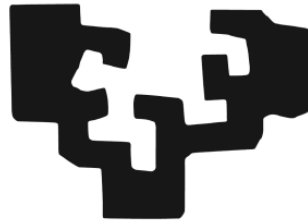


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

FACULTAD DE MEDICINA Y ENFERMERÍA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

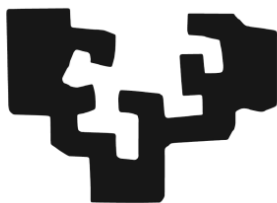
**MORFOCINÉTICA GLANDULAR EN EL
HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO**

TESIS DOCTORAL

JESÚS GÓMEZ ZABALA

Año 2.017

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

FACULTAD DE MEDICINA Y ENFERMERÍA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

MORFOCINETICA GLANDULAR EN EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Directores:

Prof. Dr. Ignacio Miguel Iturburu Belmonte

Prof. Dr. Angel Gómez Palacios

Doctorando:

Jesús Gómez Zabala

“La primera obligación de todo ser humano es ser feliz, la segunda es hacer feliz a los demás”

Mario Moreno Cantinflas

“Comienza haciendo lo que es necesario, después lo que es posible y de repente estarás haciendo lo imposible”

San Francisco de Asís

“Lo que consigues al conseguir tus metas no es tan importante como en lo que te conviertes al conseguir tus metas”

Henry David Thoreau.

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, me gustaría dar las gracias a todos los profesores que he tenido a lo largo de mi vida, desde mis primeros años en el colegio Azkorri cuando todavía era un niño, hasta los que me dieron clase durante mis estudios universitarios en la Facultad de Medicina de la UPV/EHU. Porque gracias a su formación y sus enseñanzas, he podido cumplir mi aspiración de convertirme en médico.

A mis compañeros del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Basurto, por transmitirme todos sus conocimientos de forma desinteresada y contagiarme su pasión por esta maravillosa profesión que es la cirugía. Entre ellos me gustaría destacar la figura del Prof. Dr. Jaime Méndez, quien primero como profesor, y después como Jefe de Servicio, siempre nos transmitió la importancia y el valor de la investigación científica como parte esencial de nuestra actividad profesional.

A mis compañeros de la Unidad de Coloproctología, porque a pesar de la gran carga asistencial a la que nos enfrentamos a diario, gracias su esfuerzo, me han permitido obtener un tiempo valioso para poder terminar este trabajo.

A mis compañeros de la Unidad de Cirugía Endocrino, por su profesionalidad, constancia y rigor en la recogida de los datos de los pacientes, sin los que no habría sido posible la realización de este estudio.

Al Prof. Dr. Alberto Loizate, quien como responsable de la Unidad de Cirugía Colorrectal primero y del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo después, ha hecho lo imposible para permitirme compaginar mi trabajo diario con la realización de un proyecto como éste.

A la Prof. Dra. Carmen González, mi compañera de guardias, por abrirnos el camino con su trabajo de investigación, que ha servido de modelo para esta tesis, así como por sus consejos durante todo este tiempo.

Al Prof. Dr. Javier Ortíz, mi segundo “padre” quirúrgico en todos los sentidos. Por todas sus enseñanzas, por haberse portado siempre tan bien conmigo, por no dejar de animarme para hacer la tesis doctoral y por su amistad.

A Aitziber Mojas, administrativa del Departamento de Negociado de Doctorado de la UPV/EHU. Por su amabilidad, su atención y su ayuda a la hora de cumplimentar los trámites burocráticos necesarios para poder llevar a cabo este proyecto.

Al Prof. Dr. Ignacio García Alonso, por su supervisión y correcciones en el formato del trabajo de investigación, imprescindibles para poder finalizarlo y presentarlo de forma adecuada.

A los Dres. Antonio Escobar y Amaia Bilbao, del Servicio de Bioestadística del Hospital Universitario Basurto, por su buen hacer e inestimable ayuda en la realización del estudio estadístico.

A mis dos directores, ya que son los verdaderos culpables de que esta tesis sea una realidad. Ha sido un auténtico privilegio y una suerte, haber podido contar con la ayuda de un profesional con la experiencia en el campo de la investigación como es el Prof. Dr. Iñaki Iturburu Belmonte. A pesar de encontrarse en los últimos momentos de su vida profesional, siempre ha mostrado un enorme interés y una disposición absoluta para ayudarme. Su infinita paciencia, su sensibilidad a la hora de hacer las correcciones y sobretodo, sus consideraciones siempre acertadas, tanto en la forma como en el contenido de este trabajo, han sido fundamentales y por ello le estaré eternamente agradecido.

Al Prof. Dr. Angel Gómez Palacios, como director de tesis y como padre, no tengo palabras que puedan expresar la gratitud que le profeso, puesto que todo lo que soy en esta vida, tanto a nivel profesional como a nivel personal, se lo debo a él y al resto de mi familia. Este trabajo es el fruto de su esfuerzo durante muchos años, dentro de toda una vida entregada a la cirugía, por lo que solo espero que al verlo concluido pueda hacerle sentirse orgulloso de lo que hemos conseguido.

Y finalmente, a mi mujer Isabel, por su ánimo y apoyo constantes, por su paciencia y comprensión durante las interminables horas que me ha robado el ordenador y no he podido estar con ella, por aguantarme en mis malos momentos y por ser la alegría de mi vida cuando me levanto cada día.

ABREVIATURAS:

AMPc: Adenosín monofosfato cíclico.

ATP. Adenosín trifosfato.

Ca: Calcemia.

CaSR: Receptor de la membrana de las células paratiroideas sensible al calcio.

C-PTHr: Receptor celular de PTH con especificidad para la región carboxilo-terminal.

DE: Desviación estándar.

ECG: Electrocardiograma.

ECO: Ecografía cervical.

EDTA: Acido etilendiaminotetraacético.

FP: Falso positivo.

FN: Falso negativo.

HPT: Hiperparatiroidismo.

HPTP: Hiperparatiroidismo primario

MIBI: Gammagrafía con ⁹⁹Tecnecio Hexakis Metoxi Isobutil Isonitrilo.

MIBI-SPECT: Asocia la gammagrafía MIBI con la SPECT.

MIO: Monitorización Intraoperatoria de la PTH.

MIOPTH: Monitorización Intraoperatoria de la PTH.

P: Fosforemia.

PCK: Protein quinasa C.

PLC: Fosfolipasa C.

PTHi: PTH intacta.

PTH: Parathormona.

PTH1R: Receptor celular de PTH.

PTH2R: Receptor celular de PTH.

PTHrP: Proteína tumoral relacionada con la PTH.

RNM: Resonancia magnética nuclear.

SNC: Sistema nervioso central.

SPECT: Single photon emission computed tomography (tomografía computarizada de emisión monofotónica).

TAC: Tomografía axial computarizada.

V3, V2 y V1: Volumen calculado utilizando tres ejes (V3), dos ejes (V2) y un solo eje (V1).

VR: Valor de referencia.

VP: Verdadero positivo.

VN: Verdadero negativo.

WIN: Índice de Wisconsin.

ÍNDICE:

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Antecedentes y estado actual del problema	6
1.1.1. Antes de la cirugía: Estudios que relacionan los parámetros bioquímicos y funcionales preoperatorios con los morfológicos	6
1.1.2. Después de la intervención quirúrgica: Análisis comparativo de los parámetros bioquímicos preoperatorios y morfológicos con la hipocalcemia postoperatoria.....	9
1.1.3. En el transcurso de la intervención quirúrgica: Morfocinética glandular y Monitorización Intraoperatoria de la PTH (MIO)	10
1.2. Base anatomoclínica del Hiperparatiroidismo Primario	13
1.2.1. Glándulas paratiroides.....	13
1.2.1.1. Recuerdo histórico	13
1.2.1.2. Embriología de las glándulas paratiroides.....	13
1.2.1.3. Anatomía.....	14
1.2.1.4. Histología.....	14
1.2.1.5. Fisiología.....	14
1.2.1.5.1. Síntesis y degradación de la PTH.....	16
1.2.1.5.2. Receptores de PTH	18
1.2.1.5.3. Interacciones de calcio-PTH.....	19
1.2.1.5.4. Acciones de la Vitamina D y otros iones sobre la PTH	20
1.2.1.5.5. Mecanismo de actuación de la PTH	20
1.2.2. Hiperparatiroidismo	22
1.2.2.1. Frecuencia	22
1.2.2.2. Aspectos anatomopatológicos	24
1.2.2.3. Patogenia	25
1.2.2.4. Clínica.....	26
1.2.2.4.1 Síndrome renal.....	27
1.2.2.4.2 Síndrome osteoarticular	27
1.2.2.4.3 Síndrome digestivo.....	28
1.2.2.4.4 Síndrome hipercalcémico.....	28
1.2.2.5. Diagnóstico	29
1.2.2.5.1. Diagnóstico clínico.....	29
1.2.2.5.2. Diagnóstico topográfico	31
1.2.2.6. Diagnóstico diferencial	34

1.2.2.6.1. De las lesiones óseas.....	34
1.2.2.6.2. De la hipercalcemia	35
1.2.2.6.3. De las complicaciones urológicas.....	35
1.2.2.7. Pronóstico y evolución.....	35
1.2.2.8. Tratamiento.....	36
1.2.2.8.1. Tipos de abordaje quirúrgico.....	37
1.2.2.8.2. Métodos de ayuda para realizar con éxito la cirugía.....	40
1.2.2.9. Control perioperatorio de la paratiroidectomía	43
1.2.2.9.1. Durante la intervención quirúrgica	43
1.2.2.9.2. Durante el postoperatorio inmediato.....	44
1.2.2.10. Complicaciones de la cirugía	44
1.2.2.11. Síndrome hipercalcémico	46
1.2.2.11.1. Clínica.....	47
1.2.2.11.2. Tratamiento de las crisis hipercalcémicas	47
1.2.2.11.3. Guía terapéutica de la crisis hipercalcémica aguda por HPTP	49
2. HIPÓTESIS DE ESTUDIO.....	51
2.1. Hipótesis principal.....	53
2.2. Hipótesis secundarias	53
3. OBJETIVOS.....	55
3.1. Objetivo principal.....	57
3.2. Objetivos secundarios	57
4. PACIENTES Y MÉTODO	59
4.1. PACIENTES.....	61
4.1.1. Diseño del estudio. Criterios de inclusión y de exclusión	61
4.1.2. Formación de las series para el estudio	61
4.1.3. Descripción de las peculiaridades clínicas y manejo de los pacientes	63
4.1.3.1. Diagnóstico bioquímico.....	63
4.1.3.2. Diagnóstico topográfico	63
4.1.3.3. Protocolo y tratamiento quirúrgico	64
4.1.3.4. Control postoperatorio.....	65
4.2. METODO.....	65
4.2.1. Procedimiento de recogida y procesamiento de datos. Conflicto de intereses. Comité Ético de Investigación Clínica.....	65
4.2.2. Variables clínicas registradas: definición y descripción.....	66
4.2.2.1. Primera parte del estudio.....	66
4.2.2.1.1. Variables demográficas	66

4.2.2.1.2. Variables derivadas de la cinética glandular	66
4.2.2.1.3. Variables morfológicas	67
4.2.2.2. Segunda parte del estudio	69
4.2.2.2.1. Variables derivadas de la cinética glandular	69
4.2.2.2.2. Variables morfológicas	69
4.2.2.3. Tercera parte del estudio.....	70
4.2.2.3.1. Variables morfológicas	70
4.2.2.3.2. Variables derivadas de la cinética glandular utilizados para la MIO.....	70
4.2.3. Análisis comparativo entre las variables del estudio	72
4.2.3.1. Primera parte del estudio: Análisis comparativo de los parámetros bioquímicos y funcionales preoperatorios con los morfológicos.....	72
4.2.3.1.1. Separación de la serie en función de edad, sexo y periodo del estudio	72
4.2.3.1.2. Fraccionamiento de las variables epidemiológicas en subgrupos, en función de sus respectivos valores	72
4.2.3.1.3. Estudio comparativo de los parámetros bioquímicos y funcionales (MIBI), con los morfológicos y viceversa.	74
4.2.3.1.4. Análisis estadístico.....	75
4.2.3.2. Segunda parte del estudio: Estudio de los factores inductores de la hipocalcemia postoperatoria	76
4.2.3.2.1. Primer análisis: Hipocalcemia postoperatoria y variables a estudio.....	76
4.2.3.2.2. Segundo análisis. Grupo normocalcémico vs grupo hipocalcémico	77
4.2.3.2.3. Tercer análisis: Descenso de la calcemia	78
4.2.3.2.5. Análisis estadístico	78
4.2.3.3. Tercera parte del estudio. Estudio de la Monitorización Intraoperatoria de la PTH y la Morfocinética glandular	79
4.2.3.3.1. Resultados de la prueba	79
4.2.4. Análisis estadístico.....	84
5. RESULTADOS.....	85
5.1. Correlación de los parámetros bioquímicos y funcionales preoperatorios con los morfológicos	87
5.1.1. Relación de la morfocinética glandular con la edad, el sexo y el periodo del estudio	87
5.1.2. Correlación de los parámetros preoperatorios funcionales con el peso y volumen de la glándula extirpada	90
5.1.2.1. Fraccionamiento de las variables epidemiológicas en subgrupos: calcemia, fosforemia, PTH, Índice de Wisconsin, gammagrafía con MIBI, peso y volumen glandular	90

5.1.2.2. Estudio comparativo de las variables bioquímicas y funcionales con las morfológicas.....	94
5.1.2.3. Correlación del peso y volumen de las glándulas extirpadas con los parámetros bioquímicos preoperatorios.....	105
5.1.2.4. Relación de los parámetros bioquímicos y morfológicos con la histopatología	109
5.1.3. Análisis univariantes y multivariantes	113
5.2. Estudio de la relación de la hipocalcemia postoperatoria con los parámetros bioquímicos preoperatorios y morfológicos glandulares	115
5.2.1. Primer análisis: Relación de la hipocalcemia postoperatoria con cada una de las variables epidemiológicas del estudio	115
5.2.2. Segundo análisis. Estudio comparativo entre los grupos con pacientes hipocalcémicos vs normocalcémicos	117
5.2.3. Tercer análisis: Fraccionamiento de la serie en 4 grupos según el nivel de descenso de la calcemia postoperatoria.....	120
5.2.4. Cuarto análisis. Análisis multivariante	123
5.2.5. Síntesis de resultados para la hipocalcemia.....	124
5.3. Estudio de la Monitorización Intraoperatoria de la PTH y su relación con la Morfocinética Glandular	125
5.3.1. Resultados de la prueba	125
5.3.1.1. Valores de las muestras basales. “Picos” y “valles”.....	125
5.3.1.2. Resultados de la prueba según el Criterio de Interpretación utilizado.....	127
5.3.1.3. Síntesis de resultados de la prueba	132
5.3.1.4. Aciertos y errores de la prueba	132
5.3.1.5. Valores de la prueba	134
5.3.2. Morfocinética glandular en la MIO.....	136
5.3.2.1. Influencia de la edad en la morfocinética glandular	136
5.3.2.2. Análisis comparativo de los parámetros morfológicos con la cinética de caída de la PTH en la Monitorización Intraoperatoria	138
5.3.2.3. Relación de la Morfocinética glandular con la producción de los “picos” y “valles” preexeréticos.....	141
6. DISCUSIÓN.....	149
6.1. Correlación de los parámetros bioquímicos preoperatorios y de los resultados gammagráficos con los morfológicos	152
6.1.1. Datos descriptivos preliminares. Variables utilizadas en el estudio.....	152
6.1.2. Relación de la morfocinética glandular con la edad, el sexo y el periodo histórico del estudio	153

6.1.3. Calcemia. Relación con el peso y volumen glandular.....	154
6.1.4. Fosforemia. Relación con el peso y volumen glandular.....	155
6.1.5. PTH: Relación con la calcemia, fosforemia, WIN, peso y volumen glandular.....	155
6.1.6. WIN. Relación con el peso y volumen glandular.....	157
6.1.7. Gammagrafía con MIBI. Relación con los parámetros morfológicos y bioquímicos.....	158
6.1.8. Relación del peso y volumen de las glándulas extirpadas con los parámetros bioquímicos preoperatorios.....	161
6.1.8.1. Relación del peso con las variables bioquímicas y funcionales. Densidad de PTH.....	162
6.1.8.2. Relación del volumen con las variables bioquímicas.....	164
6.1.9. Relación de los parámetros bioquímicos y morfológicos con la histopatología.....	165
6.1.10. Análisis univariante y multivariante.....	168
6.1.11. Aplicación clínica.....	169
6.2. Correlación de la hipocalcemia postoperatoria con los parámetros bioquímicos preoperatorios y morfológicos glandulares.....	171
6.2.1. Morfocinética glandular e hipocalcemia postoperatoria.....	173
6.2.1.1. Relación de la hipocalcemia postoperatoria con las variables epidemiológicas del estudio (PTH, calcio, fósforo, WIN, peso y volumen glandular).....	174
6.2.1.2. Comparación de los grupos hipocalcémico vs normocalcémico.....	175
6.2.1.3. Comparación de los grupos según el nivel de descenso de la calcemia.....	175
6.2.1.4. Análisis multivariante.....	177
6.2.2. Aplicación clínica.....	177
6.3. Estudio de la Monitorización Intraoperatoria de la PTH y su relación con la Morfocinética Glandular.....	179
6.3.1. Monitorización Intraoperatoria de la PTH.....	179
6.3.1.1. Realización del ensayo.....	180
6.3.1.2. Interpretación de la cinética de degradación de la PTH. Errores de la prueba. “Picos” y “valles” preexeréticos.....	186
6.3.1.3. Análisis crítico de los resultados de la MIO.....	188
6.3.1.4. Discusión de los resultados según los Criterios aplicados.....	188
6.3.1.5. Aciertos y errores de la prueba.....	192
6.3.1.6. Valores de la prueba.....	194
6.3.2. Morfocinética glandular en la MIO.....	198
6.3.2.1. Relación con la edad.....	198
6.3.2.2. Relación de la cinética de caída de la PTH con los parámetros morfológicos en la Monitorización Intraoperatoria.....	198

6.3.2.3 Relación de la morfocinética glandular con la producción “picos” y “valles” preexeréticos. Retardo de la cinética de degradación de la PTH intraoperatoria.....	200
6.3.3. Utilidad clínica de la MIO. Importancia de la morfocinética glandular	204
7. CONSIDERACIONES AL ESTUDIO	207
8. CONCLUSIONES.....	213
9. BIBLIOGRAFÍA.....	217
10. TABLAS Y FIGURAS.....	237
10.1 Índice de Tablas.....	239
10.2 Índice de Figuras	241
11. ANEXOS.....	245

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad crónica y silenciosa, que produce un deterioro progresivo del organismo. Si exceptuamos el 1% de los casos que son producidos por carcinomas, es benigna desde el punto de vista oncológico, pero lenta e inexorablemente destructiva, no solo del esqueleto, sino también de otros aparatos y sistemas orgánicos.

Se trata de una patología más frecuente de lo que se piensa, aunque su incidencia parece haber disminuido en los últimos años, desde un máximo de 112 casos por cada 100.000 habitantes/año, registrados en EE.UU en la década de los 80, a los 4 por cada 100.000 habitantes/año de la actualidad. En nuestro hospital, que es un centro de referencia para la población de Bilbao (400.000 habitantes aproximadamente), la media registrada en los últimos 10 años es de 19 casos/año, lo que supone una incidencia aproximada de 5 casos por cada 100.000 habitantes/año.

La causa responsable suele ser la afectación uniglandular y casi siempre benigna (adenoma). Tanto las series clásicas, como las más modernas, coinciden en asignar más del 85% del total de los casos a esta etiología¹⁻⁸. Los adenomas dobles alcanzan el 5% y los carcinomas suponen menos del 2% del total⁹. El resto de casos corresponden a pacientes con hiperplasia multiglandular.

