesgo tras la cirugía.

B. Filser y col. en su estudio publicado en el 2021 sobre 156 pacientes(170), analizaron la relación entre unos marcadores bioquímicos preoperatorios y el tamaño de los adenomas en el HPP. Se evidenció que el volumen de los adenomas se correlacionó positivamente con la PTH ($p < 0,001$) y el calcio ($p < 0,001$), y negativamente con el fosforo ($p = 0,001$). Se desarrolló un algoritmo de regresión para predecir el volumen del adenoma basado en PTH, calcio, fosforo, edad y índice de masa corporal (IMC o BMI en inglés en el caso de la

formula). El algoritmo es el siguiente: $volume = -13.657 + 0.004 * PTH + 5.448 * calcium - 1.308 * phosphate - 0.014 * age + 0.041 * BMI$.(170).

E. T. Durmuş y col. en su estudio publicado en el 2022(161), realizaron un estudio similar al nuestro, analizaron los predictores clínicos de adenomas paratiroides ectópicos sobre una corte de 421 pacientes intervenidos de HPP entre el 2010 y el 2019. El estudio tuvo como finalidad identificar si existen factores clínicos o bioquímicos que permitan predecir la presencia de adenomas ectópicos de paratiroides en pacientes con HPP, comparándolos con pacientes con adenomas en localizaciones paratiroides clásicas. La frecuencia de adenomas paratiroides ectópicos fue de 2,6% (11/421). El análisis multivariante identificó al nivel sérico de calcio como el único predictor independiente de adenomas ectópicos de paratiroides (OR: 2,017; IC 95%: 1,142–3,564; p = 0,016). A través de una curva de ROC se identificó el punto de corte óptimo para el calcio de 12,25 mg/dL. (S: 88%, E: 63%, AUC: 0.861). Con su estudio afirmaron que un nivel alto de calcio sérico al diagnóstico puede servir como marcador clínico predictivo de adenomas ectópicos de paratiroides pudiendo guiar la selección de técnicas de imagen más precisas (como SPECT/CT con 99m-Tc MIBI o 18F-colina PET/TC) y mejorar la planificación quirúrgica(161).

En un estudio muy interesante publicado en el 2023 por Y. Wang y col.(171), se evaluó el rendimiento de distintos modelos de predicción de carcinoma de paratiroides en pacientes con HPP, a partir de variables clínicas y neurocognitivas preoperatorias. Uno de los hallazgos más relevantes fue la asociación entre el deterioro cognitivo, medido mediante la escala MMSE (Mini-Mental State Examination), y la presencia de carcinoma de paratiroides. Los pacientes con carcinoma de paratiroides presentaron puntuaciones significativamente más bajas en MMSE y MoCA (Montreal Cognitive Assessment), siendo el MMSE el instrumento con mejor capacidad discriminativa (AUC: 0,721 vs. 0,646). Estos datos sugieren que la evaluación cognitiva podría aportar información diagnóstica relevante en el contexto preoperatorio. Desde el punto de vista bioquímico, se observaron niveles significativamente más elevados de la PTH y niveles más bajos de fósforo en pacientes con carcinoma, en comparación con aquellos con enfermedad benigna (adenoma o hiperplasia). Estos parámetros bioquímicos, junto con el deterioro cognitivo, parecen configurar un perfil clínico diferenciado del carcinoma de paratiroides. En cuanto al análisis

predictivo, se compararon tres modelos estadísticos: regresión logística, regresión LASSO y el algoritmo XGBoost. El modelo XGBoost demostró un rendimiento superior, con un AUC de 0.835 en la cohorte de validación y una baja tasa de FN=2, en comparación con regresión logística (AUC: 0,683, FN=5) y LASSO (AUC: 0,607, FN=6). Este desempeño sugiere que XGBoost es más eficaz para detectar pacientes con carcinoma de paratiroides, incluso ante la presencia de datos ausentes en las variables predictoras(171).

En un artículo publicado en el 2025 por Z. Yu y col.(172), se realizó un análisis retrospectivo de 233 pacientes que se sometieron a cirugía por HPP entre agosto de 2017 y junio de 2022. Se recopilaron datos sobre niveles de PTH, calcio, fósforo y otros factores clínicos para valorar si dichos valores eran predictores de recidivas. El análisis univariante mostró que niveles elevados de PTH y calcio sérico preoperatorios se correlacionan negativamente con el éxito quirúrgico ($P<0,05$). Sin embargo, el análisis multivariante no encontró significación estadística. En cuanto a la recurrencia o persistencia postoperatoria, el análisis univariante identificó como factores de riesgo el daño orgánico previo, la urolitiasis y los niveles preoperatorios de PTH, fosfatasa alcalina y fósforo ($P<0,05$). En el análisis multivariante, solo el nivel preoperatorio de fósforo resultó ser un factor de riesgo significativo ($P<0,05$). Además, el análisis de la curva ROC mostró que niveles de fósforo en sangre inferiores a 0,865 mmol/L se asociaron con una mayor incidencia de recurrencia o lesiones persistentes, con una S de 0,718, E de 0,67 e índice de Youden de 0,388(172).

La ausencia de estudios previos muy comparables al nuestro en la literatura limita la posibilidad de contrastar directamente nuestros resultados. No obstante, el elevado valor predictivo observado en nuestro estudio refuerza su posible utilidad clínica y sugiere que esta línea de investigación merece ser explorada en estudios prospectivos a mayor escala.

7.2.2 Carácter predictivo de la reducción de PTHi según el resultado de la anatomía patológica en los pacientes intervenidos de HPP.

Analizamos si la reducción de la PTHi presentaba diferencias estadísticamente significativas en función del diagnóstico anatomopatológico obtenido tras la exéresis de las glándulas paratiroides patológicas. Para ello, se aplicó un modelo de regresión beta, considerando

como variable dependiente la reducción de PTHi y como variable explicativa principal la anatomía patológica, con ajuste adicional por edad y sexo. El análisis no evidenció diferencias relevantes en el porcentaje de reducción de PTHi entre los pacientes con adenoma y aquellos con hiperplasia puesto que en todos los casos el p-valor fue superior a 0,05, por lo tanto, ninguna de las variables incluidas en el modelo (anatomía patológica, edad y sexo) presentan una relación estadísticamente significativa con el porcentaje de reducción de PTHi. En la literatura hemos encontrado pocos estudios parecidos al nuestro para poder contrastar nuestros resultados.

M. H. Gannagé-Yared y col. en el 2009, publicaron un estudio sobre 108 pacientes que pretendía estudiar qué factores clínicos, bioquímicos y anatomopatológicos predicen la respuesta de PTHi en pacientes con HPP sometidos a cirugía(173). En cuanto al análisis bivalente de las variables utilizadas para el estudio, se identificaron como predictores significativos de la caída de PTHi: edad ($p = 0,009$), creatinina sérica ($p = 0,006$), función renal estimada $\geq$ o < 60 ml/min ($p = 0,004$). Por el contrario, el sexo, el uso de bifosfonatos, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial no mostraron asociación significativa. En el análisis multivariante, las variables introducidas como explicativas fueron la edad, el peso del adenoma y la función renal estimada, manteniéndose todas como predictores independientes de la caída de PTHi: edad ($p = 0,004$), peso del adenoma ($p < 0,001$) y función renal estimada ($p = 0,012$). El peso del adenoma se identificó como el predictor negativo más importante de la disminución de la PTHi, lo que sugiere que los adenomas de menor tamaño se asocian con descensos más marcados de la PTHi(173). Los resultados reportados por M. H. Gannagé-Yared son parecidos a los nuestros con respecto al sexo, puesto que no muestra una asociación significativa con respecto al descenso de la PTHi pero contrastan nuestros resultados con respecto al valor predictivo de la edad de los pacientes. En nuestro estudio la edad, presentaba una estimación de 0,0062461 y un P-valor de 0,3720188 por lo tanto nos sugiere que, por cada año adicional de edad, el porcentaje de reducción de PTHi aumenta en 0.62 puntos porcentuales, pero con una $p > 0,05$ mientras que, en su estudio, M. H. Gannagé-Yared reporta que la edad con una $p = 0,009$ se identificó como predictor significativo de la caída de PTHi.

A. J. Leiker y col. en su estudio publicado en 2013 sobre 306 pacientes, observaron una asociación entre el IMC y la semivida de la PTHi ($p = 0,06$), de modo que los pacientes con mayor IMC presentaron una semivida más prolongada. De forma similar, se identificó una tendencia entre el sexo y la semivida de la PTHi: los varones mostraron una mediana de semivida 6 segundos superior a la de las mujeres (3 min. y 14 seg. frente a 3 min. y 8 seg.; $p = 0,06$). En cambio, no se encontró asociación entre la semivida de la PTHi y la edad del paciente, la función renal, los niveles preoperatorios de calcio o PTH séricos, ni el uso preoperatorio de bifosfonatos(174).

Con respecto a la correlación significativa entre el peso de los adenomas y el porcentaje de reducción de la PTHi (elemento no estudiado en esta tesis) ya en el 2007 W. H. Moretz 3rd, observó una correlación significativa entre el peso de los adenomas paratiroides y el porcentaje de descenso de los niveles de PTHi a los 10 minutos respecto al valor basal ($p = 0,04$); asimismo, se identificó una correlación negativa con el volumen estimado, aunque esta no alcanzó significación estadística(175). C. F. Pérez-Bermúdez Megía en su tesis encuentra una correlación positiva entre la reducción de la PTHi y el tamaño glandular de los adenomas extirpados ($p < 0,01$; $r = 0,3023$) pero una correlación no significativa ($p = 0,0569$; $r = 0,2074$) entre la reducción de la PTHi y el peso de los adenomas(146). Otro elemento interesante con respecto a la PTHi es su valor protector frente a las recurrencias que ha sido demostrado por D. F. Schneider y col. en el 2014 donde en su estudio sobre 1386 pacientes, en el análisis del subgrupo sometido a CMI de paratiroides ($n = 1.006$) reveló que un mayor porcentaje de descenso de la PTHi se asocia de forma protectora frente a la recurrencia tras la CMI de paratiroides (HR: 0,95; IC 95%: 0,91–0,99; $p = 0,01$)(169).