Para llevar a cabo un correcto tratamiento del hiperparatiroidismo primario (HPTP), es necesaria la extirpación quirúrgica completa de todo el tejido glandular secretor patológico. Este hecho, supone que además de un buen conocimiento clínico de la enfermedad, es un requisito indispensable el disponer de medios y destreza técnica para identificar y extirpar la glándula patológica, así como establecer unos criterios intraoperatorios claros, que permitan asegurar la curación de los pacientes y evitar posibles complicaciones postoperatorias. Estas premisas de partida, que son válidas en todos los casos, adquieren una mayor relevancia en el momento actual, debido a que la gestión clínica del proceso va encaminada hacia el alta precoz y a la cirugía mínimamente invasiva. Este tipo de intervenciones quirúrgicas, se realizan con incisiones de pequeño tamaño y

mediante abordajes selectivos unilaterales, que limitan la exposición cervical, con el fin de evitar la cervicotomía exploradora bilateral tradicional.

La glándula o glándulas paratiroides patológicas, como consecuencia de la hipersecreción de PTH, producen una grave alteración en la fisiología de la homeostasis fosfocálcica, que se traduce en la modificación de las concentraciones plasmáticas de calcio y fósforo, cuyas cifras varían sustancialmente de unos enfermos a otros. De la misma forma, la cantidad de tejido patológico secretor, o lo que es lo mismo, el peso y el volumen de la glándula patológica, responsable de estos cambios, puede oscilar extraordinariamente según los casos. En diversos estudios realizados hasta la fecha y que evaluaremos a lo largo de este trabajo, se ha intentado establecer una posible relación entre estos valores bioquímicos y funcionales, con el peso y volumen de la glándula patológica, con el fin de intentar hacer un cálculo aproximado del tamaño de la glándula, que facilite información al cirujano y le sirva de ayuda para la identificación de la misma durante la intervención quirúrgica. Sin embargo, los resultados obtenidos en los diferentes trabajos son contradictorios.

Por otra parte, durante el postoperatorio inmediato de los pacientes intervenidos por HPT, se puede producir una hipocalcemia, a veces imprevisible y severa, que requiere un tratamiento adecuado y urgente. Las causas que motivan su aparición son muy variables y no del todo conocidas, si bien pueden influir en ella los parámetros bioquímicos preoperatorios y los morfológicos glandulares. También se han efectuado diferentes estudios, para tratar de encontrar alguna posible relación causal, siendo sus resultados dispares.

Finalmente, en los últimos años se ha introducido y sistematizado el uso de la Monitorización Intraoperatoria de la PTH como método de ayuda al cirujano, para intentar demostrar en el transcurso de la intervención quirúrgica, si se ha extirpado completamente el tejido secretor patológico, garantizando de esta forma durante la cirugía la curación del enfermo. El resultado de esta prueba, varía en función de múltiples factores, entre los que se sitúan también, en lugar preferente, los relacionados con la morfocinética glandular.

Nuestro trabajo de investigación, basado en el estudio de la morfocinética glandular, está concebido con el fin de mejorar el manejo terapéutico de los pacientes con HPT en varios aspectos, así:

1º. Profundizando en el diagnóstico morfológico preoperatorio del adenoma.

2º. Identificando a aquellos “pacientes de riesgo”, de sufrir una hipocalcemia postoperatoria, para establecer un tratamiento calciterápico preventivo y precoz, previo al alta hospitalaria.

3º. Comprobando si durante la intervención quirúrgica, se ha conseguido la extirpación de todo el tejido secretor patológico.

Para alcanzar los objetivos previstos, que expondremos en un apartado ulterior, investigaremos la posible relación existente entre los parámetros bioquímicos y funcionales preoperatorios, postoperatorios (hipocalcemia) y per o intraoperatorios (Monitorización Intraoperatoria de la PTH), derivados todos ellos de la cinética glandular, con los hallazgos morfológicos (peso y volumen de la glándula patológica) obtenidos tras la intervención quirúrgica.

Intentaremos de esta manera, aclarar los aspectos más controvertidos de esta posible relación, en los 3 momentos señalados relacionados con la cirugía:

1. Antes de la intervención quirúrgica (primera parte del estudio):

Correlacionando los parámetros preoperatorios bioquímicos y funcionales (MIBI), con los morfológicos glandulares, obtenidos al extirpar el tejido secretor patológico.

2. Después de la intervención quirúrgica (segunda parte del estudio):

Valorando si el calcio y fósforo sérico preoperatorio, el nivel de PTH, el WIN o el peso y volumen del adenoma, son factores predictivos de aparición de la hipocalcemia postoperatoria, tras la extirpación de un adenoma de paratiroides.

3. Durante la intervención quirúrgica (tercera parte del estudio):

Analizando la relación de los parámetros morfológicos glandulares con la concentración plasmática de la PTH y la cinética de su caída tras la exéresis quirúrgica, en la Monitorización Intraoperatoria de la PTH (MIOPTH).

1.1. Antecedentes y estado actual del problema

Como hemos señalado en el apartado anterior, estudiaremos la morfocinética glandular en el hiperparatiroidismo primario, en 3 momentos diferentes del proceso quirúrgico:

1.1.1. Antes de la cirugía: Estudios que relacionan los parámetros bioquímicos y funcionales preoperatorios con los morfológicos

El diagnóstico clínico del hiperparatiroidismo (HPT), ha cambiado sustancialmente en los últimos años. Antiguamente, cuando los pacientes acudían para ser intervenidos quirúrgicamente, ya mostraban cuadros de HPT clínico florido, y signos y síntomas de enfermedad avanzada, como urolitiasis, pancreatitis, artritis, fracturas patológicas, etc¹⁰. Sin embargo, hoy en día esta situación ha cambiado sensiblemente, ya que la mayor parte de los enfermos se diagnostican de forma precoz, sobre la base de una cifra de hipercalcemia, detectada casualmente en cualquiera de los múltiples análisis de rutina que se prodigan, asociada con una cifra elevada de PTHi¹¹.

Una vez que se había realizado el diagnóstico clínico y se establecía la indicación quirúrgica, el problema se suscitaba a la hora de enfocar el diagnóstico topográfico. Esto se debía en parte, a que no disponíamos de recursos de imagen lo suficientemente sensibles, como para garantizar la localización de la glándula afecta. Por otra parte, los resultados obtenidos por la cirugía tradicional eran tan satisfactorios, que todavía en el año 1991, se estableció que “en la localización preoperatoria de un adenoma paratiroideo lo mejor es disponer de un cirujano paratiroideo con experiencia”¹². Con esta afirmación, implícitamente se descartaba la utilización de cualquier otro recurso diagnóstico, en particular cuando se iba a operar por vez primera al paciente.

La puesta en práctica de este criterio, además de un cirujano experimentado, exigía la realización de una cervicotomía exploradora amplia, para identificar las 4 glándulas paratiroides y extirpar la glándula (o glándulas) afectas. En estas intervenciones el cirujano iba “a ciegas”, sin poder saber cuanto tejido secretor patológico se iba a encontrar en el cuello.

Este problema, junto con la posibilidad de obtener una orientación acerca de la cantidad de tejido patológico existente, independientemente de su localización cervical, ha hecho que se efectúen a lo largo del tiempo múltiples estudios, en los que tomando como base de referencia los parámetros bioquímicos preoperatorios, fundamentalmente PTH, calcio y fósforo plasmáticos, se intentaba deducir de forma matemática el posible peso y volumen glandular patológico.

En 1935, Castleman y Mallory¹³ señalaron que en el HPTP, existía una relación cuantitativa aproximada entre el tamaño del tumor y el grado de hiperfunción, deducido por el valor de la hipercalcemia. Pero sus conclusiones se basaron en tan solo 22 casos, por lo que estos hallazgos tienen un valor muy relativo.

En cambio, son de referencia y valoramos a este respecto, los antiguos trabajos de Dubost¹⁴, que no encontró asociación entre el nivel de la hormona paratiroidea con el peso del adenoma, y de Wagner¹⁵, que tampoco encontró relación de calcio, fósforo y PTH con el volumen o peso del adenoma. En esta misma línea, figuran los resultados de otros trabajos más recientes¹⁶⁻²⁰.

Sin embargo, en los estudios de otros investigadores²¹⁻³¹, sí que existe una relación significativa entre los valores de la PTH y la calcemia preoperatorias con el volumen glandular. Adicionalmente, Maze³¹ y su grupo de la Universidad de Wisconsin, basándose en las cifras de la calcemia y de la PTH preoperatorias, han diseñado en el año 2013 el denominado "Índice de Wisconsin" (WIN), que al relacionarlo con el peso de la glándula extirpada, pretende discernir si el HPT es producido por un adenoma solitario, o se debe a una enfermedad multiglandular. Recientemente, Sepahdari³² en el año 2015, intenta alcanzar este mismo objetivo, correlacionando el WIN y la 4D-TAC con el tamaño glandular.

Otros autores describen la relación de la PTH con el peso y volumen glandular, pero no de la calcemia ni de la fosforemia³³⁻³⁶, la de la PTH preoperatoria con el peso^{37,38} y la de la PTH con el volumen de la glándula³⁹. Finalmente, en 1995 Hedback⁴⁰ estableció una relación significativa entre el nivel preoperatorio de calcio y el peso glandular, pero no de la PTH ni del fósforo. Además, en un estudio de 713 pacientes con enfermedad uniglandular, informó de que el peso del adenoma estaba significativamente relacionado con el riesgo de muerte.

En la tabla 1, se describen por orden cronológico y en síntesis, los resultados de estos principales trabajos publicados al respecto.

	Tipo de estudio	Nº casos	Ca	PTH	p	Índice de Wisconsin
Castleman (1935) ¹³	R	22	SI	-	-	-
Dubost (1978) ¹⁴		52	-	NO	-	-
Wagner (1983) ¹⁵	R	48	NO	NO	NO	-
Rutledge (1985) ²¹	R	92	SI	SI	-	-
Zamboni (1986) ²²	R	82	SI	SI	SI	-
Broulik (1986) ³³	R	53	NO	SI	NO	-
Saxe (1987) ²³	P y R	41	SI	SI	-	-
Saadeh (1989) ²⁴	R	24	SI	SI	-	-
Wallfelt (1990) ²⁵	R	570	SI	SI	-	-
Mollerup (1994) ²⁶	R	107	SI	SI	-	-
Williams (1992) ¹⁶	R	44	NO	NO	-	-
Hedback (1995) ⁴⁰	R	713	SI	-	-	-
Carnaille (1998) ³⁷	R	984	-	SI	-	-
Bindlish (2002) ²⁷	R	63	SI	SI	NO	-
Mozes (2002) ³⁴	R	166	NO	SI	-	-
Biertho (2004) ³⁸	R	220	NO	SI	-	-
Hamidi (2006) ²⁸	R	71	SI	SI	NO	-
Turgut (2006) ¹⁷	R	40	NO	NO		-
Moretz (2007) ²⁹	R	30	SI	SI	-	-
Locchi (2007) ³⁵	P	25	-	SI	-	-
Randhawa (2007) ¹⁸	R	77	NO	NO	NO	-
Calva-Cerqueira (2007) ³⁰	R	198	SI	SI	-	-
Nasiri (2011) ¹⁹	P	20	NO	NO	-	-
Kiyici (2011) ³⁹	R	48	NO	SI	NO	-
Hwang-Bo (2011) ²⁰	R	68	NO	NO	SI	-
Mazeh (2013) ³¹	P	1.235	SI	SI	-	SI
Goñi (2014) ³⁶	R	54	-	SI	-	-
Sepahdari (2015) ³²	R	155	SI	SI	-	SI

Tabla 1. Estudios previos que relacionan el tamaño del adenoma y los parámetros bioquímicos preoperatorios.

SI = Existe relación	NO = No existe relación	- = No se evaluó
P = Estudio prospectivo	R = Estudio retrospectivo	

Por otra parte, en los últimos años se han producido importantes avances en las pruebas diagnósticas de imagen, que permiten detectar preoperatoriamente la ubicación de la glándula afecta. Hoy la ecografía y la TAC han mejorado sus prestaciones de modo que son más sensibles, y sobre todo, ha mejorado el diagnóstico gammagráfico (MIBI)⁴¹⁻⁴⁴, cuya positividad puede guardar relación con el tamaño glandular, tal y como señalan algunos autores^{8,30,45,46}. Otros en cambio^{17,47,48}, no han encontrado esta asociación en sus estudios.

En cualquier caso, a pesar del progreso que han supuesto estas técnicas de localización disponibles en la actualidad, todavía existen en torno a un 20% de casos, en los que no es posible alcanzar un diagnóstico topográfico preoperatorio, por lo que quedan algunas cuestiones por dilucidar.

Nos encontramos por tanto, ante un problema no resuelto y que, aún hoy en día, presenta resultados confusos, e incluso contradictorios según los diferentes autores. En nuestra opinión, el hecho de encontrar preoperatoriamente una eventual relación directa entre los niveles plasmáticos de PTH, Ca, P y WIN, con el peso y volumen glandular, puede ayudar al cirujano aportándole información adicional de interés quirúrgico. En orden inverso, también podría servir para predecir si un supuesto adenoma, evaluado pre e intraoperatoriamente por ecografía, MIBI y anatomía patológica, podría justificar los valores de los niveles preoperatorios de PTH, y así predecir tras su extirpación la curación del paciente. Esta línea de investigación será objeto de la primera parte de nuestro trabajo.

1.1.2. Después de la intervención quirúrgica: Análisis comparativo de los parámetros bioquímicos preoperatorios y morfológicos con la hipocalcemia postoperatoria

La hipocalcemia postoperatoria es una complicación bien conocida de la paratiroidectomía. El efecto es generalmente transitorio y se presenta entre el 10 al 30% de los pacientes. Puede cursar de forma asintomática o con síntomas y signos iniciales, tales como parestesias, ansiedad y signos de Trousseau y Chvostek positivos⁴⁹⁻⁵². Es importante su reconocimiento y tratamiento precoz, para evitar otras manifestaciones y complicaciones más graves, como el estridor laríngeo y las convulsiones, que son potencialmente mortales^{53,54}.

Para intentar explicar su aparición se han propuesto varios mecanismos de producción. Algunos de ellos son fisiológicos y derivados de la propia intervención quirúrgica, como la respuesta a la anestesia, cambios hormonales que acompañan al estrés quirúrgico y la propia hemodilución producida por el aporte intravenoso de líquidos. Otros en cambio son patológicos, como la insuficiente secreción de la hormona paratiroidea (PTH) por las glándulas atróficas, la propia disección quirúrgica y el uso excesivo de la biopsia de las paratiroides (que en el caso de la exploración cervical bilateral puede causar lesiones en el suministro de sangre, produciendo como consecuencia una isquemia de la glándula), la presencia de insuficiencia renal crónica previa, y finalmente, el llamado "Síndrome del hueso hambriento", en el que la retirada del estímulo constante que produce la PTH segregada en las glándulas adenomatosas, tiene como respuesta una extensa remineralización de los huesos y el consiguiente descenso de los niveles séricos de calcio. Sin embargo, en ausencia de estos procesos, predecir la hipocalcemia transitoria en pacientes sometidos a una intervención por hiperparatiroidismo primario resulta difícil.

Dado que hoy en día existe una clara tendencia a incrementar los procedimientos quirúrgicos mediante cirugía ambulatoria, con el fin de disminuir la estancia hospitalaria, sería ventajoso poder predecir cuales de los pacientes intervenidos podrían ser de alto riesgo para el desarrollo de la hipocalcemia postoperatoria, de forma que este grupo específico pudiera ser sometido a un seguimiento más estricto, y tratado en el postoperatorio de una manera más eficaz.

Siguiendo esta línea de trabajo y como segundo objetivo de nuestro estudio, intentaremos determinar con nuestros datos, si el calcio y fósforo sérico preoperatorios, el nivel de PTH, el WIN y el peso o volumen del adenoma, son factores predictivos de aparición de la hipocalcemia postoperatoria tras la extirpación de un adenoma de paratiroides.

1.1.3. En el transcurso de la intervención quirúrgica: Morfocinética glandular y Monitorización Intraoperatoria de la PTH (MIO)

Con el fin de intentar asegurar la eficacia en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo (HPT), hasta hace muy poco tiempo tan solo disponíamos de

la experiencia del cirujano. Era él quien en el transcurso de la cirugía, podía suponer sobre la base de su experiencia, que tras la extirpación quirúrgica del supuesto adenoma solitario el problema estaba resuelto^{55,56}. De esta manera, se conseguía la curación del paciente en algo más del 95% de los casos. La biopsia intraoperatoria permitía identificar el tejido paratiroideo extirpado, pero por el contrario no podía garantizar la curación. Por tanto, la confirmación definitiva de que habíamos curado al paciente, solo podía hacerse en el postoperatorio tras la normalización de las cifras de la PTH intacta (PTH_i) y de la calcemia.

La PTH_i tiene una vida media muy corta, menor de 5 minutos^{8,57}, por lo que su determinación peroperatoria, puede permitir constatar con su descenso, si este se produce y su gradiente de caída cumple la exigencia, definida inicialmente por Irvin y cols (Criterio de Miami = caída $\geq 50\%$ de la concentración plasmática de la PTH, tras la exéresis del tejido secretor patológico, con relación al valor de una muestra basal)⁵⁸⁻⁶⁰, y modificada posteriormente por otros autores, que se ha extirpado todo el tejido patológico secretor. Este hecho, permitiría descartar la existencia de un segundo adenoma (no extirpado), presente en el 5% de las ocasiones⁹, y sería particularmente útil en las hiperplasias (enfermedad multiglandular).

La evaluación intraoperatoria de la concentración plasmática de la hormona paratiroidea intacta (PTH_i), que predice durante la propia intervención que se ha extirpado todo el tejido secretor patológico, en combinación con los estudios de localización preoperatoria, nos ha permitido a los cirujanos utilizar con confianza y seguridad, técnicas mínimamente invasivas (abordajes selectivos) para el tratamiento del hiperparatiroidismo primario y reducir al mínimo la necesidad de reexploración posterior por enfermedad multiglandular inesperada.

La Monitorización Intraoperatoria de la PTH (MIO), se ha convertido en la actualidad en una herramienta complementaria imprescindible en la cirugía paratiroidea⁶¹, a pesar de que en algunos pocos casos se pueden producir errores, bien por una inadecuada obtención de la muestra sanguínea, fallos técnicos del análisis (ensayo) y otras causas, derivadas de la morfocinética glandular, que pueden inducir a cometer errores en la interpretación de los resultados de la prueba.

La relación del peso y volumen glandular con las cifras basales de la PTH y sus gradientes de caída postexérésis, aunque es mencionada por algunos autores^{29,38} ha sido poco estudiada.

En la tercera parte del estudio, además de presentar los resultados del ensayo, abordaremos los aspectos morfocinéticos de la MIO, relacionando el peso y volumen glandular con los valores de la PTH intraoperatoria y su cinética de degradación tras la extirpación del adenoma⁶², prestando especial atención por su interés, a la producción de “picos” de elevación de la PTH, en la muestra basal preexerética.

1.2. Base anatomoclínica del Hiperparatiroidismo Primario

1.2.1. Glándulas paratiroides

1.2.1.1. Recuerdo histórico

Los hechos más relevantes acerca del conocimiento de las glándulas paratiroides, su patología y su manejo terapéutico desde el punto de vista histórico, han sido los siguientes⁶⁵:

- 1858, Remak y en 1860, Virchow citan su existencia.
- 1862, Owen las describe en el rinoceronte de la India⁶⁶.
- 1880, Sandström las denomina paratiroides⁶⁷.
- 1881, Billroth describe los efectos de la tiroidectomía total, englobando en ellos los de la tetania (descrita por Weiss) y que ésta se debe al hipoparatiroidismo quirúrgico.
- 1882, Kocher y Reverdin describen nuevamente la tetania postoperatoria.
- 1893-1910, se atribuye la tetania a las glándulas paratiroides.
- 1901, von Recklinhausen describe la osteítis fibroquística.
- 1925, Collip y Hansen aíslan la PTH y provocan una osteítis fibroquística inyectándola.
- 1926, Mandl curó un caso de osteítis fibroquística extirpando un adenoma de paratiroides⁶⁸.