Con respecto a la utilidad de la medición de la PTHi durante una intervención de paratiroidectomía ya está más que estudiado, el ultimo metaanálisis publicado en el 2021 por parte de A. J. Quinn y col. afirma que el uso de la PTHi en pacientes con HPP sometidos a paratiroidectomía con CMI se asocia con mayores tasas de curación y una menor necesidad de reintervención. Si bien en algunos casos la CMI se convierte en CA, esto suele deberse a la presencia de enfermedad multiglandular o de un adenoma ectópico/atípico,

siendo un paso necesario para garantizar la curación. Importa destacar que el uso de PTHi no se asocia a un incremento de la morbilidad quirúrgica(176).

En el Hospital Universitario Doctor Peset, la valoración de la PTHi durante una intervención de paratiroidectomía es un estudio de rutina y teniendo en cuenta los numerosos estudios al respecto, estamos totalmente de acuerdo con su utilización independientemente de que no se haya demostrado su valor predictor sobre la anatomía patológica de la lesión.

7.2.3 Concordancia de las pruebas preoperatorias (ECO y gammagrafía) e intraoperatorias (gammagrafía con minigammacámara)

Desde el inicio de nuestro estudio en el año 2009, se ha llevado a cabo de forma sistemática la localización preoperatoria de las glándulas paratiroides mediante ECO de alta resolución y gammagrafía con 99mTc-MIBI, realizadas por el mismo profesional especializado. En los casos de CMI, en el 2009 se incorporó adicionalmente el uso de la MGC intraoperatoria como herramienta complementaria para la localización de la glándula afectada. Como hemos indicado anteriormente en el apartado 5.5.1. de este trabajo, desde finales de 2023, en el Hospital Universitario Doctor Peset, se utiliza un nuevo protocolo para el diagnóstico de localización de HPP que prevé el uso de ECO + SPECT/TC con 99mTc-MIBI como prueba diagnóstica preoperatoria (en lugar de la gammagrafía con 99mTc-MIBI) y en casos muy dudosos, el médico nuclear, decide si ampliar el estudio con 18F-colina PET/TC.

Con el objetivo de evaluar la validez diagnóstica de las técnicas diagnósticas implementadas para nuestro estudio, se calcularon la sensibilidad y especificidad tanto de las pruebas preoperatorias (ECO y gammagrafía) como de las pruebas intraoperatorias (gammagrafía con MGC). Para ello, se analizaron los resultados de concordancia o no concordancia (según lateralidad y/o localización por cuadrantes) entre las pruebas de imagen y la localización real de la lesión según los hallazgos quirúrgicos, siendo contrastados posteriormente con el diagnóstico definitivo de anatomía patológica.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran que la combinación de la ECO y gammagrafía preoperatorias presenta una S del 81,32% y una E del 73,68%, valores que se sitúan en el rango de lo reportado por la bibliografía convencional.

Hay numerosos estudios que estudian la sensibilidad y la especificidad de la ECO y de la gammagrafía con 99mTc-MIBI por separado en el estudio del HPP y sus resultados están resumidos en el metaanálisis de R. N. Moghadam y col. publicado en el 2017(177), en el cual se determina una S y una E del 83% y 87% para la gammagrafía con 99mTc-MIBI y del 80% y 77% para la ECO.

Respecto a los estudios que analizan la de la sensibilidad y la especificidad de la ECO y la gammagrafía combinada, procedemos a analizar los más relevantes:

- A Sukan y col. en su artículo publicado en el 2008(178), evidencia una S del 81% en la combinación de la ECO y la gammagrafía con 99mTc-MIBI. I. Grosso y col. en el 2007(179), evidencia una S y una E respectivamente del 89% y 90% entre las dos pruebas.
- S. Scattergood y col., en su investigación publicada en 2019(180), afirma que la ECO de alta resolución, combinada con la gammagrafía con 99mTc-MIBI es superior a las dos pruebas por separado con una S de 81% y una E del 71%.
- N. Aygun y col. en su análisis sobre 380 pacientes publicado en el 2019(181), evidencia que S de la ECO de alta resolución + gammagrafía 99mTc-MIBI fue del 89% y del 88% con respecto a la localización del adenoma por lado y cuadrante del cuello respectivamente.
- C. de Maissin y col. en su estudio sobre 273 pacientes, publicado en el 2020(182), evidencia que la S y la E de la ECO de alta resolución + gammagrafía con 99mTc-MIBI fueron del 81% y del 99% respectivamente, hay que evidenciar que en su estudio, Maissin realiza el estudio por glándulas y no por paciente.
- En el trabajo de H. Salhi y col. del 2022(183), de los 48 adenomas sospechados, la S y la E global de la ECO cervical combinada con la 99mTc-MIBI SPECT respecto a los hallazgos anatomopatológicos fueron del 95,7% y del 100% respectivamente; datos que son discordantes de los nuestros y de los de la bibliografía internacional.

En nuestro análisis, se consideraron verdaderos positivos aquellos casos en los que existía concordancia entre las pruebas de imagen (pre e intraoperatorias), la localización intraoperatoria de la glándula y una confirmación anatomopatológica de adenoma.

En este contexto, la MGC demostró un rendimiento diagnóstico superior, con una S del 99,08% y una E del 70,00% proporcionando una validez superior al estudio localizador preoperatorio. Hay que tener en cuenta que los resultados de la MGC están influidos por la información del estudio localizador preoperatorio aplicado preventivamente y que la

proporción de las hiperplasias y de los adenomas dobles en los estudios, también puede variar la validez de las pruebas localizadoras.

Si comparamos nuestros resultados del uso de la MGC con los descritos en la literatura, podemos apreciar una sensibilidad muy parecida a otros estudios, pero una especificidad discordante como es el caso del estudio de C. Casella y col. del 2015(184) que evidencia una S y una E del 95% y 98,89% respectivamente; la tesis doctoral de C. F. Pérez-Bermúdez Megía(146) evidencia una S del 98,28% y una E del 100%; el estudio de P. Abreu y col. publicado en el 2024(185) que reporta una S y una E del 93% y 83% respectivamente. J. P. Suárez y col. en su estudio del 2017(186) publicaron unos resultados muy parecidos a los nuestros evidenciando una S y una E de la MGC respectivamente del 99% y del 73%.

Todos los estudios apoyan el uso integrado y secuencial de las técnicas de imagen en el abordaje prequirúrgico y quirúrgico del HPP, subrayando el papel destacado de la MGC como herramienta intraoperatoria altamente sensible para la localización precisa de adenomas paratiroides.

Aparte de las técnicas diagnósticas analizadas en nuestro trabajo, como hemos indicado en el apartado de introducción de esta tesis, se están llevando a cabo numerosos estudios para demostrar la superioridad del F18-colina PET/TC con respecto a la gammagrafía con 99mTc-MIBI o SPECT/TC con 99mTc-MIBI en la localización preoperatoria de adenomas paratiroides.

E. Quak y col. en 2018 en el estudio APACH1(187) demostró que el F18-colina PET/TC alcanzó una S aproximada del 91%, tanto por paciente como por lesión, para la localización de las glándulas paratiroides hiperfuncionantes en el contexto del HPP, especialmente en aquellos pacientes con resultados negativos tanto en la ECO como en la gammagrafía SPECT/TC con 99mTc-MIBI. Se encuentran pendientes los resultados de un ensayo clínico fase III similar (APACH2) de E. Quak y col.(188), que evalúa la utilidad del PET/TC con F18-colina como prueba de imagen de primera línea en comparación con la SPECT/TC con 99mTc-MIBI en pacientes con HPP.

En el ensayo clínico fase III aleatorizado multicéntrico llevado a cabo por E. Quak y col. entre noviembre de 2019 y mayo de 2022 en el que se incluyeron 57 pacientes adultos con HPP; el F18-colina PET/TC mostró una S del 82% y la SPECT/TC con 99mTc-MIBI del 63%(189).

Como se ha evidenciado en el estudio de M. Manyalich-Blasi y col. del 2022(190), el PET/TC con F18-colina, también ha demostrado una capacidad superior para la localización de adenomas paratiroides ectópicos en comparación tanto con la ECO como con la SPECT/TC con 99mTc-MIBI.