1.2.1.2. Embriología de las glándulas paratiroides

Filogenéticamente hacen su aparición en los anfibios, coincidiendo la misma con el paso de los animales desde un medio con contenido cálcico elevado como el marino, al terrestre en el que el aporte de calcio es sensiblemente menor.

Su origen embriológico tiene lugar a partir de la 3ª y 4ª bolsas branquiales⁶⁹. La 3ª bolsa branquial, merced a su porción ventral origina el esbozo tímico y a partir de su porción dorsal la paratiroides inferior. En su descenso hacia el cuello y mediastino inicialmente caminan juntas para después separarse.

La 4ª bolsa branquial origina la paratiroides superior.

1.2.1.3. Anatomía

La glándula normal tiene una forma ovalada, de aproximadamente 6×3×2 mm de tamaño y pesa desde 35 hasta 60 mg. El peso total de las glándulas oscila entre 118 y 130 mg.

Generalmente, hay 4 glándulas paratiroides, 2 superiores y 2 inferiores, pero el número total puede variar entre 2 y 6 en cualquier paciente⁷⁰. Están situadas por detrás de los polos superior e inferior de ambos lóbulos tiroideos, aunque en determinadas ocasiones pueden tener otras localizaciones (ectópicas). A pesar de que su morfología puede variar⁷¹, suelen tener forma oval o elongada, su superficie es lisa y son de color amarillo-castaño (pardo). Se encuentran envueltas por una aponeurosis llamada fascia de Cuneo y de Quervain.

Poseen un hilio vascular muy desarrollado, lo que hace que sangren mucho al corte. La vascularización proviene principalmente de la arteria tiroidea inferior y en menor medida, de la superior⁶⁹. El retorno venoso se realiza a expensas del plexo venoso tiroideo.

Su inervación se realiza a través de fibras simpáticas y parasimpáticas con función vasomotora, habiéndose demostrado la existencia de receptores sensitivos β -adrenérgicos en su interior.

1.2.1.4. Histología

Las glándulas paratiroides están constituidas histológicamente por células dispuestas en cordones, con escasa sustancia intercelular y una rica vascularización. Existen varias estirpes celulares:

1. Células principales, que segregan PTH.
2. Células oxífilas, que aparecen durante la pubertad y cuya función es poco conocida.
3. Células acuosas, que se encuentran en un número reducido.

1.2.1.5. Fisiología

Las glándulas paratiroides producen la paratohormona (PTH), que es una de las principales hormonas que modulan la homeostasis del calcio y fosfato, manteniendo sus valores dentro de unos límites estrictos. Para guardar este equilibrio, actúa en colaboración con el calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol o

1,25-dihidroxitamina D), que es sintetizado en el riñón⁷² y la calcitonina, segregada en las células “C” o células parafoliculares del tiroides.

La regulación instantánea y continua del calcio ionizado del suero, está modulada exclusivamente por la PTH, así como el mantenimiento de la concentración plasmática de este catión dentro de un estrecho rango, a través de la estimulación de la reabsorción de calcio en el túbulo renal y de la resorción ósea^{73,74}. Además, la PTH también estimula la conversión del calcidiol (25-hidroxicolecalciferol o 25-hidroxitamina D) al calcitriol en las células tubulares renales, estimulando así la absorción de calcio a nivel intestinal.

La secreción de PTH, es regulada mediante un servomecanismo o feed-back por el calcio ionizado del suero, que actúa a través de la estimulación de un receptor de la membrana de las células paratiroideas extraordinariamente sensible al calcio, llamado CaSR. Dicho receptor, tiene un extremo amino-terminal largo, 7 segmentos transmembrana y un extremo carboxilo-terminal intracelular corto⁷⁵ (figura 1). Cuando es activado por un pequeño aumento del calcio iónico en el suero, el complejo calcio-receptor actúa vía uno o más receptores asociados a proteína G, a través de segundos mensajeros como el calcio intracelular o los fosfatos de inositol, para inhibir la secreción de PTH y disminuir la reabsorción tubular renal de calcio⁷⁶. Por el contrario, el efecto de la desactivación del receptor por un descenso mínimo del calcio ionizado en el suero, conlleva un estímulo de la secreción de PTH.

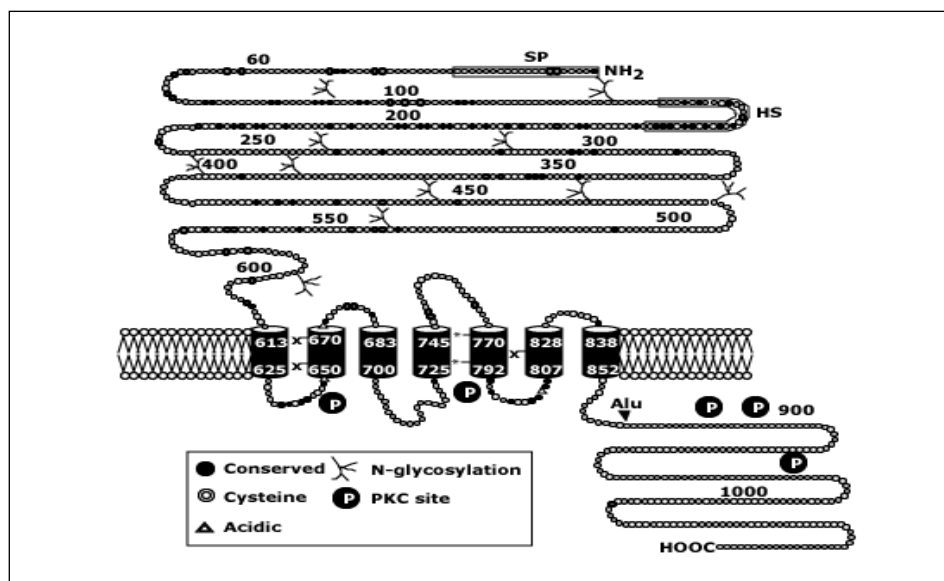


Figura 1. Estructura del receptor CaSR, según Ghada El Hajj Fuleihan⁷⁵.

1.2.1.5.1. Síntesis y degradación de la PTH

Síntesis

La parathormona (PTH), se sintetiza en dos fases a partir de un polipéptido de 115 aminoácidos llamado pre-pro-PTH, que en primer lugar se escinde dentro del retículo endoplásmico granuloso de las células paratiroides, en su porción N-terminal, a pro-parathormona (pro-PTH). Ésta tiene 90 aminoácidos y su peso molecular es de 12.000 daltons. La pro-parathormona pasa después al Aparato de Golgi y en una segunda fase, sufre una escisión en su cadena para terminar formándose la PTH intacta, que tiene 84 aminoácidos y un peso molecular de 9.500 daltons. Se calcula que el proceso de biosíntesis completo tarda en realizarse menos de una hora.

La PTH 1-84, es la forma biológicamente activa de la hormona y el principal modo de almacenamiento de la hormona secretada^{77,78}. Se admite que los 34 aminoácidos del extremo N-terminal, son los responsables de la actividad biológica de la PTH (al menos de su efecto hipercalcémico), como se demuestra por la observación de que las actividades de la PTH 1-34 y de la PTH 1-84 son similares. La figura 2 recoge una representación esquemática de la 1-84 PTH.

El contenido plasmático de calcio, es esencial para el funcionamiento de este mecanismo, ya que regula no solo la liberación, sino también la síntesis y la degradación de la PTH en todas sus formas moleculares⁸⁰. Después de la inducción de la hipocalcemia, la 1-84 PTH es secretada por exocitosis en cuestión de segundos⁷⁷.

Además de la PTH intacta, en las glándulas paratiroides están presentes algunos fragmentos carboxilo-terminales inactivos y pequeñas cantidades de fragmentos amino-terminales activos de la PTH. Durante la hipocalcemia, disminuye la degradación intracelular de la PTH, y la PTH 1-84 es secretada con intensidad. Por el contrario, durante la hipercalcemia los fragmentos carboxilo-terminales de PTH, biológicamente inactivos, son secretados en su mayoría al torrente sanguíneo para ser posteriormente degradados y eliminados^{72,74,80}.

La proporción de PTH activa circulante, se modifica en función de las concentraciones de calcio en la sangre. De este modo, en condiciones de normocalcemia, la 1-84 PTH constituye el 20 % del total de moléculas de PTH. Esta

proporción aumenta al 33 % cuando se produce una hipocalcemia, y disminuye al 4 % en presencia de hipercalcemia⁸⁰.

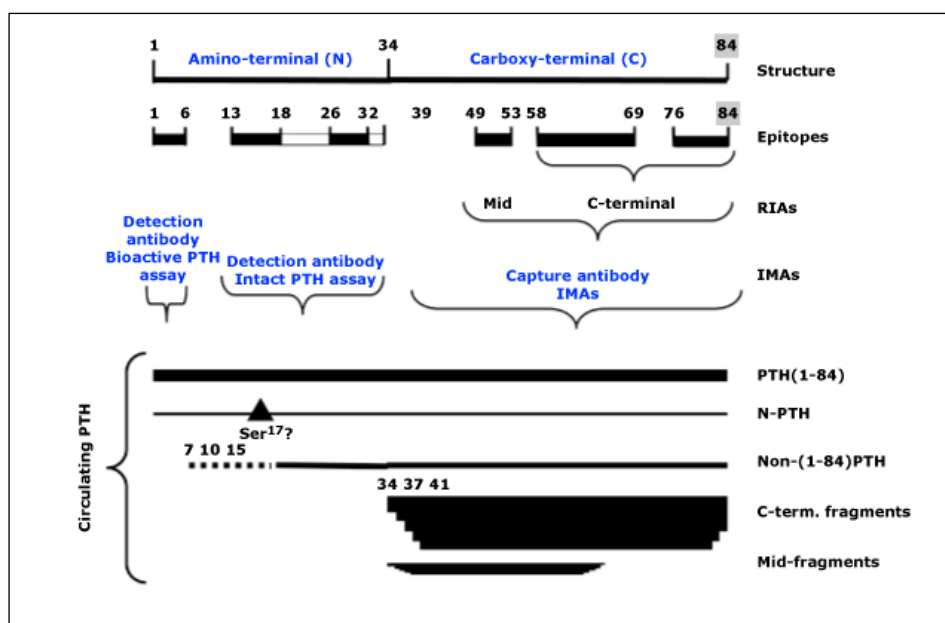


Figura 2. Representación esquemática de la 1-84 PTH, según Ghada El Hajj Fuleihan⁷⁹.

✚ Degradación

Después de haber sido secretada en las glándulas paratiroides, la PTH se elimina rápidamente del plasma a través de la captación, principalmente llevada a cabo por el hígado, donde la 1-84 PTH se escinde en fragmentos amino y carboxilo-terminales, que posteriormente son eliminados por el riñón. La PTH intacta tiene una vida media en plasma de 2 a 4 minutos⁸². No obstante, a diferencia de ella, los fragmentos C-terminales que se eliminan principalmente por el riñón, tienen vidas medias que son de 5 a 10 veces mayores. Como consecuencia de este hecho, la PTH circulante inmunorreactiva en sujetos normales comprende:

- La PTH intacta que supone del 5 al 30 %.
- Fragmentos C-terminales que son entre el 70 y 95 %.
- Fragmentos N-terminales que suponen un pequeño porcentaje.

En la actualidad disponemos de distintos ensayos de PTH, que permiten identificar estos elementos, y lo que es más importante, tenemos la posibilidad de hacerlo durante el mismo acto operatorio.

El hecho de que la PTH tenga una vida media tan corta hasta su degradación (<5 minutos), es el fundamento en el que se basa la Monitorización Intraoperatoria de la PTH. En este sentido, si se consigue realizar una exéresis tumoral completa, la concentración plasmática preoperatoria de PTH que se encuentra elevada caerá súbitamente, constatando la desaparición completa del tejido secretor patológico⁵⁸. Por tanto, se trata de una prueba diagnóstica de gran eficacia terapéutica, que nos permite conocer durante el transcurso de la intervención quirúrgica, que se ha extirpado todo el tejido patológico secretor, confirmando de esta manera la curación del paciente.

1.2.1.5.2. Receptores de PTH

La PTH en sus diversas formas moleculares, actúa uniéndose con los receptores de PTH de las células, produciendo de esta manera su activación.

Entre estos receptores, hoy se ha conseguido identificar el PTH1R, que se expresa en gran medida en el hueso y el riñón, aunque también está presente en otros tejidos como el mamario, piel, corazón, vasos sanguíneos, páncreas, y otros que no se consideran tejidos diana de PTH clásicos⁷⁸. Este receptor reconoce tanto la PTH como la PTHrP (proteína tumoral relacionada con la PTH), que es segregada por determinados tumores no endocrinos, fundamentalmente carcinomas de pulmón, riñón, ovario, útero y hepatocarcinomas, debido al sustancial grado de analogía que existe en las porciones N-terminales de ambas moléculas. Otros receptores conocidos son el PTH2R, que se une selectivamente a la PTH pero no a la PTHrP⁷⁸, y el C-PTHrP, que tiene especificidad para la región carboxilo-terminal de la PTH.

La activación del PTH1R, estimula múltiples vías de señalización celular que incluyen el AMPc, formado a expensas del ATP por activación de la adenil-ciclase, las vías de la PLC y PKC, y la liberación de los almacenes intracelulares de calcio^{78,81,84,85}. Los detalles de cómo estas vías de transducción de señales intracelulares estimulan, en última instancia, la resorción ósea, reabsorción tubular de calcio renal, o hidroxilación del calcidiol, no se han dilucidado aún plenamente.

1.2.1.5.3. Interacciones de calcio-PTH

La función principal de la PTH es la del mantenimiento de la calcemia dentro de límites estrictos, en lo que se conoce como homeostasis del calcio. Los iones de calcio regulan numerosos procesos biológicos, entre los que cabe destacar la señalización intracelular para la secreción de múltiples hormonas, la contracción muscular y la cascada de la coagulación. Por tanto, es importante que sus concentraciones plasmáticas se mantengan dentro de un rango limitado, lo que se consigue mediante la estrecha interrelación en el suero entre el calcio ionizado y la secreción de PTH (calciostato), participando también una serie de mecanismos endocrinos de corta duración y otros de acción más prolongada, que incluyen la calcitonina y el 1-25-dihidroxicolecalciferol. La propia concentración plasmática de calcio es la que regula esta actividad mediante un mecanismo de feed-back.

En sujetos normales, una disminución en el suero del calcio ionizado de tan solo 0,1 mg/dl, se traduce en unos pocos minutos en un gran aumento en la concentración plasmática de la PTH, que actúa sobre los osteoclastos del hueso. Estas células facilitan la reabsorción ósea y con ello aumenta la calcemia. Por el contrario, igualmente un pequeño aumento en sangre del calcio ionizado, reduce rápidamente la concentración plasmática de PTH por inhibición de su secreción. Si el incremento del calcio sérico es mayor, además de disminuir la PTH, se estimula la liberación de calcitonina, con lo que por ambos efectos, se consigue una disminución de la calcemia.

La respuesta de la PTH a la hipocalcemia mediada por el receptor sensible al calcio (CaSR), se produce cronológicamente de la siguiente forma^{72,75}:

- *Entre unos pocos segundos y minutos*, se produce la exocitosis de vesículas secretoras de PTH en el líquido extracelular.
- *Entre unos pocos minutos y una hora*, se produce la reducción en la degradación intracelular de PTH.
- *A partir de las siguientes horas, días y semanas*, se produce la proliferación de las células paratiroides, también estimuladas por las bajas concentraciones plasmáticas de calcitriol.

Todas estas consideraciones acerca de la regulación de la homeostasis del calcio, nos permiten deducir la siguiente afirmación: cualquiera de las múltiples enfermedades que causen hipercalcemia, darán lugar a una tasa negativa de PTH

inmunorreactiva en sangre. Por lo tanto, el hecho de encontrar en un paciente una eventual hipercalcemia, unido a una elevación de la concentración plasmática de PTH, es un hallazgo inequívoco de que nos encontramos ante un cuadro de hiperparatiroidismo.

1.2.1.5.4. Acciones de la Vitamina D y otros iones sobre la PTH

Las células paratiroides contienen asimismo receptores para la vitamina D. Cuando ésta se une a los receptores, se inhibe tanto la síntesis de PTH, como la proliferación de las células paratiroides⁸⁵.

Los iones magnesio, aluminio y estroncio, también se unen al CaSR^{74,86}, pudiendo regular la secreción de PTH, con una afinidad para el receptor similar o algo inferior que la del calcio. En condiciones normales, el efecto funcional sobre la PTH es prácticamente insignificante para el aluminio y estroncio (porque su baja concentración plasmática no es capaz de estimular al receptor), pero el magnesio sí que podría modular la actividad del receptor, ya que su concentración en el plasma se aproxima al nivel requerido para el estímulo.

La hiperfosfatemia también estimula la secreción de la PTH y el crecimiento de las células paratiroides, porque según la relación inversa Ca/P induce la producción de hipocalcemia.

1.2.1.5.5. Mecanismo de actuación de la PTH

La PTH regula el transporte de calcio y fósforo a nivel de 3 órganos: intestino, huesos y riñón. Además, parece actuar también sobre otros órganos como la mama, el hígado, las glándulas salivales, etc., si bien aún no se conoce exactamente el modo en que lo hace (figura 3):

- A nivel intestinal facilita el transporte (absorción) del calcio. Para ello, se vale del 1-25 dihidroxicolecalciferol que se sintetiza en el riñón a partir de la hidroxilación del 25 hidroxicolecalciferol (25 (OH) D₃), por acción de la enzima 1- α -hidroxilasa y el estímulo de la PTH.
- A nivel óseo el efecto inmediato de la PTH es movilizar el calcio de las reservas del esqueleto que se extraen con gran facilidad, para después estimular la actividad osteoclástica que producirá una reabsorción ósea, consiguiendo así la liberación del calcio. También aumenta el “pool” de osteoclastos, inhibiendo el paso de

osteoclastos a osteoblastos y activando a las células osteoprogenitoras para que formen nuevos preosteoclastos y osteoclastos.

- A nivel renal la PTH controla la eliminación del calcio, bloquea la reabsorción tubular de fósforo inorgánico (aumentando la excreción de fosfato y disminuyendo la reabsorción tubular de fosfato), y mediante la estimulación de la síntesis de la enzima 1- α -hidroxilasa en los túbulos proximales, facilita la conversión de calcidiol (25 hidroxicolecalciferol) a calcitriol (1-25 dihidroxicolecalciferol).

En este sentido, se podría señalar que la PTH:

- ✓ Aumenta la absorción de calcio y fosfato en el intestino.
- ✓ Aumenta la reabsorción de calcio y fosfato óseo.
- ✓ Aumenta la reabsorción de calcio en el riñón.
- ✓ Disminuye la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal del riñón.
- ✓ Se moviliza sobre todo, cuando baja la calcemia.

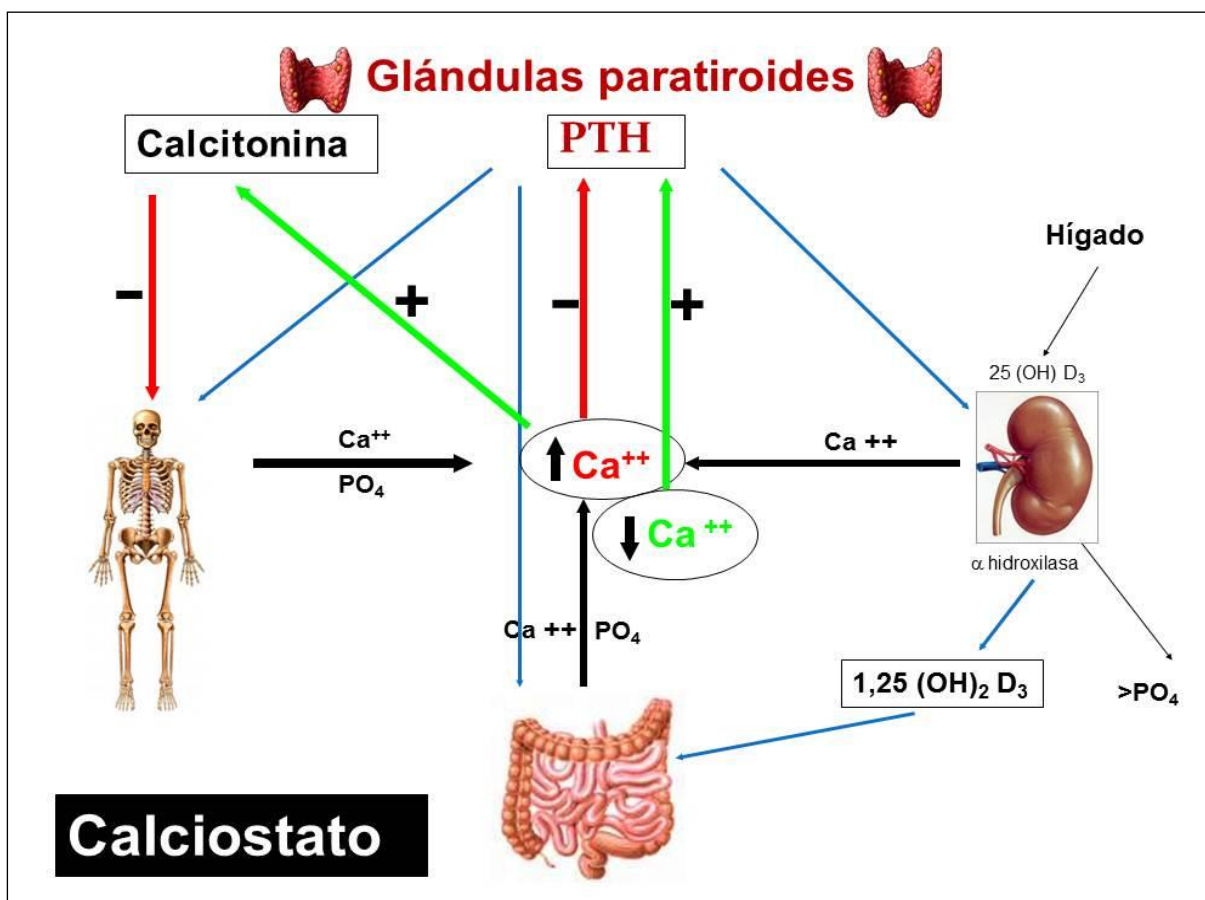


Figura 3. Fisiología de la PTH.

1.2.2. Hiperparatiroidismo

Se entiende por hiperparatiroidismo el aumento de los niveles en la concentración plasmática de la PTH y las consecuencias que este fenómeno fisiopatológico conlleva para el organismo.

Se pueden distinguir 3 tipos anatomoclínicos de hiperparatiroidismo:

- Primario: Hiperfunción autónoma de las glándulas paratiroides, sin estímulo que lo justifique.

- Secundario: Hipersecreción de PTH como consecuencia de la existencia de una hipocalcemia crónica (normalmente por insuficiencia renal crónica, que provoca la hiperplasia de las 4 glándulas).

- Terciario: Desarrollo de un tumor autónomo (adenoma) sobre una hiperplasia secundaria, como consecuencia de un estímulo persistente que provocó previamente la hiperplasia.

Hiperparatiroidismo primario

También denominado autóctono. Es una enfermedad endocrina debida a un exceso de PTH circulante producido de forma autónoma por parte de las glándulas paratiroides patológicas, que no obedecen a las modificaciones de la concentración plasmática de calcio. Desde el punto de vista quirúrgico, posiblemente es el que tiene más interés.

1.2.2.1. Frecuencia

Se trata de una patología más frecuente de lo que se piensa, aunque su incidencia ha disminuido en los últimos años, desde un máximo de 112 casos por cada 100.000 habitantes registrados en EE.UU en la década de los 80, a 4 por 100.000 habitantes/año de la actualidad⁸⁷. No se conocen los factores responsables de este cambio y se especula con que puede deberse a una disminución de la exposición a la radiación ionizante y a la mejora de la nutrición de la población, con una mayor ingesta de vitamina D⁸⁸.

El HPT está presente en el 10-17% de los pacientes con nefrolitiasis y en 1,3% de los pacientes ulcerosos.

Según Rasmussen¹, que en 1968 publicó su serie de 751 casos, la etiología del hiperparatiroidismo primario se clasificó de la siguiente manera:

1º) Neoplasias:

- Benignas:
 - Adenoma único 83%.
 - Adenoma múltiple 4,3%.
- Malignas o carcinoma 1,7%.

2º) Hiperplasias:

- De células claras, como el agua 7,6%.
- De células principales 3,6%.

En la línea de esta serie aunque con algunas pequeñas diferencias, estos mismos porcentajes se siguen describiendo en la literatura actual. Tanto las series clásicas², como las más modernas^{3,4-8}, coinciden al asignar más del 85% del total de los casos al **adenoma solitario**. Los adenomas dobles alcanzan el 5%⁹ y los carcinomas menos del 2%. El resto de causas corresponden a hiperplasias^{1,2,4,8}.

Entre el 4-20% de los adenomas se encuentran en una localización ectópica, que puede ser desde la mandíbula hasta el pericardio (mediastino, retroesófágicos, vaina yúgulo-carotídea, etc.)^{7,71,89,90}.

Cuando existen varios adenomas y en la patología hiperplásica, debe considerarse la posibilidad de que se trate de una Poliadenomatosis Endocrina Múltiple de tipo I (Síndrome de Wermer), que asocia tumores de paratiroides, hipófisis, suprarrenales y páncreas, o bien una Poliadenomatosis Endocrina Múltiple de tipo II (Síndrome de Sipple) o MEN II, de la que a su vez hay dos variedades: la MEN IIa, que asocia carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperplasia paratiroidea (herencia autosómica dominante) y la Men IIb, que comparte con la anterior el carcinoma medular de tiroides y los feocromocitomas, y los enfermos tienen neurofibromas mucosos múltiples plexiformes, pero en cambio no padecen hiperplasia paratiroidea.

El síndrome hiperparatiroideo, también puede producirse en algunos tumores no paratiroideos que segregan una hormona parecida a la parathormona (PTH like-hormone) o proteína tumoral relacionada con la PTH (PTHrP). Se

observa sobre todo en carcinomas de pulmón, riñón, ovario, útero y hepatocarcinomas. El síndrome de PTH ectópica, cursa con gran rapidez, cifras elevadas de calcemia y sin signos óseos radiológicos.

1.2.2.2. Aspectos anatomopatológicos

Raramente una glándula paratiroides normal rebasa los 10 mm de longitud y los 60 mg de peso. Las glándulas patológicas presentan un tamaño aumentado y una coloración vinosa, que resulta del color pardo del tejido paratiroideo normal y del rojo propio de la hipervascularización de estas lesiones. La compresión suave con una pinza roma de una glándula paratiroides patológica, suele hacer que esta se vuelva más pálida, lo que permite apreciar mejor el color pardo típico de la glándula⁸.

Las principales lesiones a tener en cuenta, responsables directas del HPT son:

Adenoma único. Entre 80 y 85% de los casos^{1-4,6}. Se observa un ligero predominio en la prevalencia de las dos glándulas inferiores. Aunque existe cierta controversia entre los patólogos, puede decirse que histológicamente una glándula adenomatosa o hiperplásica son muy difíciles de diferenciar.

Adenoma doble. Entre 2 y 5% de casos^{6,9}. El adenoma doble supone uno de los factores de riesgo de fracaso más importante de la paratiroidectomía selectiva y el 20-30% de los HPTP persistentes.

Lesiones multiglandulares. Constituyen entre el 5 y 15% del total^{1,2,4,6}. Más de la mitad son HPTP hereditarios. En la actualidad se prefiere utilizar la denominación de enfermedad multiglandular en vez del término hiperplasia. Histológicamente, una glándula hiperplásica es indistinguible de una que albergue un adenoma solitario.

Carcinoma paratiroideo. Suponen menos del 1% de todos los HPTP. Sólo de forma excepcional se diagnostica preoperatoriamente sobre la base de una evolución clínica rápida, hipercalcemia marcada y gran elevación de la cifra de PTH.

Adenoma ectópico. En un 3-6% de los casos el adenoma se halla situado en una posición ectópica. Las ectopias paratiroides son la causa más frecuente de persistencia de un HPTP por adenoma único.

Las glándulas paratiroides superiores ectópicas, suelen descender por el surco traqueoesofágico, ubicándose en posición retroesofágica y retrofaríngea⁸⁹. Cuando el adenoma adquiere un tamaño importante, el peristaltismo esofágico y la deglución lo pueden hacer descender hasta el mediastino posterior. Excepcionalmente, pueden localizarse encima del polo superior del tiroides o dentro del mismo⁹⁰.

Las glándulas paratiroides inferiores, como ya hemos señalado previamente, derivan de la porción dorsal de la 3ª bolsa faríngea junto con el timo. Debido a que su trayecto durante la migración es sensiblemente más largo, tienen una gran variabilidad en su localización ectópica, que puede ir desde el cuello hasta el mediastino^{7,90}.

Las ectopias paratiroides más frecuentes son las laterales (adenomas situados en la vaina carotídea o adyacentes a ella), las del ligamento tirotímico en localización inferior, las intercricotiroideas y retrofaríngeas (par IV) y las intratiroides (par III o IV).

Las ectopias distantes más frecuentes se sitúan a nivel torácico (mediastino anterior, o más raramente medio) y los paratimos no descendidos, que son paratiroides originarias del III par que no llegan a completar su descenso y quedan situadas (a menudo junto a un lóbulo de tejido tímico) a la altura de la bifurcación carotídea. En conjunto, las ectopias paratiroides corresponden más frecuentemente a las glándulas inferiores que a las superiores y en más de una tercera parte de los casos, son debidas a la aparición de una quinta glándula.

1.2.2.3. Patogenia

En pacientes con hiperparatiroidismo causado por un adenoma o hiperplasia de paratiroides, la secreción de PTH es inadecuadamente alta en relación a la concentración de calcio en sangre, lo que hace que la curva de calcio-PTH se desplace a la derecha⁷³. La base celular para que se produzca esta alteración, es probablemente una combinación de varios factores, entre los que se encuentran por un lado, una disminución de la sensibilidad de las células paratiroides al calcio (posiblemente debido a una disminución en el número de CaSR funcionales) y/o un aumento en la masa de células paratiroides. La base molecular del hiperparatiroidismo primario se conoce en solo una pequeña fracción de los casos.

La acción patológica del exceso de la PTH se desarrolla en varios órganos diana: intestino, hueso y riñón (figura 4). Debido a ello, se justifica la aparición de los síndromes hipercalcémico, osteoarticular y renal que se observan en estos pacientes.

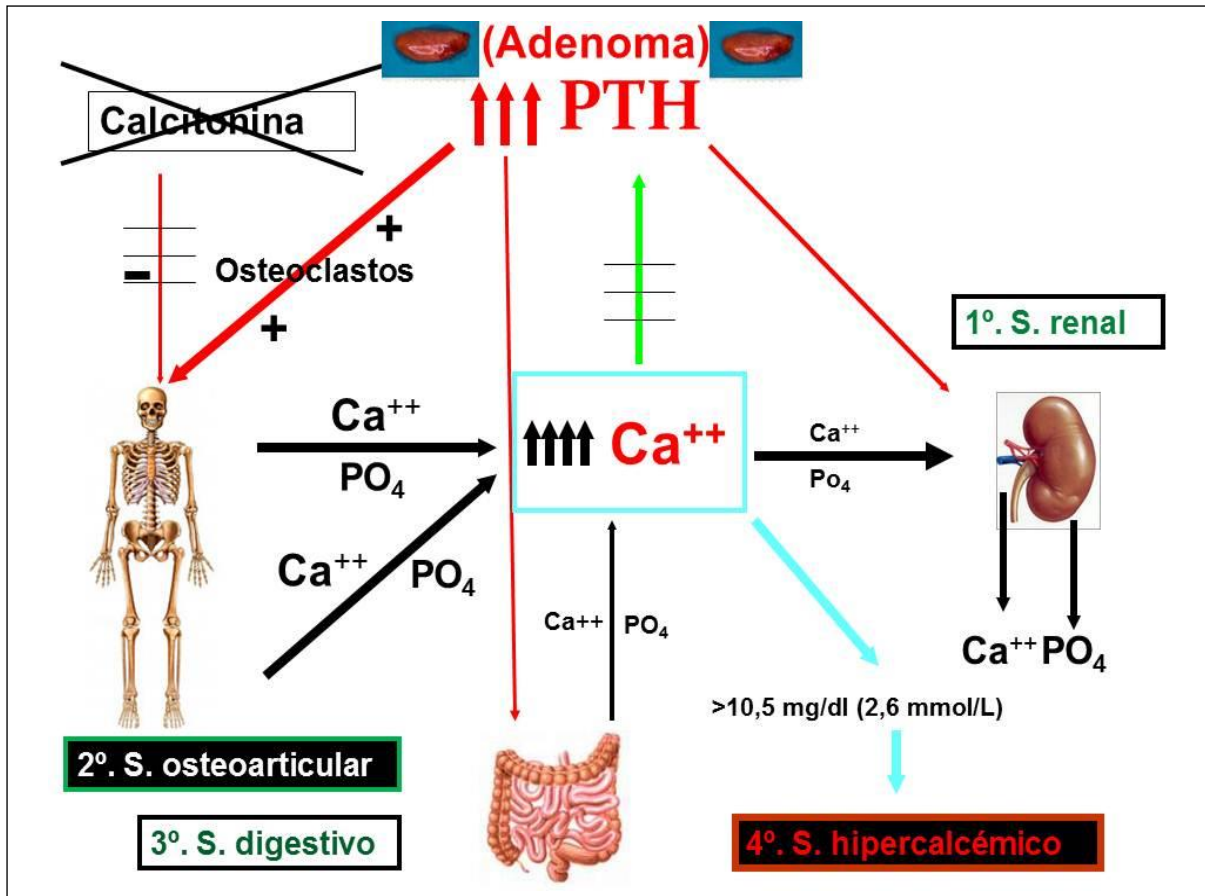


Figura 4. Patogenia del Hiperparatiroidismo Primario.

1.2.2.4. Clínica

El cuadro clínico del hiperparatiroidismo primario ha cambiado sensiblemente en los últimos años, debido entre otras circunstancias, a la mayor cultura sanitaria de la población, a las mejoras en el acceso que los usuarios tienen a la Sanidad y a la medición rutinaria del calcio sérico, con el uso generalizado del cribado bioquímico multicanal en amplios sectores de la población, lo que permite realizar diagnósticos más precoces.

En la actualidad, con frecuencia el paciente suele diagnosticarse tras realizarse un estudio ante:

- Hipercalcemia moderada, detectada en cualquiera de los análisis de rutina, junto con cifras de PTH elevadas por encima de sus límites fisiológicos¹¹.
- Fosfato sérico normal o en límite bajo de la normalidad.
- Síntomatología ausente o larvada.

Sin embargo, hasta hace relativamente pocos años, muchos pacientes llegaban a la consulta del facultativo con un cuadro clínico florido¹⁰. Los principales síntomas y signos venían condicionados por diversos síndromes:

1.2.2.4.1 Síndrome renal

Solía aparecer con 2 tipos de formas clínicas, que a veces se combinaban:

- Nefrolitiasis recidivante.
- Nefrocalcinosis.

Ambos cuadros eran debidos a la hipercalcemia e hipercalciuria, que permitían el sedimento y la concreción del calcio en forma de cálculos en el primer caso, o bien su depósito en el parénquima renal (sobre todo a nivel de la región papilar), en el segundo. La nefrocalcinosis podía alterar gravemente la función renal y conducir a la retención nitrogenada (urémica) o azotemia. Por otro lado, independientemente de que hubiera nefrocalcinosis o no, la hipercalcemia condicionaba una disminución de la capacidad de concentración a nivel tubular, conduciendo a la hipostenuria, poliuria y polidipsia.

1.2.2.4.2 Síndrome osteoarticular

a) A nivel óseo.

Condicionado por la llamada enfermedad ósea de Von Recklinhausen u osteítis fibroquística, que cursaba con diversas manifestaciones clínicas tales como:

- Dolores óseos localizados o generalizados.
- Fracturas espontáneas ocasionales.
- Deformaciones óseas, como incurvaciones o abultamientos de huesos largos.

Radiológicamente los hallazgos más llamativos eran:

- Osteoporosis generalizada.
- Quistes óseos (focos de reabsorción ósea), correspondientes a los denominados “tumores pardos”.
- Focos de reabsorción subperióstica, sobre todo en las falanges de las manos.
- Desaparición de la lámina dura peridentaria.

b) A nivel articular.

Se describían igualmente síntomas secundarios a la sinovitis, que podía tener diversos orígenes:

- Por hundimiento de la porción ósea subcondral (Bywaters).
- Por depósito de cristales de calcio (pirofosfato cálcico) en el líquido sinovial, produciendo la llamada “gota cálcica”.
- Por auténtica gota úrica, facilitada por la existencia de lesiones renales.

1.2.2.4.3 Síndrome digestivo

No era constante. Solía manifestarse por los siguientes cuadros clínicos:

- Ulcus péptico. 25% de los pacientes. Generalmente a nivel duodenal.
- Pancreatitis aguda recidivante. Que a diferencia del resto de las pancreatitis cursaba con hipercalcemia, mientras que en la común habitualmente se observa una hipocalcemia, debido al secuestro de calcio en los focos de esteatonecrosis.
- Estreñimiento pertinaz. A veces tan intenso que simulaba un cuadro de obstrucción intestinal y podía llegar a ser causa de una intervención quirúrgica.

1.2.2.4.4 Síndrome hipercalcémico

Se debía a los efectos que la presencia de una hipercalcemia franca, junto con un nivel de fosfato bajo en el suero, producía en diversos órganos y tejidos:

1.- *En la unión neuro-muscular (sinapsis)*, condicionaba una disminución de la excitabilidad y ello a su vez provocaba:

- hipotonía y debilidad muscular, que producían astenia intensa.
- estreñimiento pertinaz, manifestado a veces como cuadros subocclusivos.

2.- *En el túbulo renal*, producía una disminución de la capacidad de concentración responsable de la presencia de hipostenuria, polidipsia y poliuria.

3.- *En el ECG*, con un acortamiento del intervalo QT.

4.- *En el SNC*, era causa de cuadros psiconeuróticos de tipo depresivo, por lo que no era raro que estos pacientes fueran tratados por psiquiatras. También podía producir delirio, obnubilación, coma, etc.

5.- *Depósitos cálcicos en diversos tejidos:*

- Córnea-cristalino-conjuntiva.
- Túnica media arterial.
- Alvéolos pulmonares.
- Sinovial (gota cálcica), etc.

Todas estas manifestaciones clínicas, iban acompañadas de una importante reducción en la esperanza de vida de estos enfermos.

1.2.2.5. Diagnóstico

El hiperparatiroidismo primario debe de sospecharse ante todo paciente que presente un cuadro de nefrolitiasis recidivante, sobre todo si se asocia con un úlcus duodenal y/o pancreatitis. Una vez que se tenga una confirmación del diagnóstico clínico, se debe de continuar con el estudio para intentar establecer el diagnóstico topográfico, que determinará si se trata de un adenoma único o una enfermedad multiglandular, así como informar al clínico de la localización de la glándula o glándulas patológicas.