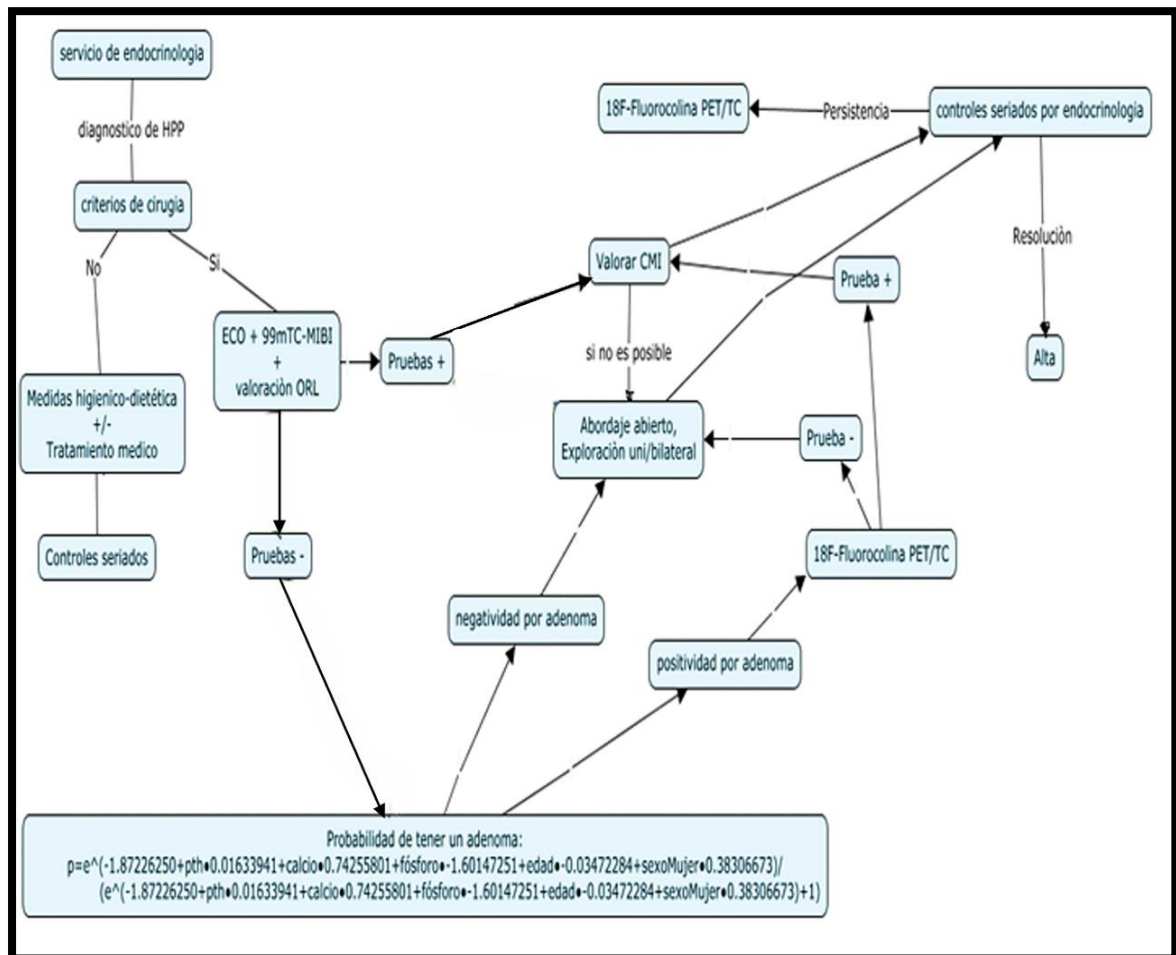
G. Treglia y col. en su metaanálisis del 2019(191), mostraron que, en el análisis por paciente, el 18F-colina PET/TC presentó una S del 95%, un VPP del 97% y una tasa de detección del 91%. En el análisis por lesión, la S combinada y el VPP fueron ambos del 92%. El autor en la discusión final de su metaanálisis afirma que los hallazgos indican que la 18F-colina PET/CT logra un excelente rendimiento de diagnóstico en la detección de las glándulas paratiroides hiperfuncionantes, con alta sensibilidad y valor predictivo positivo. Sin embargo, se deben de tener en cuenta algunos resultados falsos negativos y falsos positivos. Hallazgos de falsos negativos en la 18F-colina PET/TC pueden estar relacionados con el pequeño tamaño o las características patológicas de la glándula paratiroides hiperfuncionante, incluyendo un bajo número de células similares a los adenomas correspondientes a un estado funcional bajo o un número bastante bajo de células oxífilas; unas glándulas paratiroides intratiroides también puede causar un falso negativo debido al efecto de enmascaramiento de la absorción de la glándula tiroides. Los resultados de falsos positivos pueden estar relacionados con las glándulas tiroides hipercaptantes, presencia de nódulos tiroideos, absorción débil en las paratiroides normales, y la absorción en los nódulos linfáticos normales, reactivos o metastáticos(191).

Es importante remarcar también el estudio de D. A. López-Mora y col. publicado en el 2020, en el cual afirma que “El PET/TC digital ofrece un rendimiento superior en comparación con los sistemas analógicos en pacientes con sospecha de tejido paratiroideo hiperfuncionante y estudios previos negativos o no concluyentes, especialmente en lesiones de tamaño subcentimétrico. Además, el valor SUVmax puede ser útil en la diferenciación entre tejido paratiroideo hiperfuncionante y ganglios linfáticos locorregionales”(192).

Dado el mayor coste, la disponibilidad limitada y la necesidad de experiencia especializada, se hace necesaria la implementación de estrategias de cribado en el primer contacto clínico. Esto permitiría identificar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de obtener resultados negativos o equívocos en la gammagrafía con 99mTc-MIBI o SPECT/TC con 99mTc-MIBI, favoreciendo así el uso selectivo del F18-colina PET/TC. Esta estrategia

contribuiría a un uso más racional de los recursos sanitarios, a la reducción de la exposición a la radiación y a evitar retrasos en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

A tal propósito, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en nuestra tesis, se propone un **nuevo algoritmo diagnóstico-terapéutico para el manejo del HPP** que se resume en la siguiente grafica 18:



Grafica 18: algoritmo diagnóstico-terapéutico para el manejo del HPP

7.3 Limitaciones del estudio

El diseño retrospectivo del estudio constituye una limitación inherente que condiciona tanto los resultados obtenidos como las conclusiones derivadas, además de implicar un número de casos relativamente reducido.

Al tratarse de un análisis basado en datos retrospectivos, la información disponible fue, en algunos casos, incompleta. En particular, se observaron faltantes en datos analíticos y

anatomopatológicos como los niveles de vitamina D o la celularidad de las muestras histológicas, los cuales no pudieron ser analizados. Asimismo, los criterios clínicos aplicados no podían ser modificados ni estandarizados a lo largo del estudio, dado que formaban parte de la práctica clínica habitual en el momento de su recogida.

Los datos referentes al estudio localizador preoperatorio se obtuvieron en el contexto de la práctica clínica rutinaria y no en el marco de un estudio experimental, lo que puede haber influido en los resultados obtenidos. Tanto la gammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI como la ECO fueron realizadas por el mismo explorador, eliminando un posible sesgo de interpretación entre ambas pruebas. Sin embargo, los hallazgos intraoperatorios mediante MGC, sí pudieron verse condicionados por los resultados de las exploraciones preoperatorias.

Por otro lado, la revisión bibliográfica también presentó limitaciones difíciles de subsanar, entre ellas, la ausencia de ciertos descriptores de búsqueda y las restricciones impuestas por los términos de indexación.

Una limitación importante de este estudio es la ausencia de validación externa, por lo que no se puede confirmar si los puntos de corte son los que presentan mayor capacidad pronóstica.

8 CONCLUSIONES

1. La utilización de un modelo de regresión logística ajustado por edad y sexo de los pacientes intervenidos de HPP ha permitido identificar que niveles elevados de PTH y calcio corregido se asocian significativamente con una mayor probabilidad de adenoma, mientras que niveles más altos de fósforo se relacionan con una mayor probabilidad de hiperplasia. Ni la edad y ni el sexo de los pacientes son estadísticamente significativos. Esta probabilidad se puede calcular con la siguiente formula:

$$p = \frac{e^{-1.87226250 + pth \cdot 0.01633941 + calcio \cdot 0.74255801 + fósforo \cdot -1.60147251 + edad \cdot -0.03472284 + sexoMujer \cdot 0.38306673}}{e^{-1.87226250 + pth \cdot 0.01633941 + calcio \cdot 0.74255801 + fósforo \cdot -1.60147251 + edad \cdot -0.03472284 + sexoMujer \cdot 0.38306673} + 1}$$

Cualquier paciente cuya probabilidad de tener un adenoma según la formula sea igual o mayor al 41% (punto de corte) será considerado como que tiene un adenoma con una sensibilidad del 96%, mientras que aquellos con una probabilidad inferior al 41% se considerarán como que no tienen un adenoma.

2. No se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre el porcentaje de reducción de PTHi y la anatomía patológica, la edad y el sexo de los pacientes intervenidos de HPP.
3. Las pruebas de localización preoperatoria clásicas (ECO y gammagrafía con ^{99m}Tc -MIBI) resultan altamente útiles en el diagnóstico de adenomas de paratiroides. La MGC constituye una herramienta de gran valor diagnóstico, con un rendimiento superior al de las pruebas de localización preoperatorias, estos hallazgos respaldan su utilización como una técnica idónea para la CMI. Numerosos estudios demuestran la superioridad de la F18-colina PET/TC con respecto a las demás pruebas en la localización preoperatoria de adenomas paratiroides pero su alto coste y disponibilidad dificulta su uso. A tal propósito, aplicando la formula elaborada en esta tesis, se ha creado un nuevo algoritmo diagnostico-terapéutico para el tratamiento del HPP que permite establecer cuando es necesario el uso de la F18-colina PET/TC.

4. El HPP se confirma como una patología de predominancia femenina y que aumenta después de la 5ª década de vida. La CMI radioguiada con MGC en el tratamiento de los adenomas de paratiroides alcanza una tasa de curación comparable a la CA, pero con claras ventajas: menor incidencia de complicaciones, mejores resultados estéticos, reducción de la estancia hospitalaria. Estos resultados refuerzan su papel como una opción eficaz y segura en el tratamiento quirúrgico del HPP con sospecha de adenoma único (localizado mayoritariamente en el cuadrante inferior derecho en nuestra serie), así como en adenomas ectópicos, siempre que las pruebas de localización preoperatorias sean positivas.
5. No existen diferencias estadísticamente significativas en la tasa de conversiones de técnica quirúrgica entre los pacientes con patología tiroidea previa y en el resto de los pacientes que no la presentaban.

9 LINEAS DE FUTURO

El presente estudio ha permitido desarrollar una fórmula matemática capaz de predecir la probabilidad de que un paciente con hiperparatiroidismo primario (HPP) presente un adenoma paratiroideo. El punto de corte establecido (41 %) ofrece un umbral predictivo que permite afirmar con alta probabilidad la presencia de adenoma cuando el resultado supera dicho valor.

A partir de esta fórmula se ha diseñado un nuevo algoritmo diagnóstico-terapéutico para el HPP, que optimiza la toma de decisiones al posibilitar el uso selectivo de los medios diagnósticos realmente necesarios, evitando así un consumo innecesario de recursos.

La aplicabilidad tanto de la fórmula como del algoritmo propuesto podría ser evaluada en el futuro mediante estudios multicéntricos a mayor escala, con el objetivo de confirmar su fiabilidad y viabilidad clínica.