1.2.2.5.1. Diagnóstico clínico

Se establece mediante diversas pruebas complementarias:

Pruebas de laboratorio

1.- Síndrome bioquímico:

• *Hipercalcemia*. La mayoría de laboratorios consideran que la cifra de 10,5 mg/dl (2,62 mmol/l), es el límite superior para el calcio sérico. La presencia de hipercalcemia junto con PTH elevada (>65 pg/ml), es virtualmente diagnóstica de HPTP. En la actualidad, el diagnóstico definitivo de HPTP, se establece mediante la determinación de la PTH intacta (1-84) circulante mediante inmunoradiometría (IRMA). En cambio, en el caso de que se observen concentraciones elevadas de PTH y las calcemias sean inferiores a 9,5 mg/dl,

debe hacernos pensar en un hiperparatiroidismo secundario, cuyo origen más frecuente es la insuficiencia renal y/o malabsorción o déficit de vitamina D.

- *Hipofosfatemia*. No aparece siempre, tan solo en el 70% de los casos.
- *Hiper calciuria*.
- *Hiperfosfaturia*.

2.- Determinación de la cifra de PTH en plasma: que estará elevada.

3.- Otras determinaciones: Aumento de la cifra de fosfatasa alcalina e hidroxiprolinuria, como consecuencia de la degradación ósea.

✚ Estudios radiológicos

- La radiografía simple de cráneo (figura 5), tórax, huesos largos, pelvis (figura 6), ortopantomografía mandibular, mano, etc. Permiten apreciar las imágenes de osteolisis típicas y también de osteoporosis. En casos de gonalgia intensa, pueden poner de manifiesto una condrocalcinosis.

- La radiología simple de abdomen o una ecografía renal, son útiles para investigar la presencia de litiasis renal, que puede cursar de forma asintomática.



Figura 5. Radiografía de cráneo.
Imágenes de osteolisis (“osteoclastomas”)

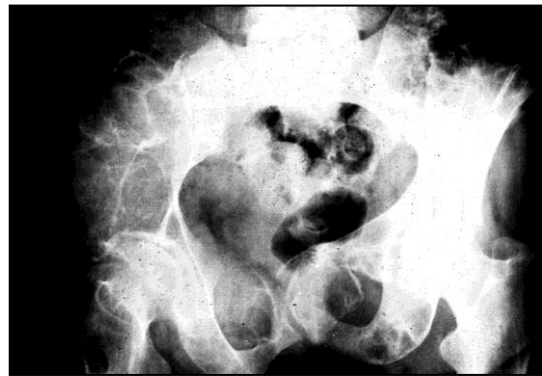


Figura 6. Radiografía de pelvis.
Osteoporosis y deformidad ósea.

✚ Densitometría ósea para el estudio de la osteoporosis

El hallazgo de un índice $T < -2,5$ DE en la columna lumbar, el fémur o el radio, se incluye en la actualidad en los criterios de indicación quirúrgica en los HPTP asintomáticos.

✚ **Biopsia ósea**

Se realiza generalmente en la cresta del hueso ilíaco. Permite identificar las lesiones de osteítis fibrosa características del HPT primario y diferenciarlas de la osteoclasia tunelizante del HPT secundario.

1.2.2.5.2. Diagnóstico topográfico

Para realizar el diagnóstico topográfico de la glándula o glándulas patológicas, son imprescindibles:

✚ **Gammagrafía con MIBI**

Hasta principios de los años noventa, no se disponía de ninguna técnica fiable para localizar correctamente las glándulas paratiroides patológicas en el estudio preoperatorio y la identificación de la lesión recaía sobre el propio cirujano durante el acto quirúrgico. Tras la introducción de la gammagrafía con Tc⁹⁹ sestamibi (MIBI), la tasa de éxito de identificación preoperatoria en el caso de adenomas paratiroides ha alcanzado el 75-95%, con un valor predictivo positivo del 95%^{41,42-44}. Asimismo, la gammagrafía ha sido la prueba indispensable para indicar y realizar la paratiroidectomía selectiva.

La realización de una gammagrafía paratiroidea en el estudio del HPTP está indicada por varios motivos:

- 1) Es condición sine qua non para poder hacer un abordaje cervical selectivo.
- 2) Si fuera necesario hacer una exploración cervical bilateral, permite comenzar la paratiroidectomía por el lado afecto.
- 3) Facilita la identificación desde un principio de las glándulas ectópicas, que precisan un abordaje quirúrgico específico.
- 4) Puede mostrar indicios de enfermedad multiglandular en pacientes sin historia familiar (hiperplasia esporádica o primeros mutantes).

A pesar de todo, aproximadamente un 10-20% de los adenomas no se consiguen identificar en la gammagrafía con MIBI. Las razones por las que ocurre esta eventualidad aún no están del todo claras, pero sin duda influyen diversos factores que facilitan la captación del isótopo, como son el aumento del flujo sanguíneo^{48,91,92}, el tamaño glandular que condiciona un mayor contenido celular^{8,30,38,45,46,93,94}, la actividad proliferativa medida por el marcador de

replicación Ki-67 y la composición histológica ultraestructural, principalmente en cuanto al contenido mitocondrial^{42,91,93-97}. En cambio, en contra de la captación del isótopo y a favor de la producción de gammagrafías negativas, parece influir la expresión de la P-glicoproteína (P-gp), medida por inmunohistoquímica. En los adenomas de paratiroides que expresan dicha proteína no se acumula el Tc⁹⁹ sestamibi^{91,98} y se ha observado que existe una relación inversa significativa, entre las imágenes de la gammagrafía paratiroidea con MIBI y la expresión de la P-gp⁹⁰.

En lo que se refiere al tamaño, en la Guía Clínica de la AEC⁸ se describe que los pesos glandulares han sido calculados según una escala visual de gradación de la señal isotópica. Los adenomas no visualizados (MIBI negativos) pesaron 255 mg de media y los que mostraron una captación mayor (MIBI positivos), 1.400 mg. Otros factores que también influyen en el resultado de la gammagrafía son la localización del adenoma, el tamaño y la nodularidad del tiroides (diversos nódulos tiroideos pueden producir falsos positivos) y el tipo de proyección de la gammagrafía. En este sentido, cabe señalar que en condiciones normales, suele realizarse la gammagrafía con una proyección planar (figura 7a), asociándose, casi ya de forma rutinaria, con la variante tomográfica (SPECT) (figura 7b). No obstante, algunas modificaciones técnicas, como la supresión del tiroides con yodo, la detección con colimador Pin-Hole, que es más sensible pero menos específica (figura 7c) y las proyecciones oblicuas, mejoran la sensibilidad de la gammagrafía paratiroidea.

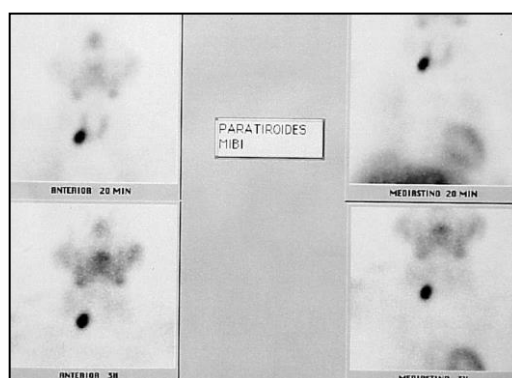


Figura 7a. Gammagrafía planar.
Adenoma inferior derecho

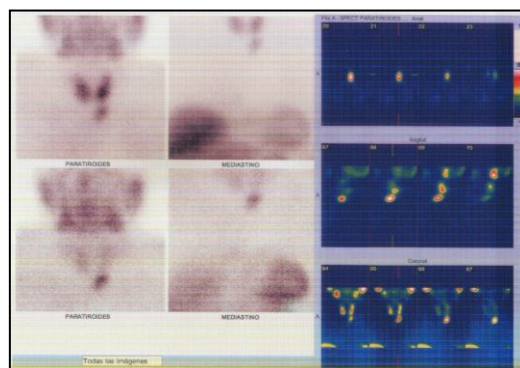


Figura 7b. Variante tomográfica (SPECT).
Adenoma inferior izquierdo.

Una gammagrafía paratiroidea negativa no contraindica necesariamente la paratiroidectomía, pero implica siempre la realización de una exploración cervical bilateral, que debe ser efectuada por un cirujano con experiencia y buen conocedor de la anatomía normal y patológica de las glándulas paratiroides.

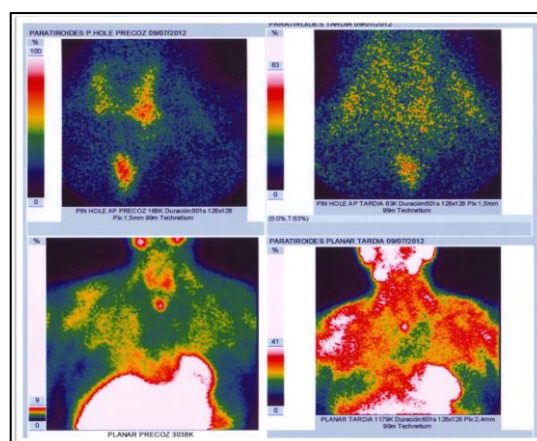


Figura 7c. Detección con Pin Hole. Adenoma ectópico en mediastino superior (SPECT).

✚ Ecografía cervical

Se trata de una prueba que complementa a la gammagrafía con MIBI, ya que es de gran utilidad para hacer una evaluación de la glándula tiroides e identificar la eventual presencia de nódulos tiroideos, que en algunos casos pueden también captar y retener el isótopo al hacer la gammagrafía con MIBI, dando lugar a falsos positivos.

Además, permite identificar algunos adenomas que son negativos en la gammagrafía, fundamentalmente cuando existe un componente quístico prevalente en la glándula patológica, que hace que se retenga en menor medida el isótopo radioactivo.



Figura 8. Ecografía cervical.

El hecho de que ambas pruebas diagnósticas resulten positivas, facilita enormemente el hacer una correcta identificación preoperatoria de la glándula patológica y así poder llevar a cabo un abordaje quirúrgico selectivo⁶¹.

✚ TAC

Se debe solicitar únicamente en los casos en los que las anteriores exploraciones tengan un resultado negativo o dudoso, o bien cuando la probabilidad de que existan adenomas ectópicos sea alta. También resulta útil en

el caso de que se sospeche la presencia de un adenoma mediastínico o en el HPT persistente o recurrente.

La TAC (figura 9), tiene una mejor resolución que la ECO para la localización de las glándulas paratiroides retrotraqueales, retroesofágicas y mediastínicas.

La administración de contraste intravenoso mejora la sensibilidad de la prueba, ya que tanto los adenomas como las hiperplasias son lesiones hipervasculares.

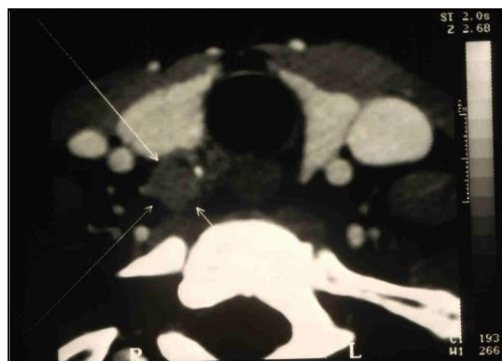


Figura 9. TAC cervical.

En general, tiene menor rentabilidad que las anteriores exploraciones, si bien se han mejorado las expectativas mediante la combinación con otras técnicas de imagen, como la Spect-TAC y la 4D TAC³².

RMN

Esta prueba no es de gran utilidad para este tipo de patología, aunque tiene la posibilidad de hacer una reconstrucción tridimensional de las imágenes.

No permite distinguir entre adenoma, hiperplasia y carcinoma.

Podría estar indicada en los casos en los que la gammagrafía es negativa, equívoca, o cuando se sugiere la presencia de una glándula ectópica.

1.2.2.6. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de estos pacientes, debe de hacerse teniendo en cuenta las diversas manifestaciones clínicas de este síndrome, que como hemos descrito en este capítulo, pueden ser muy variadas: lesiones óseas, hipercalcemia y síntomas renales, fundamentalmente.

1.2.2.6.1. De las lesiones óseas

Se hará con aquellos procesos que produzcan lesiones osteolíticas, como la displasia fibrosa polioestótica o síndrome de Albright, la enfermedad de Paget, el mieloma múltiple o enfermedad de Kahler, las metástasis óseas múltiples, las lesiones quísticas solitarias y la reticulosis (Hand-Schuler-Christian, Gaucher), etc.

1.2.2.6.2. De la hipercalcemia

En este caso habrá que descartar la hipervitaminosis D, la sarcoidosis (su hipercalcemia remite con la prueba de la cortisona), el síndrome lácteo-alcálico, la osteoporosis aguda por inmovilización, el pseudohiperparatiroidismo, la hipertireosis, el tratamiento con estrógenos y progestágenos y el síndrome de Cushing.

En las hipercalcemias no paratiroides los niveles de PTH son bajos o indetectables.

1.2.2.6.3. De las complicaciones urológicas

Entre ellas la acidosis tubular renal, la pielonefritis, la hipercalciuria idiopática y otras nefropatías.

1.2.2.7. Pronóstico y evolución

Son variables en función del momento del diagnóstico y del tiempo de evolución de la enfermedad.

La mayor parte de las manifestaciones clínicas del HPTP, presentan una clara remisión si durante la intervención quirúrgica se consigue extirpar todo el tejido patológico glandular. Sin embargo, los síntomas relacionados con la calcificación de tejidos blandos, la condrocalcinosis, la insuficiencia renal crónica o la hipertensión arterial, no experimentan ninguna mejoría. De ahí la importancia de llevar a cabo un diagnóstico correcto y precoz de estos enfermos.

La hipercalcemia prolongada tiene un efecto nocivo sobre múltiples sistemas, que explica la mayor mortalidad existente en los pacientes paratiroidectomizados. La cirugía precoz del HPTP, puede prevenir ese incremento de la mortalidad observado a largo plazo.

Cuando el tratamiento quirúrgico fracasa, pueden aparecer dos cuadros clínicos diferentes:

➤ **El HPTP persistente.** Es aquel en el que la hipercalcemia no se modifica tras una paratiroidectomía infructuosa. Se debe a 3 causas fundamentales:

1. No identificación del adenoma en el acto operatorio.
2. Presencia de una afectación multiglandular no sospechada.

3. Enfermedad multiglandular insuficientemente tratada, por no realizar una paratiroidectomía subtotal correctamente.

➤ **El HPTP recurrente.** Es aquel que presenta un intervalo normocalcémico de al menos 6 meses tras la intervención quirúrgica, para volver a aparecer posteriormente. Sus causas pueden ser:

1.Existencia de un MEN 1 correctamente tratado, pero que reaparece por hiperplasia del remanente o por glándulas supernumerarias.

2.Recidiva local de un adenoma parcialmente resecado.

3.Recidiva local o a distancia de un carcinoma paratiroideo.

1.2.2.8. Tratamiento

El tratamiento de esta patología es eminentemente quirúrgico, siendo la paratiroidectomía el único tratamiento definitivo del HPTP⁸.

En manos de un cirujano con experiencia, entre el 97-99% de los pacientes queda curado tras la primera intervención, sin apenas morbilidad postoperatoria ni secuelas permanentes. La paratiroidectomía, es preceptiva en aquellos pacientes que presenten síntomas de la enfermedad y también en los que se encuentran asintomáticos que reúnan alguno de los criterios consensuados en las Conferencias de 2002 y 2008⁸:

- Pacientes menores de 50 años.
- Hipercalcemia >1 mg por encima 11,2 mg/dl.
- Hipercalciuria >400 mg/24h.
- Osteoporosis (índice T<-2,5 DE en cualquier lugar).
- Disminución del aclaramiento de creatinina ≥30% sin otra causa que lo justifique.
- Imposibilidad de realizar un correcto seguimiento médico.

El Workshop de Marzo de 2014, hace una modificación añadiendo los pacientes con nefrolitiasis.

Estos criterios sin embargo, deben considerarse como el requisito mínimo para indicar una intervención quirúrgica y las cifras o límites propuestos son

orientativos. La disponibilidad de un cirujano con experiencia, la identificación preoperatoria de la lesión paratiroidea mediante gammagrafía u otras pruebas de imagen, o las preferencias del paciente y del cirujano, son argumentos adicionales a favor de un tratamiento quirúrgico sistemático. Como norma general, independientemente de la edad y salvo que exista una contraindicación formal, deberían ser operados todos los pacientes

Las glándulas paratiroides patológicas deben extirparse evitando la rotura capsular durante la intervención quirúrgica, ya que se han referido casos de recidiva benigna local por siembra de células paratiroides viables en el tejido graso o muscular (paratiromatosis), o por restos de cápsula abandonados inadvertidamente.

1.2.2.8.1. Tipos de abordaje quirúrgico

1.- Cervicotomía y exploración bilateral del cuello

La exploración paratiroidea bilateral, con exéresis del adenoma e identificación de al menos dos glándulas paratiroides normales, constituye el abordaje clásico del HPTP, cuya eficacia está bien establecida. Cuando no se disponía de técnicas diagnósticas de localización preoperatoria precisas, esta táctica en manos de un cirujano experto, permitía la curación en una primera intervención del 92-98% de los casos^{8,101,102}. Por ello, históricamente se ha considerado como el “gold standard” para el tratamiento del HPTP, si bien hoy su uso queda limitado al 20% de casos cuando el diagnóstico topográfico es negativo, en los que se procederá como hemos señalado, y en los pacientes con enfermedad multiglandular.

En la enfermedad multiglandular la táctica quirúrgica idónea es la exéresis de casi todo el tejido paratiroideo, preservando “*in situ*” o autotrasplantando en el antebrazo unos 60 mg de tejido paratiroideo viable⁸. En esta paratiroidectomía subtotal, también conocida como intervención de Bloom (figuras 10 y 11), se extirpan 3 glándulas y media y se marca el remanente con un hilo largo irreabsorbible, por si fuera necesario localizarlo en una intervención posterior. Esta intervención va asociada asimismo, con una resección transcervical del timo, en cuyo seno pueden hallarse glándulas

supernumerarias bien conformadas o múltiples "nidos" de tejido paratiroideo hiperplásico.

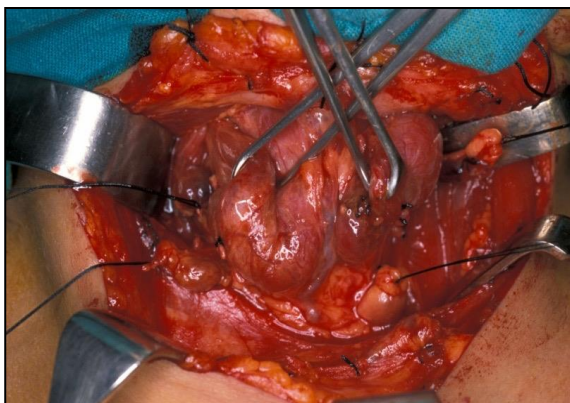


Figura 10. Enfermedad multiglandular. Cada glándula se encuentra marcada con un hilo.

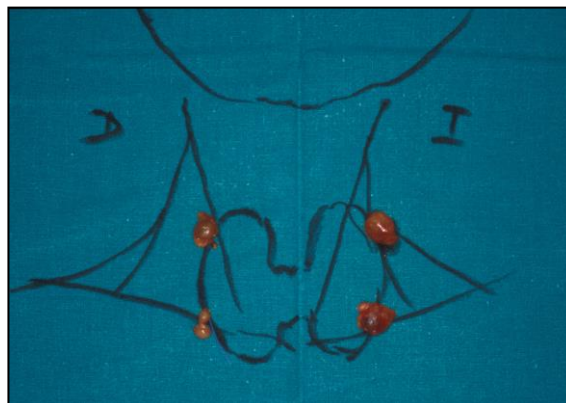


Figura 11. Paratiroidectomía subtotal (intervención de Bloom).

2.- Abordaje cervical selectivo y/o videosistido. Determinación intraoperatoria de la PTH

La localización preoperatoria precisa de adenomas solitarios mediante gammagrafía con Tc⁹⁹ sestamibi y ecografía cervical de alta resolución, ha mejorado de manera notable los resultados del tratamiento quirúrgico, permitiendo poner en práctica el abordaje selectivo y la extirpación de adenomas únicos (figuras 12 y 13), por lo que la exploración cervical bilateral ha dejado de ser obligatoria. Esta técnica consiste en la realización de un abordaje único y exclusivo de la glándula afectada. Las ventajas de estas técnicas selectivas poco agresivas, frente a la cervicotomía exploradora bilateral tradicional, incluyen la disminución de la morbilidad postoperatoria y de la tasa de complicaciones¹⁰³, la disminución de los tiempos operatorios y de la estancia hospitalaria¹⁰³⁻¹⁰⁵, la mejora de la estética¹⁰⁶ y de las tasas de éxito^{58,107}.

Cuando la localización del adenoma es inequívoca, porque existe una coincidencia entre la gammagrafía y la ecografía, la paratiroidectomía selectiva cura la enfermedad en el 96-100% de los casos. Todo ello, sin necesidad de prolongar la exploración para realizar un "abordaje unilateral" buscando la glándula homolateral, ya que no resulta necesario comprobar que ésta sea normal y descartar la enfermedad multiglandular, una vez extirpada la glándula afectada.



Figura 12. Adenoma solitario, de 2×1,2×0,7 cm, extirpado mediante abordaje selectivo.



Figura 13. Gran adenoma extirpado igualmente mediante abordaje selectivo.

En estos casos, la posibilidad de que exista un segundo adenoma en alguna de las otras 3 glándulas o en posición ectópica, es del orden del 1-2%. Para solventar esta contingencia y evitar el dejar sin extirpar otra glándula patológica, no identificada durante la intervención quirúrgica, disponemos hoy de la determinación intraoperatoria de la PTH (MIO), recurso que será ampliamente tratado después en nuestro trabajo.

3.- Abordaje mediastínico

Este tipo de abordaje quirúrgico, se utiliza en aquellos casos de adenomas ectópicos que son localizados preoperatoriamente en el tórax, gracias a las pruebas de imagen para el diagnóstico topográfico que hemos descrito anteriormente, como son la gammagrafía junto con una TAC torácica (figuras 14 y 15).

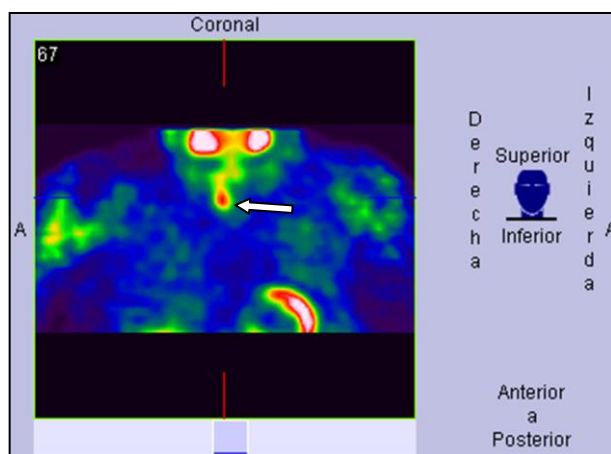


Figura 14. Gammagrafía SPECT.
Adenoma de mediastino superior

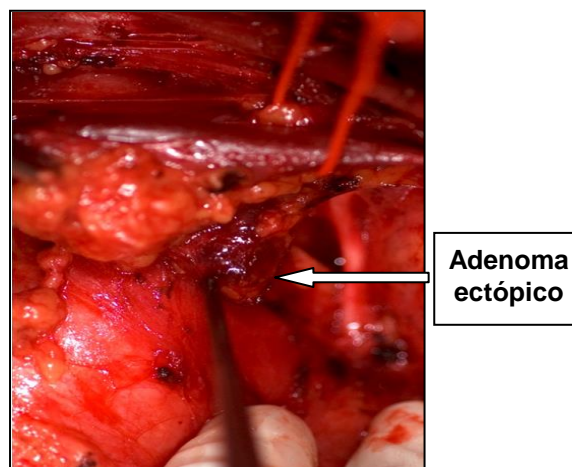


Figura 15. Abordaje mediastínico por adenoma ectópico.

1.2.2.8.2. Métodos de ayuda para realizar con éxito la cirugía

1.- Cirugía radioguiada

Consiste en utilizar una sonda radioisotópica (figura 16), como método de ayuda para la localización intraoperatoria del adenoma (cirugía radioguiada), después de la administración de una nueva dosis isotópica del MIBI antes de la intervención¹⁰⁸. Para ello, es imprescindible que el adenoma capte el isótopo, o lo que es lo mismo, que el resultado de la gammagrafía sea positivo. Por tanto, no es útil en los casos que resultan MIBI negativos, que son precisamente aquellos en los que la radioasistencia podría ser de mayor utilidad, ya que si la gammagrafía es positiva, conocemos de antemano la ubicación del adenoma. En definitiva, consideramos que su utilidad es escasa en los adenomas ortotópicos. Sin embargo, en algunos ectópicos y en particular en los mediastínicos, sí que puede contribuir a la localización e identificación de la tumoración, y de este modo, a que la intervención quirúrgica concluya con éxito.

Técnica: La intervención comienza 3 horas después de la administración del radioisótopo. La sonda localiza el punto más “caliente” en el cuello y marca el lugar de la cervicotomía. Entonces se realiza la incisión cutánea de 2-3 cm y comienza la disección hasta sobrepasar el músculo cutáneo. A continuación, se inserta la sonda y se intenta identificar la dirección de donde procede la máxima radiación, para ir siguiéndola hasta llegar al adenoma. Debe utilizarse la radiosonda tanto “in vivo” como “ex vivo”, así como la monitorización intraoperatoria de la PTH (“Quick PTH”).

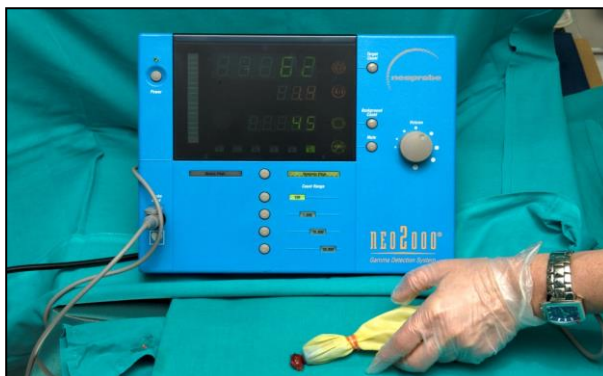


Figura 16. Sonda utilizada para la cirugía radioguiada.

2.- Azul de Metileno

Una hora antes del inicio de la intervención, se administra azul de metileno por vía intravenosa con una dosis de 5 mg/kg de peso corporal, en 500 ml de suero glucosalino. De esta manera, se tiñen de forma selectiva las glándulas paratiroides

(figura 17). La intensidad de la tinción, se ve modificada en función de la histología de la glándula, de forma que el adenoma solitario se tiñe de azul-púrpura, mientras que la glándula paratiroides normal tiene una coloración pálido-verdusca. No obstante, es preciso señalar que este producto puede ser tóxico.



Figura 17. El azul de metileno tiñe de forma selectiva las glándulas paratiroides.

3.- Monitorización Intraoperatoria de la PTH

La Monitorización Intraoperatoria de la PTH (MIO), es una prueba diagnóstica de eficacia terapéutica, que nos permite asegurar durante el mismo acto operatorio, que se ha extirpado todo el tejido patológico secretor. Está basada en el hecho fisiológico de que la PTHi tiene una vida media muy corta, menor de 5 minutos^{8,82}, por lo que su determinación peroperatoria permite constatar, cuando se produce un descenso cuyo gradiente de caída cumpla la exigencia definida inicialmente por Irvin y cols. (Criterio de Miami), que hemos alcanzado el éxito operatorio^{58-60,109}.

De esta manera, cuando el diagnóstico topográfico realizado con las pruebas de localización preoperatoria (MIBI, ecografía cervical) es positivo, se puede cambiar el enfoque terapéutico quirúrgico desde la cervicotomía exploradora bilateral, hacia una cirugía menos agresiva y realizar abordajes selectivos (cirugía mínimamente invasiva), con la garantía de que se ha extirpado completamente todo el tejido patológico secretor^{43,44,103,106,110-113}. Las ventajas de estas técnicas selectivas, mucho menos agresivas con el enfermo, frente a la cervicotomía exploradora bilateral tradicional, ya se han descrito al hablar de los diferentes tipos de abordajes quirúrgicos (apartado 1.2.2.8.1).

Sin embargo, a pesar del tiempo transcurrido desde su implantación, no hay un acuerdo unánime en cuanto al método empleado para su ejecución, existiendo en la actualidad aún muchos aspectos que son objeto de discusión, como los tipos de muestras basales a emplear, el momento de la extracción de las muestras postexeréticas, la vía de obtención de la sangre, etc. Tampoco hay consenso en la

Introducción

interpretación de los resultados para justificar y aceptar su validez. Esta circunstancia ha dado lugar a la aparición de distintos Criterios de Interpretación de la prueba, siendo los más reconocidos los que se muestran en la siguiente tabla (tabla 2).

Criterios y Autores	Interpretación de la prueba
Miami Irvin ^{58-60,109,110} , Vignali ¹¹⁵ , Carneiro ¹¹⁶ , Micoli ¹¹⁷	≥50% de caída de la concentración plasmática de la PTH desde el nivel basal más elevado (preincisional o preescisional), 10 min después de la escisión de la glándula
Viena Riss ⁶³ , Miura ¹⁰⁷ , Johnson ¹¹² , Libutti ¹¹⁸ , Gordon ¹¹⁹ , Agarwal ¹²⁰ , Gauger ¹²¹ , Perrier ¹²²	≥50% de caída de la PTH desde el nivel basal preincisional, 10 min después de la escisión del tejido paratiroideo patológico
Halle Riss ⁶³	Caída del nivel de PTH a valores iguales o menores de 35 pg/ml, 15 minutos después de la escisión
Roma Di Stasio ¹²³ , Lombardi ¹²⁴	≥50% de caída de la PTH sobre el valor más alto (preincisional o preescisional), y/o PTH en rango normal a los 20 minutos postescisión, y/o una cifra de PTH postescisional, a los 20 minutos, inferior en al menos 7,5 pg/ml a la cifra de los 10 minutos
Charleston Irvin ⁶⁰ , Yang ⁶⁴ , Burkey ¹⁰⁶ , Carneiro ¹²⁵ , Chiu ¹²⁶	(1º) ≥50% de caída de la concentración plasmática de la PTH desde el nivel basal más alto (preincisional o preexcisional) y el retorno de la PTH al rango normal o una caída ≥65% de la PTH, 10 min después de la escisión de la glándula. (2º) ≥50% de caída de PTH y un retorno de la PTH al rango normal, a los 20 minutos de la escisión glandular
Rotterdam De Vos ¹⁷⁰	≥50% de caída de PTH si PTH postescisional es <100 pg/ml, ≥70% si PTH se encuentra entre 100-200 pg/ml y ≥80% si PTH postescisional es >200 pg/ml
Weber ¹²⁷	≥50% de caída de PTH sobre la muestra basal preexerética, 10 minutos después de la extirpación de la glándula
Thier ¹²⁸	≥50% de caída de PTH en 5 minutos o ≥60% de caída de PTH desde el nivel basal 15 minutos después de la escisión glandular
Lúpoli ¹²⁹	≥70% de caída de PTH sobre el nivel basal preincisional, 10 minutos después de la extirpación de la glándula

Tabla 2. Criterios más utilizados para interpretar la cinética de degradación de la PTH en la MIO.

Los Criterios más utilizados en la actualidad, son los de Irvin-Miami^{58-60,109,110,115-117}, que define el Criterio de curación como la caída de la concentración plasmática de la PTH ≥50% a los 10 minutos de la extirpación del adenoma, con relación a la cifra basal más elevada y el de Viena^{63,107,112,118-122}, que exige una caída

de la concentración plasmática de la PTH $\geq 50\%$, a los 10 minutos, con relación a la cifra basal estándar. Sin embargo, existen otros como el de Halle⁶³ que utiliza como Criterio la normalización de la PTH y la vuelta al rango <35 pg/ml, a los 15 minutos, el de Roma^{123,124} que incluye un descenso de PTH $\geq 50\%$ del valor más alto preincisional o preescisional, y/o PTH en rango normal a los 20 minutos postescisión, y/o una cifra a los 20 minutos postescisión inferior en al menos 7,5 pg/ml a la cifra de los 10 minutos. Por último, hay otros autores que miden sus resultados con otros Criterios que son menos utilizados, como el de Charleston^{60,64,106,125,126}, el de Weber¹²⁷, el de Thier¹²⁸, el de Rotterdam¹⁷⁰ y el de Lúpoli¹²⁹.

La Monitorización Intraoperatoria de la PTH (MIO), se ha convertido en la actualidad en una herramienta complementaria imprescindible en la cirugía paratiroidea⁶¹.

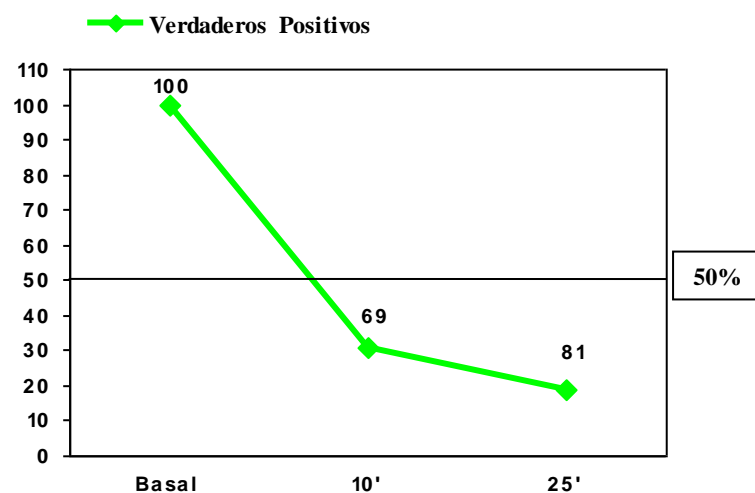


Figura 18. Gradiente de caída $\geq 50\%$ de la cifra de PTH con relación al valor basal de referencia (69% a los 10 minutos y 81% a los 25 minutos).

1.2.2.9. Control perioperatorio de la paratiroidectomía

1.2.2.9.1. Durante la intervención quirúrgica

Para llevar a cabo una intervención quirúrgica de forma reglada, se deben de tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Identificar una, dos, o en ocasiones las 4 glándulas paratiroides, según el resultado del diagnóstico topográfico y el tipo de abordaje quirúrgico decidido por el equipo médico.

- Realizar una biopsia intraoperatoria, para confirmar que lo que se ha extirpado es una glándula paratiroides.
- Efectuar la Monitorización Intraoperatoria de la PTHi, para garantizar intraoperatoriamente que se ha extirpado todo el tejido secretor patológico.

1.2.2.9.2. Durante el postoperatorio inmediato

Es preceptivo realizar controles analíticos seriados durante las primeras horas del postoperatorio, para diagnosticar de forma precoz la posible aparición de una hipocalcemia postoperatoria, y de este modo intentar prevenirla o tratarla.

Para ello, es necesario controlar la calcemia y la PTHi cada 12 horas durante las primeras 48 horas. Además, se debe de explorar al enfermo para ver si manifiesta síntomas de tetania, realizando la prueba para mostrar el signo de Trousseau cada 8 horas.

Los problemas suelen surgir en aquellos enfermos que presentan una lesión renal avanzada y en los que tienen una grave decalcificación ósea. En estos casos, se puede producir el llamado “Síndrome del hueso hambriento”, que ocasionalmente puede ser causa de un cuadro de tetania, lo que obliga a efectuar un tratamiento urgente con calciterapia.

1.2.2.10. Complicaciones de la cirugía

En la cirugía del HPT pueden darse diversas complicaciones, tanto durante la propia intervención quirúrgica, como durante el postoperatorio de estos enfermos. En función del momento en el que aparecen, podríamos clasificarlas en 2 grupos:

1. Complicaciones precoces:

Que hacen su aparición durante las primeras 72 horas tras la cirugía. Pueden llegar a ser potencialmente graves, por lo que es muy importante mantener una vigilancia activa en todo momento, aunque en raras ocasiones dejan secuelas permanentes. Entre las más frecuentes cabe destacar:

- Dolor. Habitualmente se controla de forma eficaz con los analgésicos convencionales.
- Hemorragia. (2-3%). El 80% se producen en las 6 primeras horas del postoperatorio. El hematoma “ex vacuo”, también llamado hematoma “a tensión”, “compresivo” o “sofocante”, produce una compresión del seno carotídeo, tráquea,

nervios recurrentes y sus pedículos vasculares. Exige efectuar una reintervención urgente si el débito sanguíneo es mayor de los 100 ml/hora, o si aparece dificultad respiratoria. El uso de drenajes quirúrgicos no ofrece garantías para evitar el hematoma asfíctico, por lo que es muy importante actuar de forma precoz ante la sospecha diagnóstica de este cuadro.

• Lesión del nervio laríngeo recurrente. Es quizás la complicación más temida por los cirujanos que practican este tipo de intervenciones. Puede ser:

- ✓ *Temporal* (2%), recuperable antes del año.
- ✓ *Permanente* (0,5-3%).

Y estas a su vez, pueden producirse de forma:

- ✓ *Unilateral*. Cursa con disfonía, voz bitonal y estridor laríngeo por parálisis en línea media.
- ✓ *Bilateral*. Es excepcional en el caso de la cirugía de las glándulas paratiroides y solamente posible cuando debe de realizarse una exploración cervical bilateral del cuello. Produce una parálisis bilateral en aducción de las cuerdas vocales, lo que genera estridor laríngeo y asfixia. Exige la realización de una traqueotomía urgente.

• Lesión del nervio laríngeo superior. Es evitable si se conoce bien la anatomía. Produce fonostenia, por parálisis del músculo cricotiroides, que tiene la función de tensar las cuerdas vocales.

• Edema laríngeo. Provoca dificultad respiratoria, que puede llegar a ser severa. Normalmente, tiene buena respuesta a la corticoterapia.

2. Complicaciones tardías:

• Hipoparatiroidismo. Cuando se realiza un abordaje selectivo completando la paratiroidectomía de un solo adenoma voluminoso, puede producirse un hipoparatiroidismo temporal. La explicación fisiológica de estos resultados, parece estar relacionada con el hecho de que los adenomas voluminosos y con mayor capacidad secretora, tienen un efecto supresor sobre el funcionalismo de las restantes glándulas normales, por lo que éstas estarán hipoactivas en el periodo inicial del postoperatorio. La falta de secreción de PTH será lo que produzca como consecuencia la hipocalcemia.

En el caso de la paratiroidectomía subtotal, cuando se extirpan 3 glándulas y media, el hipoparatiroidismo puede ser más grave y convertirse en un problema permanente. En este caso, el origen está en que el remanente paratiroideo dejado puede ser funcionalmente insuficiente.

El hipoparatiroidismo cursa con hipocalcemia, que en ocasiones puede llegar a ser sintomática. La clínica de la hipocalcemia aguda se manifiesta por una serie de síntomas y signos:

SÍNTOMAS

- Insensibilidad peribucal.
- Parestesias, hormigueo.
- Sacudida muscular.
- Espasmo carpopedal.
- Epilepsia.

SIGNOS

- Hiperreflexia.
- Signo Chvostek.
- Signo Trousseau.
- Hipotensión.
- Bradicardia.
- Prolongación QT.
- Arritmias.