10 BIBLIOGRAFIA

1. Bonnichon P. Histoire de la chirurgie des glandes parathyroïdes. *J Chir (Paris)*. 2006 Mar 1;143(2):88–92.
2. Giddings CEB, Rimmer J, Weir N. History of parathyroid gland surgery: An historical case series. Vol. 123, *Journal of Laryngology and Otology*. 2009. p. 1075–81.
3. Johansson H. The uppsala anatomist ivar sandström and the parathyroid gland. *Ups J Med Sci*. 2015 Apr 27;120(2):72–7.
4. Hasselgren PO. Surgery in Sweden at the Time of Halsted. *Arch Surg*. 2004 Jan 1;139(1):100.
5. Dorairajan N, Pradeep PV. Vignette Hyperparathyroidism: Glimpse Into Its History. *Int Surg*. 2014 Sep 1;99(5):528–33.
6. Delbridge LW, Palazzo FF. First parathyroid surgeon: Sir John Bland-Sutton and the parathyroids. Vol. 77, *ANZ Journal of Surgery*. 2007. p. 1058–61.
7. Eknoyan G. A history of the parathyroid glands. In: *American Journal of Kidney Diseases*. W.B. Saunders; 1995. p. 801–7.
8. Berson SA, Yalow RS. General principles of radioimmunoassay. *Clin Chim Acta*. 1968 Sep;22(1):51–69.
9. Thomas SK, Wishart GC. Trends in surgical techniques. *Nucl Med Commun*. 2003 Feb;24(2):115–9.
10. Blanco Saiz I, Salvador Egea P, Anda Apiñániz E, Rudic Chipe N, Goñi Gironés E. Radio-guided procedure in minimally invasive surgery for primary hyperparathyroidism. *Cirugía Española (English Ed)*. 2023 Mar;101(3):152–9.
11. Petranović Ovčariček P, Giovanella L, Carrió Gasset I, Hindié E, Huellner MW, Luster M, et al. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Aug 10;48(9):2801–22.

12. Bijmens J, Van den Bruel A, Vander Poorten V, Goethals I, Van Schandevyl S, Dick C, et al. Retrospective real-life study on preoperative imaging for minimally invasive parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Sci Rep*. 2022 Oct 19;12(1):17427.
13. Bilen N, Gokalp MA, Yilmaz L, Aytekin A, Baskonus I. Analysis of intraoperative laboratory measurements and imaging techniques such as Tc-99 m-MIBI SPECT/CT, 18F-fluorocholine PET/CT and ultrasound in patients operated with prediagnosis of parathyroid adenoma. *Irish J Med Sci (1971 -)*. 2023 Aug 18;192(4):1695–702.
14. Noureldine SI, Gooi Z, Tufano RP. Minimally invasive parathyroid surgery. *Gland Surg*. 2015 Oct;4(5):410–9.
15. Sitges-Serra A. [Selective parathyroidectomy in sporadic primary hyperparathyroidism]. *Cir Esp*. 2007 Mar;81(3):111–4.
16. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The Superiority of Minimally Invasive Parathyroidectomy Based on 1650 Consecutive Patients With Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2011 Mar;253(3):585–91.
17. Rubello D, Al-Nahhas A, Mariani G, Gross MD, Rampin L, Pelizzo MR. Feasibility and long-term results of focused radioguided parathyroidectomy using a “low” 37 MBq (1 mCi) 99mTc-sestamibi protocol. *Int Semin Surg Oncol*. 2006 Dec 15;3(1):30.
18. Sadler TW. *Langman’s Medical Embryology*, 15e. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2024.
19. Abboud B. Anatomie topographique et vascularisation arterielle des parathyroides. Vol. 25, *Presse Medicale*. 1996. p. 1156–61.
20. Torchia KLM& TVNP& MG. *Embriología clínica*. 11th ed. Elsevier; 2020.
21. Moore, K. L., Persaud, T. V. N., & Torchia MG. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 12th ed. Elsevier; 2023.
22. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*. 1984 Jan;95(1):14–21.

23. DeLellis RA. Tumors of the Parathyroid Gland. In: (U.S.) AFI of P, editor. Atlas of tumor pathology. 3rd ed. 1993. p. 1–14.
24. Wang CA. The Anatomic Basis of Parathyroid Surgery. *Ann Surg.* 1976 Mar;183(3):271–5.
25. Grimelius L, Akerström G, Johansson H, Bergström R. Anatomy and histopathology of human parathyroid glands. *Pathol Annu.* 1981;16(Pt 2):1–24.
26. Sitges-Serra A. Paratiroidectomía selectiva en el hiperparatiroidismo primario esporádico. Vol. 81, *Cirugia Espanola*. Ediciones Doyma, S.L.; 2007. p. 111–4.
27. Delattre JF, Flament JB, Palot JP, Pluot M. [Variations in the parathyroid glands. Number, situation and arterial vascularization. Anatomical study and surgical application]. *J Chir (Paris)*. 1982 Nov;119(11):633–41.
28. Dufour DR, Wilkerson SY. Factors related to parathyroid weight in normal persons. *Arch Pathol Lab Med.* 1983 Apr;107(4):167–72.
29. Paul W. Flint, Bruce H. Haughey, Valerie J. Lund, John K. Niparko, K. Thomas Robbins, J. Regan Thomas MML. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 6th ed. Elsevier; 2014. 1929–1956 p.
30. Dekker A, Dunsford HA, Geyer SJ. The normal parathyroid gland at autopsy: The significance of stromal fat in adult patients. *J Pathol.* 1979 Jul 14;128(3):127–32.
31. Rouvière H DA. *Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle*. masson; 1991. 506–7 p.
32. Thompson NW, Eckhauser FE, Harness JK. The anatomy of primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 1982 Nov;92(5):814–21.
33. Mescher AL. . In: *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*. 16th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2021. p. 432–4.
34. Baloch ZW, LiVolsi VA. Pathology of the parathyroid glands in hyperparathyroidism. *Semin Diagn Pathol.* 2013 Aug;30(3):165–77.

35. Leslie P, Gartner JLH. Histología básica. In: Histología Básica. 1st ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 198–9.
36. Ghandur-Mnaymneh L, Kimura N. The parathyroid adenoma. A histopathologic definition with a study of 172 cases of primary hyperparathyroidism. *Am J Pathol*. 1984 Apr;115(1):70–83.
37. Coffey RJ, Lee TC, Canary JJ. The Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 1977 May;185(5):518–23.
38. Pellitteri PK. Directed parathyroid exploration: Evolution and evaluation of this approach in a single-institution review of 346 patients. *Laryngoscope*. 2003 Nov 9;113(11):1857–69.
39. Fialkow PJ, Jackson CE, Block MA, Greenawald KA. Multicellular Origin of Parathyroid “Adenomas.” *N Engl J Med*. 1977 Sep 29;297(13):696–8.
40. Castleman B, Mallory TB. The Pathology of the Parathyroid Gland in Hyperparathyroidism: A Study of 25 Cases. *Am J Pathol*. 1935 Jan;11(1):1-72.17.
41. Lloyd HM, Jacobi JM, Cooke RA. Nuclear diameter in parathyroid adenomas. *J Clin Pathol*. 1979 Dec;32(12):1278–81.
42. Rudberg C, Grimelius L, Johansson H, Ljunghall S, Odselius R, Pertoft H, et al. Alteration in density, morphology and parathyroid hormone release of dispersed parathyroid cells from patients with hyperparathyroidism. *Acta Pathol Microbiol Scand Ser A Pathol*. 1986 Jul 15;94A(1–6):253–61.
43. San Juan J, Monteagudo C, Fraker D, Norton J MM. Significance of mitotic activity and other morphologic parameters in parathyroid adenomas and their correlation with clinical behavior. *Am J Clin Pathol*. 1989;(92):523–6.
44. Cope O, Keynes WM, Roth SI, Castleman B. Primary Chief-Cell Hyperplasia of the Parathyroid Glands. *Ann Surg*. 1958 Sep;148(3):375–88.
45. Wang CA, Castleman B, Cope O. Surgical Management of Hyperparathyroidism Due to Primary Hyperplasia. *Ann Surg*. 1982 Apr;195(4):384–92.

46. Adams PH. Primary Chief Cell Hyperplasia of the Parathyroid Glands. *Ann Intern Med.* 1965 Sep 1;63(3):454.
47. Tisell L -Eric, Hedman I, Hansson G. Clinical characteristics and surgical results in hyperparathyroidism caused by water-clear cell hyperplasia. *World J Surg.* 1981 Jul;5(4):565–71.
48. Roth SI. The ultrastructure of primary water-clear cell hyperplasia of the parathyroid glands. *Am J Pathol.* 1970 Nov;61(2):233–48.
49. Dawkins RL, Tashjian AH, Castleman B, Moore EW. Hyperparathyroidism due to clear cell hyperplasia. *Am J Med.* 1973 Jan;54(1):119–26.
50. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Neck Surg.* 2005 Mar 17;132(3):359–72.
51. Roser P, Leca BM, Coelho C, Schulte KM, Gilbert J, Drakou EE, et al. Diagnosis and management of parathyroid carcinoma: a state-of-the-art review. *Endocr Relat Cancer.* 2023 Apr 1;30(4).
52. Wynne AG, van Heerden J, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992 Jul;71(4):197–205.
53. Koea JB, Shaw JHF. Parathyroid cancer: biology and management. *Surg Oncol.* 1999 Nov;8(3):155–65.
54. Bondeson L, Sandelin K, Grimelius L. Histopathological Variables and DNA Cytometry in Parathyroid Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1993 Aug;17(8):820–9.
55. Christensson T, Hellström K, Wengle B, Alveryd A, Wikland B. Prevalence of Hypercalcaemia in a Health Screening in Stockholm. *Acta Med Scand.* 1976 Jan 12;200(1–6):131–7.
56. Heath H. Primary hyperparathyroidism. *Lancet.* 1980 Jul 24;316(8187):204.

57. Federico Hawkins Carranza, Guillermo Martínez Díaz Guerra MV. Enfermedades de las glándulas paratiroides. In: Ferreras Rozman Medicina Interna. 19th ed. 2020. p. 1990–200.
58. Rodgers SE, Lew JI, Solórzano CC. Primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Oncol*. 2008 Jan;20(1):52–8.
59. Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary Hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med*. 1980 Jan 24;302(4):189–93.
60. Trigonis C, Hamberger B, Farnebo LO, Abarca J, Granberg PO. Primary hyperparathyroidism. Changing trends over fifty years. *Acta Chir Scand*. 1983;149(7):675–9.
61. Heath DA. Primary hyperparathyroidism. Clinical presentation and factors influencing clinical management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1989 Sep;18(3):631–46.
62. Cormier C, Souberbielle JC, Kahan A. Hyperparathyroïdie et ostéoporose. *La Rev Médecine Interne*. 2004 Dec;25:S560–7.
63. Terrell K, Choi S, Choi S. Calcium's Role and Signaling in Aging Muscle, Cellular Senescence, and Mineral Interactions. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 1;24(23):17034.
64. Watson L. Calcium metabolism. *Australas Ann Med*. 1960 Nov 14;9(4):326–32.
65. Córdova A. Fisiología dinámica. Masson. 2003. 781 p.
66. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest*. 2008 Dec 1;118(12):3820–8.
67. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
68. Peacock M. Calcium Metabolism in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jan;5(Supplement_1):S23–30.
69. Santiago-Peña LF. Fisiología de las glándulas paratiroides. Disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en paratiroides. *Rev ORL*. 2019 Dec 26;11(3):341–5.