1.2.2.11. Síndrome hipercalcémico

En determinadas circunstancias aunque de forma ocasional, el adenoma puede producir un grave síndrome hipercalcémico, que requiere un diagnóstico precoz y un tratamiento médico-quirúrgico urgente¹⁰¹. Se produce como consecuencia de una acumulación excesiva del calcio sérico, que no puede ser filtrado y eliminado por el sistema renal, produciendo síntomas y signos metabólicos de una intoxicación aguda, acompañados de un marcado incremento de la concentración plasmática de PTH^{130,131}. Un retraso en el diagnóstico que demore el inicio del tratamiento, o si éste se lleva a cabo de forma inadecuada, puede llegar a producir la muerte del enfermo por parada cardíaca, fallo renal, o coma encefalopático¹³².

Suele considerarse como hipercalcemia tóxica aquella calcemia >14 mg/dl (3,5 mmol/l) y también la que siendo >3 mmol/l, produce síntomas de intoxicación

por calcio^{131,133}. Otros criterios válidos aceptados también por otros autores, son los de una calcemia $>13,5$ mg/dl¹³² o >15 mg/dl¹³⁰.

Un diagnóstico precoz y el tratamiento intensivo, llevado a cabo con rehidratación agresiva, diuréticos de asa como la furosemida e inhibidores de la resorción ósea, producen una rápida mejoría de los síntomas y evita la aparición de complicaciones serias¹³². Posteriormente, la paratiroidectomía urgente conseguirá la curación del paciente.

1.2.2.11.1. Clínica

El paciente que padece este síndrome se caracteriza por presentar¹³⁴:

- Manifestaciones neurológicas: Síndrome depresivo, confusión mental, somnolencia, coma...y finalmente, el fallecimiento del enfermo.

- Afectación renal: Poliuria, deshidratación, polidipsia, insuficiencia renal...y fallecimiento.

- Síndrome cardiovascular: HTA, trastornos de la conducción, trastornos del ritmo, parada cardíaca... y finalmente, la muerte.

- Cuadro digestivo: Anorexia, náuseas, vómitos, dolor, estreñimiento.

- Síntomas generales: Astenia, disminución extrema de la fuerza muscular, etc.

El fallecimiento del paciente como vemos, puede producirse por coma encefalopático, fracaso renal o parada cardíaca¹³⁰.

No obstante, aunque éste que hemos descrito es el cuadro clínico más grave, en muchas ocasiones el síndrome puede pasar desapercibido, porque se manifiesta con síntomas inespecíficos, como debilidad, cansancio o alteración del estado mental, haciendo que sea más difícil el diagnóstico.

1.2.2.11.2. Tratamiento de las crisis hipercalcémicas

El síndrome hipercalcémico es una urgencia médico quirúrgica y como tal, requiere un doble enfoque terapéutico:

1. Tratamiento médico:

Este tratamiento debe de establecerse con carácter urgente y tiene como objetivos la rehidratación del paciente, el estimular la excreción renal de calcio forzando la diuresis, e inhibir la resorción ósea con calcitonina y bifosfonatos^{130,131}.

Los bifosfonatos, inician su acción terapéutica unas horas después de su aplicación. Por este motivo, la calcitonina es un eficaz complemento para el inicio del tratamiento, ya que posee una acción inmediata e intensa, aunque de corta duración y por tanto ineficaz para el tratamiento continuado¹³³. En casos excepcionales, puede ser precisa la hemodiálisis.

La pauta de actuación, tal y como se resume en la figura 19, tendrá los siguientes objetivos:

1. *Corregir la deshidratación*: Con suero fisiológico en grandes proporciones. Se iniciará con la administración iv de 2 litros en 2 horas, seguido de otros 4 litros en las 24 horas restantes, con el fin de conseguir una “poliuria de arrastre” eficaz.

2. *Estimular la excreción renal de calcio*: Se consigue forzando la diuresis a un volumen >100 cc/hora, mediante una dosis de furosemida de 40 mg/hora, administrados una vez que el paciente ha sido rehidratado y continuando con una perfusión de otros 20 a 80 mg cada 8 horas.

3. *Inhibir la resorción ósea* con:

- Calcitonina.
- Bifosfonatos:
 - 1ª generación: Etidronato.
 - 2ª generación: Clodronato y Pamidronato.
 - 3ª generación: Zoledronato (“Zometa”). Es el fármaco de elección.

La inhibición de la resorción ósea solo será necesaria, si la calcemia no desciende por debajo de 12 mg/dl, a las 24 horas de iniciado el tratamiento.

4. *Hemodiálisis*: sólo necesaria para casos excepcionales.

2. Tratamiento quirúrgico:

Es obligado en todos los casos y además es el tratamiento definitivo.

La paratiroidectomía urgente y resolutiva, se debe efectuar sin demora en cuanto la calcemia esté controlada.

1.2.2.11.3. Guía terapéutica de la crisis hipercalcémica aguda por HPTP

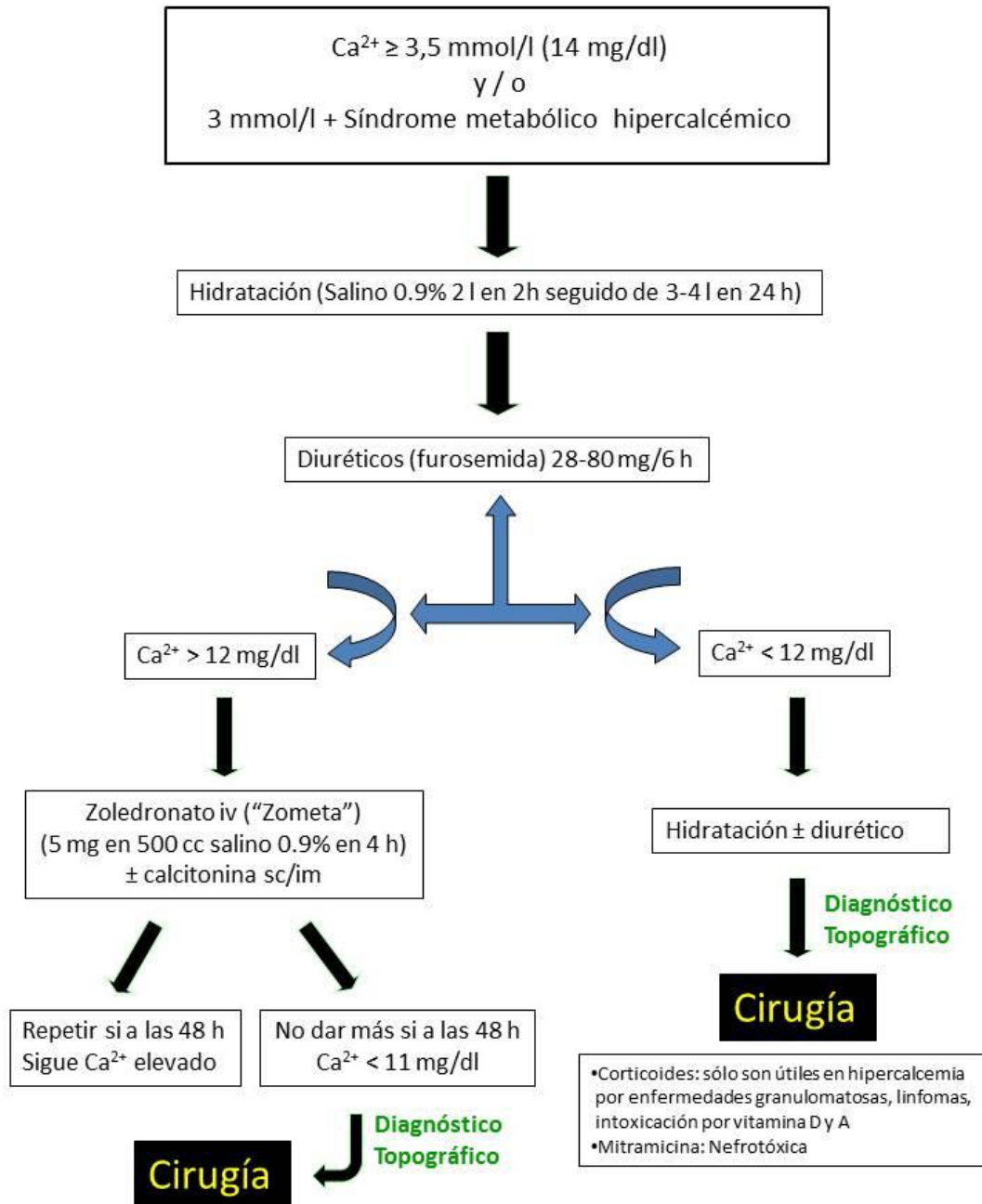


Figura 19. Esquema terapéutico de la crisis hipercalcémica aguda por HPP.

HIPÓTESIS DE ESTUDIO

2. HIPÓTESIS DE ESTUDIO

2.1. HIPÓTESIS PRINCIPAL

La morfología, peso y volumen, condiciona la cinética glandular en el hiperparatiroidismo primario (HPTP).

2.2. HIPÓTESIS SECUNDARIAS

1. En el HPT primario, las concentraciones plasmáticas preoperatorias de PTH, calcio, fósforo y la positividad de la gammagrafía con MIBI, están relacionadas con el peso y el volumen glandular.
2. La hipocalcemia postoperatoria puede predecirse sobre la base de los parámetros bioquímicos y morfológicos glandulares.
3. Los resultados de la Monitorización Intraoperatoria de la PTH guardan relación con la morfocinética glandular.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar la relación que existe entre la morfología y la función glandular en el perioperatorio del HPTP.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Investigar si las concentraciones plasmáticas preoperatorias de Ca, P y PTH, el valor del WIN y la positividad de la gammagrafía con MIBI, guardan relación con la cantidad de tejido secretor patológico, y en consecuencia, si el peso y volumen de tejido paratiroideo anormal pueden predecirse por las mismas.

2. Comprobar si estos resultados están relacionados con la edad, el sexo y el periodo del estudio, para ver si existen diferencias entre ellos.

3. Confeccionar un “nomograma de WIN”, que permita predecir la probabilidad de que existan glándulas paratiroides hiperfuncionantes adicionales, para cada categoría de WIN.

4. Verificar si la hipocalcemia postoperatoria puede predecirse utilizando una combinación de variables bioquímicas y morfológicas peroperatorias.

5. Presentar y evaluar los resultados obtenidos en la MIO.

6. Correlacionar los parámetros morfológicos glandulares con los funcionales en la MIO, analizando de qué manera influyen en la producción de “picos” y en los gradientes de descenso de la PTH.

7. Mejorar el manejo clínico de los pacientes afectos de HPTP con la ayuda y aplicación de los resultados obtenidos.

PACIENTES Y MÉTODO

4. PACIENTES Y MÉTODO

4.1. PACIENTES

4.1.1. Diseño del estudio. Criterios de inclusión y de exclusión

Estudio prospectivo de cohortes realizado con los datos de los pacientes intervenidos quirúrgicamente, entre Enero de 1996 y Diciembre de 2014 (ambos incluidos), en la Unidad de Cirugía Endocrina del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Basurto-Organización Servicios Integrados Bilbao-Basurto, por padecer de hiperparatiroidismo.

Criterio de inclusión: Se incluyeron en el trabajo todos los pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPTP), independientemente de los resultados de las pruebas de imagen.

Criterios de exclusión: Fueron excluidos los pacientes con HPT secundario o terciario, los MEN y los 3 casos de carcinoma paratiroideo tratados en este periodo de tiempo, por tener características específicas muy diferentes del resto. También se excluyeron los pacientes cuyos datos en relación con el peso de las glándulas paratiroides y las medidas bioquímicas fueron incompletos.

4.1.2. Formación de las series para el estudio

Este trabajo de investigación que realizamos consta de 3 partes bien diferenciadas:

1^a. Correlación de los parámetros bioquímicos y funcionales (MIBI) preoperatorios con los morfológicos.

2^a. Estudio de los factores inductores de la hipocalcemia postoperatoria.

3^a. Morfocinética glandular en la MIO.

Las dos primeras partes del estudio, comparten una base de datos común, que incluye la serie completa. Suman un total de 253 pacientes, de los que 205 son mujeres, con edad media de 63,13 años (desviación estándar (DE) 13,66. Rango

21-85) y 48 son varones, con edad media de 65,19 (DE 12,13. Rango 39-85).

Para la tercera parte del trabajo, que está dedicada al estudio de la Monitorización Intraoperatoria de la PTH (MIO) y la morfocinética glandular, hemos utilizado solo los datos registrados a partir del año 2005, ya que es en éste momento, cuando se añaden a la base de datos los de la muestra basal sanguínea preexerética, con el fin de poder evaluar nuestra serie tomando como referencia el Criterio de Miami. Desde el año 1999 hasta entonces, tan solo se habían registrado los datos de la muestra basal preincisional, debido a que para hacer una valoración de la Monitorización Intraoperatoria de la PTH, se utilizaba como referencia el Criterio de Viena.

Corresponden a los 189 pacientes intervenidos quirúrgicamente entre los años 2005 y 2014, siendo 152 mujeres con edad media de 63,37 años (DE 13,95. Rango 21-84) y 37 varones con edad media de 66,08 (DE 12,16. Rango 39-85) (tabla 3).

El ensayo hubo de repetirse en 8 pacientes: en 5 después de una nueva re-exploración cervical que fue llevada a cabo durante la misma intervención quirúrgica, porque en un primer momento no se había extirpado todo el tejido secretor patológico. En otros 3 enfermos, fue necesario realizar una reintervención quirúrgica, por lo que el número total de pruebas realizadas que evaluaremos en la MIO ascendió a 197.

Sin embargo, para el estudio de los parámetros relacionados con el peso y volumen de las glándulas de este segundo grupo, fueron retirados del trabajo 2 pacientes, ya que durante la intervención quirúrgica no se pudo extirpar el adenoma. Por tanto, en este caso el estudio se hará sobre un total de 187 casos.

Series para el estudio	1ª y 2ª parte del estudio (1996-2014)	3ª parte del estudio (2005-2014)
Número total de pacientes	253	189
Sexo (mujeres/hombres) 4:1	205/48	152/37
Edad (Media ± DE):		
• Mujeres	63,13 ± 13,66	63,37 ± 13,95
• Hombres	65,19 ± 12,1	66,08 ± 12,16
Calcemia (mg/dl)	11,60 ± 1,15	11,37 ± 1,00
Fosforemia (mg/dl)	2,57 ± 0,58	2,67 ± 0,56
PTH (pg/ml)	226,12 ± 187,13	202,86 ± 178,65
Índice de Wisconsin	2.720 ± 2.600	2.409 ± 2.449
Peso (mg)	1.344 ± 1.402	1.114 ± 1.244
Volumen (mm³)	1.165 ± 1.573	954 ± 1.431

Tabla 3. Características demográficas y analíticas de las variables epidemiológicas.

4.1.3. Descripción de las peculiaridades clínicas y manejo de los pacientes

4.1.3.1. Diagnóstico bioquímico

El diagnóstico bioquímico se completó mediante la determinación de las concentraciones de calcemia >10,5 mg/dl (Valor de Referencia (VR) 8,4-10,2 mg/dl), de fosforemia <2,7 mg/dl (VR 2,7-4,5 mg/dl) y de PTHi >65 pg/ml (VR 12-65 pg/ml), obtenidos utilizando el analizador de Technicon SRA 2000, y remitidos desde el laboratorio del Servicio de Análisis Clínicos.

4.1.3.2. Diagnóstico topográfico

Los estudios de localización de las glándulas paratiroides patológicas fueron realizados mediante Gammagrafía con Sestamibi y Ultrasonografía en todos los pacientes. Ocasionalmente, cuando las pruebas anteriores fueron negativas y en los adenomas ectópicos, se efectuó la TAC, que fue necesaria en 56 casos.

4.1.3.3. Protocolo y tratamiento quirúrgico

Todos los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente bajo anestesia general, por los cirujanos integrantes de la Unidad de Cirugía Endocrina, utilizando la incisión cervical tradicional de Kocher, con una longitud media aproximada de 4 cm. En aquellos pacientes en los que las 2 pruebas diagnósticas de imagen preoperatorias (MIBI y ECO), siendo coincidentes, permitieron identificar la localización del adenoma (127 casos), se pudo llevar a cabo un abordaje selectivo. Sin embargo, en las ocasiones en las que las pruebas fueron negativas, se practicó una incisión más amplia, para realizar una exploración cervical bilateral (126 casos, entre los que se incluyeron los 15 adenomas ectópicos cervicales y otros 2 mediastínicos, en los que hubo que completar el abordaje cervical con una esternotomía). En este sentido, en las situaciones en las que el equipo quirúrgico lo consideró necesario se realizó una incisión más amplia, para una mejor exposición del campo quirúrgico. En algunos casos, cuando los resultados de la Monitorización Intraoperatoria de la PTH (MIO), revelaban que seguía existiendo tejido patológico secretor en el cuello, se convirtió el abordaje selectivo de inicio en una cervicotomía exploradora bilateral, ampliando la incisión quirúrgica (6 casos), hasta conseguir localizarlo y extirparlo. Cabe destacar, que durante los primeros años del estudio, se hicieron más abordajes tradicionales, y a partir del año 2006, más abordajes selectivos.

En aquellos enfermos en los que el responsable del cuadro era un adenoma (simple o doble), se realizó la adenomectomía. A los pacientes que presentaban una enfermedad multiglandular, se les practicó la paratiroidectomía bilateral subtotal (intervención de Bloom), extirpando 3 glándulas y media. Las glándulas patológicas extirpadas, fueron estudiadas en el Servicio de Anatomía Patológica, por un patólogo especializado en patología endocrinológica. En total, se diagnosticaron 232 adenomas solitarios, 7 adenomas dobles y 12 hiperplasias. No se consiguió encontrar la glándula responsable del cuadro en 2 ocasiones.

En 69 pacientes (27% del total de la serie), se trató simultáneamente la patología tiroidea concomitante (51 hiperplasias nodulares benignas, 4 adenomas foliculares, 1 adenoma de células de Hürthle, 6 carcinomas papilares, 5 tiroiditis linfocitarias) y se actuó sobre el tiroides normal en 2 casos, uno de

ellos para extirpar un adenoma ectópico intratiroideo y en otro por exigencias técnicas. En total, se realizaron 31 lobectomías con istmectomía, 25 tiroidectomías totales, 4 tiroidectomías subtotales y 9 enucleaciones.

4.1.3.4. Control postoperatorio

En el postoperatorio inmediato, con el fin de confirmar la curación de los pacientes, se controlaron las cifras de calcemia y PTH, a las 12 y 24 horas de la intervención quirúrgica, durante los primeros 2 días. Una vez que los enfermos fueron dados de alta, se realizó un nuevo control a los 6 meses y posteriormente a intervalos anuales tras la cirugía (media de seguimiento de 27,3 meses después de la operación).

El éxito terapéutico se ha definido como la normalización de los niveles del calcio sérico (8,4-10,4 mg/dl), durante al menos 6 meses después de la paratiroidectomía. Por el contrario, se ha considerado como fracaso terapéutico (hiperparatiroidismo persistente), la existencia de una hipercalcemia >10,5 mg/dl, con niveles elevados de PTHi, dentro de los 6 meses siguientes a la operación. El hiperparatiroidismo recurrente, se define como un retorno a la situación de hipercalcemia y de los valores elevados de PTHi, a partir de los 6 meses después de una resección paratiroidea efectuada con éxito.

4.2. METODO

4.2.1. Procedimiento de recogida y procesamiento de datos.

Conflicto de intereses. Comité Ético de Investigación Clínica

Todos los datos (variables epidemiológicas) del estudio fueron recogidos de forma prospectiva, en un formulario diseñado específicamente para este trabajo durante el ingreso de cada paciente, y posteriormente introducidos en una base de datos clínica, también diseñada para este estudio, en el año 1996. Para el procesamiento de los datos y la realización del análisis estadístico de los mismos, optamos por incluirla en el formato EXCEL (Microsoft ® Excel ® 2011).