70. Rude RK. Hiperparatiroidismo. *Clínicas Otorrinolaringológicas de Norteamérica*. 1996;4:671–86.
71. Solomon BL, Schaaf M, Smallridge RC. Psychologic symptoms before and after parathyroid surgery. *Am J Med*. 1994 Feb;96(2):101–6.
72. Marcus R. Laboratory diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1989 Sep;18(3):647–58.
73. Weisinger JR, Bellorín-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet*. 1998 Aug;352(9125):391–6.
74. Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodriguez M. Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Dysregulation in Chronic Kidney Disease. *Semin Dial*. 2015 Nov 25;28(6):564–77.
75. Potts JT. Management of Asymptomatic Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 Jun;70(6):1489–93.
76. Brown EM, Pollak M, Seidman CE, Seidman JG, Chou YHW, Riccardi D, et al. Calcium-Ion–Sensing Cell-Surface Receptors. Flier JS, Underhill LH, editors. *N Engl J Med*. 1995 Jul 27;333(4):234–40.
77. Mundy GR, Guise TA. Hormonal control of calcium homeostasis. *Clin Chem*. 1999 Aug;45(8 Pt 2):1347–52.
78. Jubiz W, Canterbury JM, Reiss E, Tyler FH. Circadian rhythm in serum parathyroid hormone concentration in human subjects: correlation with serum calcium, phosphate, albumin, and growth hormone levels. *J Clin Invest*. 1972 Aug 1;51(8):2040–6.
79. Rejnmark L, Ejlsmark-Svensson H. Effects of PTH and PTH Hypersecretion on Bone: a Clinical Perspective. *Curr Osteoporos Rep*. 2020 Jun 28;18(3):103–14.
80. Endres DB, Villanueva R, Sharp CF, Singer FR. Measurement of parathyroid hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1989 Sep;18(3):611–29.

81. Cipriani C, Carnevale V, Biamonte F, Piemonte S, Pepe J, Nieddu L, et al. Hospital care for primary hyperparathyroidism in Italy: a 6-year register-based study. *Eur J Endocrinol*. 2014 Oct;171(4):481–7.
82. Jones MHBRST V. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 18th ed. Merck; 2006.
83. Leroux JL, Mery C, Amor B, Lemaigre G. [Hyperthyroid fibrocystic osteitis]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1981 Mar;48(3):257–60.
84. Hoodghe, L., Kinnaert, P., & Van Geertruyden J. Surgical anatomy of hyperparathyroidism. *Acta Chir Belg*. 1992;92(1):1–9.
85. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Nov 1;103(11):3993–4004.
86. Szabo E, Lundgren E, Juhlin C, Ljunghall S, Åkerström G, Rastad J. Double Parathyroid Adenoma, a Clinically Nondistinct Entity of Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg*. 1998 Jul;22(7):708–13.
87. Toft A. Surgery for primary hyperparathyroidism—sooner rather than later. *Lancet*. 2000 Apr 29;355(9214):1478–9.
88. Wang C an, Gaz RD. Natural history of parathyroid carcinoma. *Am J Surg*. 1985 Apr;149(4):522–7.
89. Daoud A, Ronen O. Parathyroid Cystic Adenoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract*. 2023 Jan;29(1):2–10.
90. Friedman E, Sakaguchi K, Bale AE, Falchetti A, Streeten E, Zimering MB, et al. Clonality of Parathyroid Tumors in Familial Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *N Engl J Med*. 1989 Jul 27;321(4):213–8.
91. Fitzpatrick LA. Hypercalcemia in the multiple endocrine neoplasia syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1989 Sep;18(3):741–52.

92. Gagel RF, Tashjian AH, Cummings T, Papathanasopoulos N, Kaplan MM, DeLellis RA, et al. The Clinical Outcome of Prospective Screening for Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A. *N Engl J Med*. 1988 Feb 25;318(8):478–84.
93. Dora JM, Siqueira DR, Meyer ELS, Puñales MK, Maia AL. Pancreatitis as the first manifestation of multiple endocrine neoplasia type 2A. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008 Nov;52(8):1332–6.
94. Thakker R V. Genetics of parathyroid tumours. *J Intern Med*. 2016 Dec 16;280(6):574–83.
95. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Hathcock MA, Melton LJ, Wermers RA. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965–2010). *Bone*. 2015 Apr;73:1–7.
96. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, Nishimoto S, Amy Liu IL, Harari A, et al. Incidence and Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Racially Mixed Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar 1;98(3):1122–9.
97. Darbà J, Marsà A. Epidemiology and management of parathyroid gland disorders in Spain over 15 years: A retrospective multicentre analysis. Arez AP, editor. *PLoS One*. 2020 Mar 10;15(3):e0230130.
98. Villabona C. Nuevo consenso de actitud ante el hiperparatiroidismo primario. *Endocrinol y Nutr*. 2009 Jul;56(6):281–6.
99. Mollerup CL, Bollerslev J, Blichert-Toft M. Primary hyperparathyroidism: incidence and clinical and biochemical characteristics. A demographic study. *Eur J Surg*. 1994 Sep;160(9):485–9.
100. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Clinical Presentation of Primary Hyperparathyroidism in the United States. In: *The Parathyroids*. Elsevier; 2001. p. 349–60.
101. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep;93(9):3462–70.

102. Mundy G, Cove D, Fiskien R. Primary hyperparathyroidism: changes in the pattern of clinical presentation. *Lancet*. 1980 Jun;315(8182):1317–20.
103. Lafferty FW. Primary hyperparathyroidism. A review of the long-term surgical and nonsurgical morbidities as a basis for a rational approach to treatment. *Arch Intern Med*. 1989 Apr 1;149(4):789–96.
104. Prats E, Razola P, Tardín L, Andrés A, García López F, Abós MD, et al. Gammagrafía de paratiroides y cirugía radiodirigida en el hiperparatiroidismo primario. *Rev Española Med Nucl*. 2007 Oct 1;26(5):310–29.
105. Levin KE. The Reasons for Failure in Parathyroid Operations. *Arch Surg*. 1989 Aug 1;124(8):911.
106. Rodriquez JM. Localization Procedures in Patients With Persistent or Recurrent Hyperparathyroidism. *Arch Surg*. 1994 Aug 1;129(8):870.
107. De Feo ML, Colagrande S, Biagini C, Tonarelli A, Bisi G, Vaggelli L, et al. Parathyroid Glands: Combination of 99m Tc MIBI Scintigraphy and US for Demonstration of Parathyroid Glands and Nodules. *Radiology*. 2000 Feb;214(2):393–402.
108. Flament JB, Avisse C, Schvartz C, Patey M, Launay P, Pluot M, et al. [Value of parathyroid scintigraphy in preoperative localization of parathyroid adenoma. Study apropos of 138 tests]. *Chirurgie*. 1993;119(9):516–23; discussion 524.
109. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins REG. 99Tcm sestamibi — a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun*. 1989 Nov;10(11):791–4.
110. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med*. 1992 Oct;33(10):1801–7.

111. Casas AT, Burke GJ, Sathyanarayana, Mansberger AR, Wei JP. Prospective comparison of technetium-99m-sestamibi/iodine-123 radionuclide scan versus high-resolution ultrasonography for the preoperative localization of abnormal parathyroid glands in patients with previously unoperated primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 1993 Oct;166(4):369–73.
112. Casas AT, Burke GJ, Mansberger AR, Wei JP. Impact of technetium-99m-sestamibi localization on operative time and success of operations for primary hyperparathyroidism. *Am Surg.* 1994 Jan;60(1):12–6; discussion 16–7.
113. O’Doherty MJ. Radionuclide parathyroid imaging. *J Nucl Med.* 1997 Jun;38(6):840–1.
114. Erdman WA, Breslau NA, Weinreb JC, Weatherall P, Setiawan H, Harrell R, et al. Noninvasive localization of parathyroid adenomas: A comparison of X-ray computerized tomography, ultrasound, scintigraphy and MRI. *Magn Reson Imaging.* 1989 Mar;7(2):187–94.
115. Kohri K, Ishikawa Y, Kodama M, Katayama Y, Iguchi M, Yachiku S, et al. Comparison of imaging methods for localization of parathyroid tumors. *Am J Surg.* 1992 Aug;164(2):140–5.
116. Kutler DI, Moquete R, Kazam E, Kuhel WI. Parathyroid localization with modified 4D-computed tomography and ultrasonography for patients with primary hyperparathyroidism. *Laryngoscope.* 2011 Jun 6;121(6):1219–24.
117. Hunter GJ, Schellingerhout D, Vu TH, Perrier ND, Hamberg LM. Accuracy of Four-dimensional CT for the Localization of Abnormal Parathyroid Glands in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Radiology.* 2012 Sep;264(3):789–95.
118. Auffermann W, Gooding G, Okerlund M, Clark O, Thurnher S, Levin K, et al. Diagnosis of recurrent hyperparathyroidism: comparison of MR imaging and other imaging techniques. *Am J Roentgenol.* 1988 May 1;150(5):1027–33.

119. Seelos KC, DeMarco R, Clark OH, Higgins CB. Persistent and recurrent hyperparathyroidism: assessment with gadopentetate dimeglumine-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1990 Nov;177(2):373–8.
120. Weber T, Maier-Funk C, Ohlhauser D, Hillenbrand A, Cammerer G, Barth TF, et al. Accurate Preoperative Localization of Parathyroid Adenomas With C-11 Methionine PET/CT. *Ann Surg*. 2013 Jun;257(6):1124–8.
121. Lee SW, Shim SR, Jeong SY, Kim SJ. Direct Comparison of Preoperative Imaging Modalities for Localization of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2021 Aug 1;147(8):692.
122. Benjamin J, Maillard L, Morelec I, Got P, Borson-Chazot F, Lifante JC. Diagnostic Performance of 18F-Choline Positron Emission Tomography/Contrast-Enhanced Computed Tomography in Adenoma Detection in Primary Hyperparathyroidism after Inconclusive Imaging: A Retrospective Study of 215 Patients. *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 17;14(8):2029.
123. Patel DD, Bhattacharjee S, Pandey AK, Kopp CR, Ashwathanarayana AG, Patel HV, et al. Comparison of 4D computed tomography and F-18 fluorocholine PET for localisation of parathyroid lesions in primary hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023 Sep 8;99(3):262–71.
124. Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA, Gaz RD, Wang CA. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery*. 1988 Dec;104(6):1121–7.
125. Irvin GL, Dembrow VD, Prudhomme DL. Clinical usefulness of an intraoperative “quick parathyroid hormone” assay. *Surgery*. 1993 Dec;114(6):1019–22; discussion 1022–3.
126. Irvin GL, Deriso GT. A new, practical intraoperative parathyroid hormone assay. *Am J Surg*. 1994 Nov;168(5):466–8.
127. Norman J, Chheda H, Farrell C. Minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: decreasing operative time and potential complications while improving cosmetic results. *Am Surg*. 1998 May;64(5):391–5; discussion 395–6.

128. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, Emmolo I, Ugliengo G, Cesario F, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Mar 15;50(3):321–8.
129. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GEH, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res*. 2022 Dec 1;37(11):2293–314.
130. Dandurand K, Ali DS, Khan AA. Primary Hyperparathyroidism: A Narrative Review of Diagnosis and Medical Management. *J Clin Med*. 2021 Apr 9;10(8):1604.
131. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical Management of Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):3607–18.
132. Robertson GSM, Johnson PRV, Bolia A, Iqbal SJ, Bell PRF. Long-term results of unilateral neck exploration for preoperatively localized nonfamilial parathyroid adenomas. *Am J Surg*. 1996;172(4):311–4.
133. Russell C. Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am*. 2004 Jun;84(3):705–16.
134. Song AU, Phillips TE, Edmond C V., Moore DW, Clark SK. Success of preoperative imaging and unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1999;121(4):393–7.
135. Rothmund M, Wagner PK, Scharck C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: A randomized trial. *World J Surg*. 1991 Nov;15(6):745–50.
136. Fouquet T, Germain A, Zarnegar R, Klein M, De Talance N, Claude Mayer J, et al. Totally endoscopic lateral parathyroidectomy: prospective evaluation of 200 patients. *Langenbeck's Arch Surg*. 2010 Sep 6;395(7):935–40.

137. Miccoli P, Berti P, Conte M, Raffaelli M, Materazzi G. Minimally Invasive Video-Assisted Parathyroidectomy: Lesson Learned From 137 Cases. *J Am Coll Surg*. 2000 Dec;191(6):613–8.
138. Prades JM, Gavid M, Timoshenko AT, Richard C, Martin C. Endoscopic surgery of the parathyroid glands: Methods and principles. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2013 Jun;130(3):157–60.
139. Miccoli P, Materazzi G, Baggiani A, Miccoli M. Mini-invasive video-assisted surgery of the thyroid and parathyroid glands: A 2011 update. *J Endocrinol Invest*. 2011 Jun 22;34(6):473–80.
140. Soon PSH, Yeh MW, Sywak MS, Roach P, Delbridge LW, Sidhu SB. Minimally Invasive Parathyroidectomy Using the Lateral Focused Miniincision Approach: Is There a Learning Curve for Surgeons Experienced in the Open Procedure? *J Am Coll Surg*. 2007 Jan;204(1):91–5.
141. Norman J, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery*. 1997 Dec;122(6):998–1004.
142. Tolley N, Arora A, Palazzo F, Garas G, Dhawan R, Cox J, et al. Robotic-Assisted Parathyroidectomy. *Otolaryngol Neck Surg*. 2011 Jun 5;144(6):859–66.
143. Arora A, Swords C, Garas G, Chaidas K, Prichard A, Budge J, et al. The perception of scar cosmesis following thyroid and parathyroid surgery: A prospective cohort study. *Int J Surg*. 2016 Jan;25:38–43.
144. Chandran M, Bilezikian JP, Lau J, Rajeev R, Yang SP, Samuel M, et al. The efficacy and safety of cinacalcet in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022 Jun 18;23(3):485–501.
145. Ferrer Ramirez MJ. Evaluación crítica de los aspectos clínicos y terapéuticos del hiperparatiroidismo primario. Universidad de Valencia; 2002.

146. Pérez-Bermúdez Megía CF. Cirugía mínimamente invasiva abierta radioguiada con minigammacámara en el hiperparatiroidismo primario . Estudio evolutivo y análisis crítico de los resultados. 2017.
147. Drum W. Dtsch Zahnarztl Z. Dtsch Zahnarztl Z 1987 Oct. 1987;42(10):933–4.
148. Guevara N, Castillo L, Santini J. Cirugía de las glándulas paratiroides. EMC - Cirugía Otorrinolaringológica y Cervicofac. 2007;8(1):1–19.
149. Doppman JL. Reoperative parathyroid surgery: localization procedures. Prog Surg. 1986;(18):117–32.
150. Udelsman R. Six Hundred Fifty-Six Consecutive Explorations for Primary Hyperparathyroidism. Ann Surg. 2002 May;235(5):665–72.
151. Cho JK, Kim MW, Choi IS, Moon UY, Kim MJ, Sohn I, et al. Optimal cutoff of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in head and neck cancer patients: a meta-analysis and validation study. BMC Cancer. 2018 Dec 11;18(1):969.
152. Ebner Y, Garti-Gross Y, Margulis A, Levy Y, Nabrisky D, Ophir D, et al. Parathyroid surgery: Correlation between pre-operative localization studies and surgical outcomes. Clin Endocrinol (Oxf). 2015 Nov 1;83(5):733–8.
153. Flynn MB, Quayyum M, Goldstein RE, Bumpous JM. Outpatient Parathyroid Surgery: Ten-Year Experience: Is it Safe? Am Surg. 2015 May 1;81(5):472–7.
154. Soto-Pedre E, Newey PJ, Leese GP. Stable Incidence and Increasing Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Population-based Study in Scotland. J Clin Endocrinol Metab. 2023 Sep 18;108(10):e1117–24.
155. Mediavilla García JD, López de la Torre Casares M, Hidalgo Tenorio C, Perán Mesa F, León Ruiz L, Aliaga Martínez L, et al. Características clínicas de 47 casos de hiperparatiroidismo primario intervenidos quirúrgicamente. An Med Interna. 2001 Sep;18(9).
156. Starker LF, Fonseca AL, Carling T, Udelsman R. Minimally Invasive Parathyroidectomy. Int J Endocrinol. 2011;2011:1–8.

157. Singh Ospina NM, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Espinosa de Ycaza AE, Jasim S, Castaneda-Guarderas A, et al. Outcomes of Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2016 Oct 19;40(10):2359–77.
158. Salvador Egea P, Blanco Saiz I, Anda Apiñániz E, Redondo Expósito A, Erce García C, Pérez Otermin I, et al. Radioguided parathyroidectomy: How does it contribute to surgery? *Cirugía Española (English Ed.* 2024 Mar;103(3):127–34.
159. Khan MAA, Rafiq S, Lanitis S, Mirza FA, Gwozdziwicz L, Al-Mufti R, et al. Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism: Description of Techniques and Advances in the Field. *Indian J Surg.* 2014 Aug 21;76(4):308–15.
160. Infante E. *Patología y tratamiento quirúrgico de las glándulas tiroides y paratiroides.* 2003;
161. Durmuş ET, Atmaca A, Kefeli M, Çolak R, Durmuş B, Polat C. Clinical predictors of ectopic parathyroid adenomas: experience with 421 confirmed parathyroid adenoma localizations. *J Endocrinol Invest.* 2022 Dec 12;46(6):1197–203.
162. Moalem J. *Minimally Invasive Parathyroidectomy. Current Surgical Therapy.* Elsevier Inc (12th ed). 2017;
163. Toft A. Surgery for primary hyperparathyroidism—sooner rather than later. *Lancet.* 2000 Apr;355(9214):1478–9.
164. Hughes DT, Miller BS, Park PB, Cohen MS, Doherty GM, Gauger PG. Factors in conversion from minimally invasive parathyroidectomy to bilateral parathyroid exploration for primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2013 Dec;154(6):1428–35.
165. Åkerström G, Bergström R, Grimelius L, Johansson H, Ljunghall S, Lundström B, et al. Relation between changes in clinical and histopathological features of primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1986 Aug;10(4):696–701.
166. Wallfelt C, Ljunghall S, Bergström R, Rastad J, Akerström G. Clinical characteristics and surgical treatment of sporadic primary hyperparathyroidism with emphasis on chief cell hyperplasia. *Surgery.* 1990 Jan;107(1):13–9.

167. Bindlish V, Freeman JL, Witterick IJ, Asa SL. Correlation of biochemical parameters with single parathyroid adenoma weight and volume. *Head Neck*. 2002 Nov 29;24(11):1000–3.
168. Kebebew E. Predictors of Single-Gland vs Multigland Parathyroid Disease in Primary Hyperparathyroidism. *Arch Surg*. 2006 Aug 1;141(8):777.
169. Schneider DF, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Predictors of Recurrence in Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2014 Mar;259(3):563–8.
170. Filser B, Uslar V, Weyhe D, Tabriz N. Predictors of adenoma size and location in primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Arch Surg*. 2021 Aug 30;406(5):1607–14.
171. Wang Y, Wei B, Zhao T, Shen H, Liu X, Wang J, et al. Machine learning-based prediction models for parathyroid carcinoma using pre-surgery cognitive function and clinical features. *Sci Rep*. 2023 Nov 3;13(1):19007.
172. Yu Z, Zhou J, Xie X, Li X, Wu Y. Preoperative phosphorus levels may serve as a predictor of recurrent/persistent lesions after surgery for primary hyperparathyroidism: a cross-sectional study. *Gland Surg*. 2025 May;14(5):938–46.
173. Gannagé-Yared MH, Abboud B, Amm-Azar M, Saab A, Khalife S, Halaby G, et al. Predictors of intra-operative parathyroid hormone decline in subjects operated for primary hyperparathyroidism by minimally invasive parathyroidectomy. *J Endocrinol Invest*. 2009 Feb 22;32(2):160–4.
174. Leiker AJ, Yen TWF, Eastwood DC, Doffek KM, Szabo A, Evans DB, et al. Factors That Influence Parathyroid Hormone Half-life. *JAMA Surg*. 2013 Jul 1;148(7):602.
175. Moretz WH, Watts TL, Virgin FW, Chin E, Gourin CG, Terris DJ. Correlation of intraoperative parathyroid hormone levels with parathyroid gland size. *Laryngoscope*. 2007 Nov;117(11):1957–60.
176. Quinn AJ, Ryan ÉJ, Garry S, James DL, Boland MR, Young O, et al. Use of Intraoperative Parathyroid Hormone in Minimally Invasive Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2021 Feb 1;147(2):135.

177. Nafisi Moghadam R, Amlshahbaz AP, Namiranian N, Sobhan-Ardekani M, Emami-Meybodi M, Dehghan A, et al. Comparative Diagnostic Performance of Ultrasonography and 99mTc-Sestamibi Scintigraphy for Parathyroid Adenoma in Primary Hyperparathyroidism; Systematic Review and Meta- Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017 Dec 28;18(12):3195–200.
178. Sukan A, Reyhan M, Aydin M, Yapar AF, Sert Y, Canpolat T, et al. Preoperative evaluation of hyperparathyroidism: the role of dual-phase parathyroid scintigraphy and ultrasound imaging. *Ann Nucl Med*. 2008 Feb 3;22(2):123–31.
179. Grosso I, Sargiotto A, D’Amelio P, Tamone C, Gasparri G, De Filippi PG, et al. Preoperative localization of parathyroid adenoma with sonography and 99mTc-sestamibi scintigraphy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Ultrasound*. 2007 May 12;35(4):186–90.
180. Scattergood S, Marsden M, Kyrimi E, Ishii H, Doddi S, Sinha P. Combined ultrasound and Sestamibi scintigraphy provides accurate preoperative localisation for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl*. 2019;101(2):97–102.
181. Aygun N. Primer Hiperparatiroidili Hastalarda Preoperatif Ultrasonografi Ve Sintigrafinin İlk Görüntülemeye Patolojik Bezin Lokalizasyonunda Etkinliği. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul / Med Bull Sisli Hosp*. 2019;53(4):379–84.
182. de Maissin C, Leclère JC, Roudaut N, Thuillier P, Monguillon P, Marianowski R, et al. Evaluation of the performance of ultrasonography and 99mTc-sestamibi scintigraphy for primary hyperparathyroidism surgery. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2020 Nov;137(5):365–9.
183. Salhi H, Bouziane T, Maaroufi M, Alaoui NI, El Ouahabi H. Primary Hyperparathyroidism. *Ann Afr Med*. 2022 Apr;21(2):161–4.
184. Casella C, Rossini P, Cappelli C, Nessi C, Nascimbeni R, Portolani N. Radioguided Parathyroidectomy with Portable Mini Gamma-Camera for the Treatment of Primary Hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:1–6.

185. Abreu P, Guallart F, Siscar C, Navas MA, Casas L, Montenegro F. Comparison of intraoperative imaging with a portable gamma camera with extemporaneous histology in minimally invasive surgery for primary hyperparathyroidism. *Rev Española Med Nucl e Imagen Mol (English Ed)*. 2024 Sep;43(5):500030.
186. Suárez JP, Domínguez ML, de Santos FJ, González JM, Fernández N, Enciso FJ. Cirugía radioguiada en el hiperparatiroidismo primario: resultados y correlación con el diagnóstico anatomopatológico intraoperatorio. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2018 Mar;69(2):86–94.
187. Quak E, Blanchard D, Houdu B, Le Roux Y, Ciappuccini R, Lireux B, et al. F18-choline PET/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism when ultrasound and MIBI SPECT/CT are negative or inconclusive: the APACH1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Apr 22;45(4):658–66.
188. Quak E, Lasne Cardon A, Ciappuccini R, Lasnon C, Bastit V, Le Henaff V, et al. Upfront F18-choline PET/CT versus Tc99m-sestaMIBI SPECT/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism: the randomized phase III diagnostic trial APACH2. *BMC Endocr Disord*. 2021 Dec 7;21(1):3.
189. Quak E, Lasne-Cardon A, Cavarec M, Lireux B, Bastit V, Roudaut N, et al. F18-Choline PET/CT or MIBI SPECT/CT in the Surgical Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2024 Aug 1;150(8):658.
190. Manyalich-Blasi M, Domínguez-Garijo P, Saavedra-Pérez D, Sánchez-Izquierdo N, Casanueva Eliceiry S, Perissinotti A, et al. Comparison of [18F]fluorocholine PET/CT with [99mTc]sestamibi and ultrasonography to detect parathyroid lesions in primary hyperparathyroidism: a prospective study. *Gland Surg*. 2022 Nov;11(11):1764–71.
191. Treglia G, Piccardo A, Imperiale A, Strobel K, Kaufmann PA, Prior JO, et al. Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Mar 1;46(3):751–65.

192. López-Mora DA, Sizova M, Estorch M, Flotats A, Camacho V, Fernández A, et al. Superior performance of 18F-fluorocholine digital PET/CT in the detection of parathyroid adenomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Mar 9;47(3):572–8.

11 ANEXOS

Anexo 11.1



HOJA INFORMATIVA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INTERVENCION DE TIROIDECTOMIA Y PARATIROIDECTOMIA (CODIGO: ORL21)

DESCRIPCION DE LA INTERVENCION Y OBJETIVOS

La tiroidectomía parcial o hemitiroidectomía consiste en la extirpación de parte de la glándula tiroides. La tiroidectomía total comporta la extirpación de la totalidad de ella. En este último caso será necesaria una medicación sustitutiva para conservar la función que realizaba la glándula antes de la operación.

En el caso de efectuarse una tiroidectomía parcial (hemitiroidectomía), por la existencia de un nódulo cuya naturaleza no se ha demostrado maligna en los estudios preoperatorios, cabe la posibilidad que, tras el estudio de la pieza, sea necesaria practicar una tiroidectomía total, requiriéndose una nueva intervención para ello.

La paratiroidectomía, consiste en la extirpación quirúrgica de una o más glándulas paratiroides. Estas glándulas, son de pequeño tamaño y se sitúan detrás de la glándula tiroides.

Estas intervenciones conllevan la realización de una incisión en el cuello y la colocación tras la cirugía de tubos de drenaje, para dar salida a restos hemáticos y exudados los primeros días tras la cirugía.

RIESGOS, MOLESTIAS Y EFECTOS SECUNDARIOS

Los riesgos vitales son poco frecuentes aunque, como en todo acto médico y teniendo en cuenta la necesidad de anestesia general en todos los casos, pueden producirse. Estos riesgos vitales, tanto intra como postoperatorios, son los propios de cualquier cirugía mayor y están íntimamente relacionados con la edad, el estado general y la patología asociada que el paciente presente.

Las complicaciones de esta cirugía incluyen:

- Complicaciones inherentes al acto anestésico.
- Pérdida de sangre, que puede requerir transfusión.
- Crisis tirotóxicas por paso a la sangre, de forma brusca y en cantidades elevadas, de productos tiroideos retenidos.
- Lesión del nervio recurrente (mueve las cuerdas vocales) de un lado o ambos. En ocasiones, el nervio tiene un trayecto anómalo o está incluido en la patología de la glándula con lo que puede lesionarse de forma accidental y puede que tras la cirugía permanezca paralizado de forma pasajera o permanente. En el caso de lesión de un solo lado, clínicamente aparecerán cambios en la voz. Si la afectación es de los dos lados se presentará dificultad respiratoria que puede obligar a la realización de una traqueotomía.
- Infección de la herida
- Hematomas dentro del lecho operatorio que pueden precisar drenaje quirúrgico.
- Descensos en las cifras de Calcio en sangre de forma transitoria o definitiva. Se produce esta situación por lesión o disminución del aporte sanguíneo de las glándulas paratiroides, que se encuentran en íntima relación con la tiroides. Cuando esto ocurre, se produce un trastorno en el metabolismo del calcio. Ello obligará al tratamiento con medicación sustitutiva temporalmente o de forma definitiva.

Como consecuencia de alguna de estas complicaciones, se retrasará el alta hospitalaria y puede ser necesario someter al paciente a reintervenciones.

Alguna de estas complicaciones puede ser muy grave e incluso puede comprometer la vida. Las **secuelas definitivas pueden ser:**

- Cicatriz y alteración estética con hundimiento de la zona donde se hallaba la glándula.
- Adormecimiento y dolor de la zona de la herida operatoria.
- Parálisis de una cuerda vocal (a veces de las dos) cuando se haya lesionado el nervio recurrente.
- Trastornos del los niveles de Calcio en sangre.
- En caso de practicar tiroidectomía total y en algunos casos de parcial, se produce una situación de hipotiroidismo que obligará a tomar tratamiento de por vida para sustituir a las hormonas que producía la glándula.

BENEFICIOS DEL PROCEDIMIENTO

Diagnóstico definitivo y curación del proceso en caso de éxito de la intervención.

ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS En caso de cirugía para mejorar situaciones de funcionamiento excesivo de la glándula (hipertiroidismo) se tiene la alternativa del tratamiento médico. En el caso de los tumores puede existir alternativa con quimioterapia y/o radioterapia con yodo radioactivo, pero con menores probabilidades de éxito.

EFECTOS PREVISIBLES DERIVADOS DE LA NO REALIZACION DEL PROCEDIMIENTO. En caso de tumores malignos la evolución sin tratamiento es imprevisible, produciendo progresivamente aumento de tamaño y deformidad, parálisis cuerda vocal y de otros nervios de la zona (vago, espinal), dificultades en la deglución, respiración y metástasis a distancia. Si se trata de un tumor benigno, el no tratarlo permite que siga creciendo, dando alteraciones estéticas cérvico-faciales y funcionales (alteración de la respiración, deglución,...) por compromiso de espacio.

Anexo 11.2

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

GENERAL

NH^a
 Fecha de nacimiento:
 Sexo: (0 = Mujer 1 = Varón)
 Fecha de la cirugía
 Edad del paciente el día de la cirugía
 Días de ingreso con CMI
 Días de ingreso con CA
 Días de ingreso con Cir. Tiroidea

PATOLOGIA TIROIDEA ASOCIADA

Patología Tiroidea 0=no 1= si 2= Diagn. con HPP Otro
 Tipo 1= BMN 2= Nód único 3= Otro

CIRUGIA TIROIDEA / PARATIROIDEAPREVIA

Cirugía previa 0=no 1= si 2= Diagn. con HPP
 Si cirugía tiroidea 0=no 1= TT 2= TST 3= Otra
 Si cirugía paratiroidea, especificar

ANALITICA

Precirugía y al año: Ca P PTH Prot.tot Albumina
 Mg Ca corregido Vit. D

Tc-MIBI

Resultado: Negativo: 0 Positivo: ≠
 Si positivo: Sup Der 1 Sup Izq 2 Inf Der 4 Inf Izq 3 Ectóp 5
 Localización:

ECOGRAFIA

Resultado: Negativo: 0 Positivo: ≠
 Si positivo: Sup Der 1 Sup Izq 2 Inf Der 4 Inf Izq 3 Ectóp 5
 Localización:

MINI GAMMACÁMARA PREOPERATORIA

Resultado: Negativo: 0 Positivo: ≠
 Sup Der 1 Sup Izq 2 Inf Der 4 Inf Izq 3 Ectóp 5 No realizado 6
 Loc:

TECNICA QUIRURGICA

Tipo abordaje 1 – Unilateral 2 – Bilateral 3 – Mínimamente invasiva
 Tipo exéresis: 1 – P. parcial 2 – P. total 3 – P. total con autoimpl. 4 – P. subtotal
 5 – Adenomectomía 6 – Otro
 Tiroidectomía: 0 – No 1 – Hemitiroidectomía 2 – Tiroidectomía total
 Si tiroidectomía: 1 – Programada 2 – Sospecha parat intratiroidea 3 – Otra

PTH INTRAOPERATORIA

PTH basal: PTH 10 m: % reducción:

GAMMAGRAFÍA INTRAOPERATORIA

Resultado: Negativo: 0 Positivo:
Si positivo: Sup Der 1 Sup Izq 2 Inf Der 4 Inf Izq 3 Ectóp 5
Loc:

HALLAZGOS QUIRURGICOS

No encontrada: 0 Normal: 1 ↑ tamaño: 2 No buscada: 3 Intratiroidea: 4
Sup Der Inf Der Ect
Sup Izq Inf Izq Loc

COINCIDENCIA GAMMAGR-i / CIR.

0 – No 1 – Si 2 – No localizada gammagrafía 3 – No localizada cirugía
Sup Der Inf Der Ect
Sup Izq Inf Izq Loc

EXTEMPORANEA

0-No enviada 1-Confirmativa paratiroides 2-Adenoma 3-Hiperplasia 4-Otra
Sup Der Inf Der Ect
Sup Izq Inf Izq Si otra

A.P. DEFINITIVA

0-No enviada 1-Adenoma 2-Hiperplasia 3-Otra
Sup Der
Sup Izq
Inf Der
Inf Izq
Ect

TIPO CELULAR

0-No enviada 1-C. Principales 2-C. Oxifílicas 3-C. Claras 4-Otra
Sup Der
Sup Izq
Inf Der
Inf Izq
Ect

Anexo 11.3

Protocolo para el diagnóstico de localización del HPP con SPECT/TC 99mTc-MIBI

RADIOFÁRMACO:

^{99m}Tc- MIBI. Se fija en las mitocondrias de las células oxifílicas de las paratiroides

- Adultos: 200 A 740 MBq (habitualmente 20 mCi)
- Niños: Ajustar dosis https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2017/01/EANM_Dosage_Card_040214.pdf

INDICACIONES:

Localización de una o más glándulas paratiroides hiper-funcionantes (adenoma, hiperplasia, neoplasia) en pacientes con hiperparatiroidismo.

CONTRAINDICACIONES:

Embarazo (sólo se realizará la prueba en casos absolutamente necesarios).

En casos de lactancia se recomienda desechar la leche de 24 horas tras la administración del radiofármaco.

INFORMACION RELEVANTE:

Conocer los valores analíticos de PTH, calcio y vitamina D.

PREPARACION DEL PACIENTE PREVIO A LA PRUEBA:

- Revisar el tratamiento del paciente ya que los antagonistas de calcio, los calcimiméticos y la administración de vitamina D pueden disminuir la captación de la paratiroides. Se recomienda suspender esos tratamientos 2 semanas antes de la gammagrafía.
- No es necesario acudir en ayunas.
- Evitar objetos metálicos como pendientes o collares,

ADMINISTRACIÓN DE LA DOSIS:

- Inyección de 20 mCi de ^{99m}Tc- MIBI por vía iv.
- La inyección hay que seguirla de una de suero fisiológico para lavar la vena porque este trazador se suele adherir a las paredes de la misma.
- Anotar si se ha extravasado.

ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES:

- Imagen precoz: 20 minutos post-inyección.
- SPECT/CT: 100 minutos post-inyección
- Imagen tardía: 2 horas post-inyección.
- Planares: duración de al menos 15 minutos en proyección anterior incluyendo desde la base del cráneo hasta borde cardiaco, en matriz de 128 x 128; zoom = 2.
- SPECT: órbita no circular continua, 64 imágenes, 12 segundos/imagen, matriz 128 x 128, zoom 1.45.
- CT: 80 mAs, 130 KV, Care-Dose, cortes cada 3 mm, 14.7 segundos de duración
- Realización de ecografía de cuello correlacionándola con las imágenes planares y del SPECT/CT.

PROCESADO DE LAS IMÁGENES:

- Formato predefinido con dos imágenes planares juntas.
- Procesado de SPECT/CT en consola de adquisición.
- Post-procesado con rangos paralelos de 1 mm de espesor en los tres ejes del espacio.

INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES:

- Hallazgos típicos en una gammagrafía normal: Visualización de glándula tiroidea en las imágenes planares precoces con lavado de la actividad en las imágenes tardías, sin persistencia de captación focal peri-tiroidea.
- Hallazgos patológicos típicos: Depósito focal del radiofármaco en las imágenes planares que persiste en las tardías y que no corresponde a un nódulo tiroideo.
- Fuentes de error:
 - Falsos positivos: Tiroiditis focal activa, nódulos tiroideos.
 - Falsos negativos: Glándulas paratiroides hiper-funcionantes de pequeño tamaño.
 - No retirada de medicación que interfiere.
- En la ecografía, la paratiroides anormal se muestra como un nódulo extratiroideo, fundamentalmente hipo-ecoico, ovalado o alargado y con vascularización doppler.

ESTUDIO DOSIMÉTRICO:

- Estimación de dosis efectiva según la ICRP 80 para una actividad administrada de entre 200 y 740 MBq es de 9 x 10⁻³ mSv/MBq, es decir, entre 1.8 y 6.7 mSv.

Anexo 11.4



Hospital Universitario Dr. Peset
Servicio de ORL. Servicio de Farmacia

Mayo 2013

	DENOMINACIÓN: Pauta de tinción de Paratiroides [9]
	INTERVENCIONES QUE INCLUYE: Extirpación de glándulas paratiroides: tinción previa a la intervención
	BREVE DESCRIPCIÓN: GS-500 ml + 300 mg Azul de metileno, a pasar en 1 h i.v.
	OBSERVACIONES: Tinción máxima de las paratiroides: 1 hora tras la infusión i.v. Duración de la tinción: aprox. 20 min. (PRECAUCIÓN con el tiempo) Dosis > 350 mg pueden producir flebitis Dado que la dosis recomendada en la bibliografía es de 5 mg/Kg, se protocoliza de forma estándar a 300 mg. Si se especifica el peso calcular 5 mg/kg SE DISPENSARÁ EN EL CARRO DE LA NOCHE, SI LA PRESCRIPCIÓN SE RECIBE EN EL S. DE FARMACIA A LO LARGO DEL DIA ANTERIOR E INDICANDO LA FECHA Y HORA DE LA INTERVENCIÓN. En caso contrario, se recogerá personalmente en el Servicio de Farmacia a la entrega de la prescripción.

Anexo 11.5

PAUTA DE ACTUACIÓN TRAS PARATIROIDECTOMIA

En quirófano solicitar:

- Analítica urgente para las 6 o 8 tarde con Calcio + proteínas totales + Albúmina
- Analítica ordinaria para las 8:00 a.m del día siguiente de la cirugía solicitando: Ca, P, Prot totales, Albúmina y PTH. (los viernes solicitud urgente solo de Ca, Prot totales y Albúmina)

En Sala:

- Si calcio corregido con albúmina mayor de 7,5 y paciente asintomático, Trousseau negativo: Pauta de calcio oral
- Si Ca corregido con albúmina < 7.5 o Trousseau positivo: Pauta de hipocalcemia severa.
- Si tetania: pauta tetania

PAUTA DE CALCIO ORAL

- Mastical 2 comp /8h v.o. + Rocaltrol 0.5/ 24 horas.

PAUTA HIPOCALCEMIA SEVERA

- Glucobionato Cálcico al 10%: 6 Ampollas de 10 ml (60 ml) en 1000 de CNa al 0.9%. Perfusión 24 horas.
- Iniciar Ca oral.

ANTE TETANIA

- Extracción urgente de Ca y proteínas totales, seguido de:
- Glucobionato Cálcico al 10%: 2 Ampollas de 10 ml 100 de CNa al 0.9% a pasar i.v. en 20 minutos
- Si analítica confirma hipoCa:
 - Glucobionato Cálcico al 10%: 6 Ampollas de 10 ml (60 ml) en 1000 de CNa al 0.9%. Perfusión 24 horas
 - Iniciar Ca oral

ANTE CUALQUIER HIPOCALCEMIA: Interconsulta a Endocrinología para control en Sala y al alta.