Dada la naturaleza y diseño del estudio, no hemos precisado en ningún caso revisar de nuevo las historias clínicas de los pacientes, ni hemos tenido que solicitar su cesión desde el Archivo General de Historias Clínicas. Por otra parte, se trata de un estudio numérico, con una base de datos anónima, por lo que no se ha producido ningún conflicto de intereses con la confidencialidad de los pacientes.

No obstante, de acuerdo con la normativa vigente, el estudio fue presentado para su evaluación en el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de la OSI-BILBAO-BASURTO, en la reunión celebrada el día 15 de Abril de 2015, que emitió un informe favorable para la realización de este trabajo de investigación. (Anexo I).

4.2.2. Variables clínicas registradas: definición y descripción

4.2.2.1. Primera parte del estudio

Para la primera parte del estudio (correlación de los parámetros bioquímicos y funcionales (MIBI) con los morfológicos) se recogieron las siguientes variables:

4.2.2.1.1. Variables demográficas

- *Edad*: en años. Menores y mayores de 50 años.
- *Sexo*: Hombre/Mujer.
- *Año del estudio*.

Se recogieron directamente de la historia clínica.

4.2.2.1.2. Variables derivadas de la cinética glandular

a) Analíticas (bioquímicas preoperatorias):

- *Calcio sérico* (mg/dl).
- *Fósforo* (mg/dl).
- *Concentración plasmática de PTHi* (pg/ml).
- El *WIN* calculado.
- La *ratio WIN/peso* calculada.
- La "*densidad de PTH*" calculada.

Los valores de las variables bioquímicas preoperatorias utilizadas para el estudio, se tomaron de la historia clínica del paciente y se incluyeron prospectivamente en la base de datos, confeccionada en formato EXCEL

(Microsoft). En el caso de que estuvieran recogidos varios valores, se registraron los más recientes.

El WIN (Índice de Wisconsin), se obtuvo mediante la multiplicación de los valores del calcio sérico preoperatorio con los niveles de PTH preoperatorios, y la ratio WIN/peso, dividiendo el WIN entre el peso glandular (en gramos).

La “densidad de PTH”, se calculó dividiendo la concentración plasmática de PTH entre el peso de la glándula (en gramos).

b) Funcionales (Diagnóstica):

- *Gammagrafía con MIBI*: Positiva/negativa.

La gammagrafía en doble fase, se hizo administrando una dosis de 15 mCi de Tc⁹⁹-sestamibi (MIBI) (Tecnecio⁹⁹ Hexakis Metoxi Isobutil Isonitrilo) y efectuando un barrido gammagráfico del cuello. Se realizaron 2 determinaciones planares sobre la región cervicotorácica: Una precoz, a los 20 minutos de administrar el isótopo (fase de captación), y otra tardía, 2 horas después (fase de retención). Se consideró criterio de positividad la captación y retención focal del isótopo, y de negatividad su ausencia. Se registró el resultado.

4.2.2.1.3. Variables morfológicas

- *Peso* (mg).
- *Volumen calculado* (mm³) de las glándulas extirpadas.
- *Tipos histopatológicos*: Adenoma solitario, adenoma doble y enfermedad multiglandular.

Los datos morfológicos de la glándula extirpada, se registraron inmediatamente después de su exéresis en el Servicio de Anatomía Patológica, al que se envió la pieza quirúrgica en fresco, para llevar a cabo su biopsia intraoperatoria y estudio histológico. Una vez desprovista de grasa, se realizó una medición en milímetros de los 3 ejes anatómicos: largo, ancho y alto de la glándula paratiroides extirpada, y se registraron estos valores, junto con su peso en miligramos, medido en una balanza de alta precisión calibrada regularmente (Mettler BB120, Mettler, Suiza). Estos datos se anotaron en nuestra base de datos en el transcurso de la intervención quirúrgica, en el mismo momento que fueron remitidos desde el Servicio de Anatomía Patológica.

✚ Cálculo del volumen glandular

El volumen de la glándula paratiroides patológica, se calculó mediante la fórmula para el volumen de un esferoide prolato, considerando para ello los **3 ejes** que recogimos en nuestro estudio:

$$V3 \text{ (mm}^3\text{)} = (d_1 \times d_2 \times d_3) \times \pi / 6$$

(V3= Volumen calculado utilizando los 3 ejes, d₁= dimensión eje mayor, d₂= dimensión eje menor, d₃= altura, π= 3.14159).

Algunos autores²³, han hecho un cálculo del volumen glandular cuando solo disponían de 2 mediciones (largo y ancho) de la glándula, e incluso en otros casos se ha hecho teniendo en cuenta tan solo un eje. Nosotros hemos querido comprobar con nuestra serie, las posibles diferencias o desviaciones que se producen en comparación con estas fórmulas, con relación al valor obtenido considerando la glándula como una estructura tridimensional, al entender que pueden condicionar los resultados de sus estudios.

Para el cálculo del volumen con **2 ejes** utilizaremos la fórmula:

$$V2 \text{ (mm}^3\text{)} = (4/3 \times \pi \times ab^2)$$

En la que **a** y **b** son la mitad de cada uno de los ejes glandulares medidos (semiejes).

Para el cálculo del volumen cuando solo se utiliza **un eje** la fórmula empleada es:

$$V1 \text{ (mm}^3\text{)} = 4/3 \times \pi \times r^3$$

En la que **r** es el radio del eje único utilizado.

✚ Desviaciones del valor del volumen V1 (calculado con un eje) y V2 (calculado con dos ejes) sobre el valor de V3 (tridimensional)

Las desviaciones sobre el valor tridimensional (**V3**), producidas en el resultado de los volúmenes obtenidos cuando se utilizan uno (**V1**) o dos ejes (**V2**) y referidas en %, las calcularemos, en los dos casos, mediante la fórmula:

$$D = \frac{V2 \text{ (o } V1) - V3 \times 100}{V3}$$

(D= Desviaciones de los valores de V1 y V2 respecto a V3; V3= Volumen calculado utilizando los 3 ejes; V2= Volumen calculado utilizando 2 ejes; V1= Volumen calculado utilizando un solo eje).

Los tipos histopatológicos glandulares fueron registrados al llegar el informe de la biopsia de la glándula extirpada.

4.2.2.2. Segunda parte del estudio

En la segunda parte del trabajo, dedicada al estudio de los factores inductores de la hipocalcemia postoperatoria, se utilizaron las mismas variables epidemiológicas que en la primera, si bien entre las derivadas de la función glandular, se incluyeron como pilar de referencia, las cifras de la calcemia postoperatoria y la eventual presencia de síntomas de hipocalcemia. Se excluyeron las de la “densidad de la PTH”, los resultados de la gammagrafía (MIBI) y los tipos anatomopatológicos.

4.2.2.2.1. Variables derivadas de la cinética glandular

a) Analítica postoperatoria:

- *Calcemia postoperatoria.*

b) Analíticas preoperatorias:

- *Calcio sérico (mg/dl).*
- *Fósforo (mg/dl).*
- *Concentración plasmática de PTHi (pg/ml).*
- El *WIN* calculado.
- La *ratio WIN/peso* calculada.

4.2.2.2.2. Variables morfológicas

- *Peso (mg y gr).*
- *Volumen calculado (mm³), de las glándulas extirpadas.*

En el postoperatorio se controlaron la calcemia y las cifras de PTH a las 12 y 24 horas de la intervención quirúrgica, durante los 2 primeros días. De cara al alta, con el fin de detectar y en tal caso tratar, la hipocalcemia postoperatoria, se informó a los pacientes de cuales son los síntomas de hipocalcemia, para que, en el caso de su aparición ulterior, acudiesen al Servicio de Urgencias.

La hipocalcemia bioquímica postoperatoria, se definió por la obtención de 2 o más determinaciones de calcio con nivel sérico inferior a 8,00 mg/dl, antes del alta.

La presencia de síntomas o signos, como ansiedad y parestesias periorales o digitales (con signos de Chvostek o Trousseau negativos), presentes en 11 pacientes con calcemia <7 mg/ml, obligaron a efectuar una calciterapia con calcio oral (1 gramo cada 8 horas) y “rocaltrol” (1-25-dihidroxicolecalciferol) 50 µg/24 horas. Esta misma pauta, según nuestro protocolo, también se aplicó en el resto de pacientes del grupo hipocalcémico que tenían un calcio <7,5 mg/ml.

Los datos de los pacientes que presentaron síntomas, se extrajeron de las hojas de evolución clínica, se registraron debidamente en el momento de su aparición y se definieron como hipocalcemia sintomática.

4.2.2.3. Tercera parte del estudio

En la tercera parte del trabajo, dedicada al estudio de la morfocinética en la Monitorización Intraoperatoria de la PTH, se recogieron para el estudio las siguientes variables:

4.2.2.3.1. Variables morfológicas

- *Peso* (mg y gr).
- *Volumen* calculado (mm³), de las glándulas extirpadas.

4.2.2.3.2. Variables derivadas de la cinética glandular utilizados para la MIO

- PTH basal preincisional o “estándar”.
- PTH basal preexerética.
- PTH postescisional a los 10 minutos de la exéresis quirúrgica.
- PTH postescisional a los 25 minutos de la exéresis quirúrgica.

- Gradientes de caída de la PTH calculados, a los 10 y 25 minutos de la exéresis quirúrgica.
- Picos y valles de PTH.

Descripción de estas variables.

Para realizar el estudio de la Monitorización Intraoperatoria de la PTH, se tomaron peroperatoriamente 2 muestras basales de sangre en la vena medianobasílica del antebrazo (vena “periférica”), de 4 mililitros en total, recogidos en un tubo de EDTA, con el fin de determinar la concentración plasmática de PTHi: Una antes de iniciarse la anestesia y la incisión quirúrgica, que definimos como basal “estándar” o “preincisional”, y otra, ajustada al Criterio de Miami, en el momento de la identificación del adenoma durante el acto quirúrgico, que definimos como basal “preexerética”.

Los efectos de la paratiroidectomía, se analizaron con otras 2 nuevas muestras sanguíneas postescisionales, extraídas a los 10 y 25 minutos de extirpar la lesión (PTH postescisional de los 10 y 25 minutos), para comparar sus valores con los de las muestras basales y ver si se produjeron en ellas un gradiente de caída $\geq 50\%$.

Los gradientes de caída de la PTH, son los porcentajes de descenso de la PTH postescisional a los 10 y a los 25 minutos, con relación al valor de las muestras basales, y se calcularon utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{Gradiente de caída de la PTH} = \left[\frac{\text{PTH postescisional} \times 100}{\text{PTH basal}} \right] - 100 \times (-1)$$

El valor de los “picos” de PTH, se calculó restando al valor de las muestras basales preexeréticas, el valor de la preincisional (o estándar).

Las concentraciones plasmáticas de PTHi, se evaluaron y registraron, en todos los casos, en el Servicio de Bioquímica Clínica de nuestro hospital, mediante técnicas de ensayo secuencial inmunométrico quimioluminiscente, en fase sólida, en el Inmulite 2000 (Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, California), que utiliza anticuerpos monoclonales murinos anti-PTH 44-84 y anticuerpos policlonales de cabra anti-PTH 1-34 purificados por afinidad.

4.2.3. Análisis comparativo entre las variables del estudio

Para los posteriores cálculos de comparación de las variables funcionales con las morfológicas y viceversa, utilizaremos como base diversos procedimientos complementarios.

4.2.3.1. Primera parte del estudio: Análisis comparativo de los parámetros bioquímicos y funcionales preoperatorios con los morfológicos

4.2.3.1.1. Separación de la serie en función de la edad, del sexo y del periodo de estudio de los pacientes

Con el fin de evaluar las posibles diferencias que pudieran producirse en las variables utilizadas en el estudio en función del sexo o la edad de los pacientes, estos fueron separados en 2 grupos:

- Edad: Menores y mayores de 50 años.
- Sexo: Hombres y mujeres.

También la serie fue dividida en 2 grupos temporales, con el fin de evaluar si en el transcurso del tiempo, se han modificado en nuestro medio las características morfocinéticas de las glándulas productoras del HPT:

- Grupo 1º: Años 1996-2005.
- Grupo 2º: Años 2006-2014.

4.2.3.1.2. Fraccionamiento de las variables epidemiológicas en subgrupos, en función de sus respectivos valores

- Calcemia.

Se formaron 4 grupos según el valor de la calcemia. Grupo 1º: con los valores situados entre 10,5 y 10,9 mg/dl (<11 mg/dl); Grupo 2º: 11,00-11,5; Grupo 3º: 11,5-12 mg/dl; y Grupo 4º: ≥ 12 mg/dl.

- Fosforemia.

Se formaron 4 grupos según el valor de la fosforemia. Grupo 1º: con valores que se sitúan entre 4,5 y 3,9 mg/dl; Grupo 2º: 3,9-3,3 mg/dl; Grupo 3º: 3,3-2,7 mg/dl; y Grupo 4º: con valores $\leq 2,7$ mg/dl.

- PTH.

Se formaron 4 grupos según la concentración plasmática de la PTH. Grupo 1º: entre 65 y 130 pg/ml (hasta 2 veces el valor más alto del rango de normalidad); Grupo 2º: entre 130 y 190 pg/ml (más de 2 veces el valor más alto del rango de normalidad); Grupo 3º: entre 190 y 260 pg/ml (más de 3 veces); Grupo 4º: ≥ 260 pg/ml (más de 4 veces el valor más alto del rango normal).

- Índice de Wisconsin (WIN)³¹.

Se obtuvo mediante la multiplicación de los valores del calcio sérico preoperatorio por los niveles de PTH preoperatorios. Según el resultado, los pacientes fueron divididos en 3 categorías de Índice de Wisconsin (WIN): baja (<1500), media (1.500-2.300) y alta (≥ 2.300).

Según sus creadores de la Universidad de Wisconsin (Mazeh y cols)³¹, al relacionar este parámetro con el peso de la glándula extirpada, se obtiene lo que definen como nomograma del Índice de Wisconsin. En teoría, esta herramienta permitiría discernir si el HPT es producido por un adenoma solitario, o se debe a una enfermedad multiglandular.

Para la aplicación del WIN con esta finalidad, los pacientes fueron separados en 2 grupos en base a los resultados quirúrgicos: Pacientes con un adenoma solitario (n=232), frente a pacientes con enfermedad multiglandular (n=19). El peso de la glándula se recogió y documentó como hemos señalado, en cada paciente.

- Resultados del diagnóstico topográfico (Gammagrafía con MIBI).

Se hicieron 2 grupos en función del resultado de la prueba:

- ✓ Grupo 1º: Gammagrafía positiva (n=200).
- ✓ Grupo 2º: Gammagrafía negativa (n=52).

- Separación de la serie en función del peso de la glándula extirpada²².

Para los cálculos relacionados con el peso glandular, los pacientes se separaron en 3 grupos: en el Grupo 1º, los pesos <1 gr (n=141); en el Grupo 2º, los que pesaban de 1-2 gr (n=55); y en el Grupo 3º los que pesaban ≥ 2 gr (n=57).

A su vez, para la correlación pormenorizada del peso con la positividad de la gammagrafía con MIBI, el Grupo 1º fue subdividido en otros subgrupos menores: a) Peso <100 mg (n=7); b) 100-200 mg (n=8); c) 200-600 mg (n=75); d) 600-1000 mg (n=52).

Además, el Grupo 3º se subdividió en: a) peso de 2.000-3.000 mg; b) 3.000-4.000 mg; c) peso >4.000 mg.

Para el estudio de la “densidad de PTH”, también se crearon otros 2 subgrupos en el Grupo 1º: los que pesaban <500 mg y los que pesaban entre 500-1.000 mg.

- Separación de la serie en función del volumen de la glándula extirpada.

Los pacientes se separaron en 3 grupos en función del volumen glandular: En el Grupo 1º, los que tenían <700 mm³ (n=139); en el Grupo 2º, los que medían de 700-1600 mm³ (n=56); y en el Grupo 3º, los que medían ≥1.600 mm³ (n=58). También en este caso, para el estudio en la enfermedad multiglandular, tomamos como referencia el volumen de la glándula mayor.

- Separación de la serie en función de la histopatología de las glándulas extirpadas.

Los pacientes se separaron en 3 grupos en función de la histopatología: Grupo 1º, los que tenían un adenoma solitario (n=234); Grupo 2º, los que tenían un doble adenoma (n=7); Grupo 3º los que tenían hiperplasia glandular (n=12).

4.2.3.1.3. Estudio comparativo de los parámetros bioquímicos y funcionales (MIBI), con los morfológicos y viceversa.

Una vez fraccionadas cada una de las variables epidemiológicas en subgrupos, las correspondientes a los parámetros funcionales: calcio sérico preoperatorio total, fósforo, las concentraciones plasmáticas de la PTHi, el Índice Wisconsin y los resultados de la gammagrafía con MIBI, se relacionaron con los parámetros morfológicos (peso y volumen) de las glándulas paratiroides extirpadas, correspondientes a cada subgrupo. También se analizaron entre sí los valores de los pesos y volúmenes calculados de las glándulas extirpadas.

Posteriormente, tras la cirugía exerética y en orden inverso a lo realizado, se compararon de nuevo los parámetros morfológicos (peso y volumen), con los parámetros bioquímicos y el resultado de la gammagrafía (MIBI).

En este sentido, al hacer el cálculo del cociente entre la cifra de PTH sérica y el peso del adenoma, se obtuvo la proporción de PTH intacta por gramo de adenoma extirpado, definida como **densidad de PTH**, cuyo valor ha sido considerado como una estimación de la función del adenoma por Nasiri¹⁹, Williams¹⁶ y Hamidi²⁸.

Por último, se analizó la relación de los parámetros bioquímicos y morfológicos con la histopatología de las glándulas extirpadas.

4.2.3.1.4. Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se utilizaron la media, desviación estándar (DE), mediana, mínimo y máximo para las variables cuantitativas, y frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. Para la comparación de las variables cuantitativas según variables cualitativas dicotómicas (ej. sexo), se utilizaron la prueba t-test de comparación de medias o el test no paramétrico de Wilcoxon, en caso de no cumplirse el requisito de normalidad. Para la comparación de las variables cuantitativas según variables cualitativas politómicas (ej. calcemia <11 vs calcemia ≥11, calcemia <11,5 vs calcemia ≥11,5, calcemia <12 vs calcemia ≥12), se utilizó el Análisis de la Varianza o el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, en caso de no cumplirse el requisito de normalidad. Para la comparación de variables cualitativas se empleó la prueba Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher.

Finalmente, se analizó la influencia de diferentes parámetros preoperatorios sobre el peso y el volumen, mediante el modelo lineal general. En primer lugar, se realizaron los análisis univariantes, para estudiar la influencia de cada uno de los parámetros preoperatorios (variables independientes), sobre el peso o el volumen (variables dependientes) individualmente. Una vez identificadas las variables que individualmente resultaron estar significativamente asociadas al peso o el volumen, se realizaron los análisis multivariantes para ver la influencia conjunta de los parámetros preoperatorios. Los datos se presentan mediante los parámetros beta del modelo junto con los intervalos de confianza del 95%, y la capacidad explicativa del modelo multivariante se evaluará mediante el coeficiente

de determinación (R^2). Debido a la distribución asimétrica de las variables peso y volumen, se realizó la transformación logarítmica de ambas variables. Por lo tanto, para la interpretación de los resultados se consideró la exponencial de los parámetros beta.

En todos los análisis se consideró un resultado estadísticamente significativo para $p < 0,05$. Los análisis se realizaron mediante el programa SAS for Windows Statistical Software, versión 9.2 (SAS Institute, Inc., Carey, NC).

4.2.3.2. Segunda parte del estudio: Estudio de los factores inductores de la hipocalcemia postoperatoria

Con el fin de poder predecir cuales eran los pacientes con un mayor riesgo de desarrollar una hipocalcemia durante el postoperatorio, se realizó un análisis determinando si el calcio y fósforo séricos preoperatorios, la concentración plasmática de la PTH, el WIN, la ratio WIN/peso, o el peso y volumen del adenoma, eran factores predictivos de aparición de la hipocalcemia postoperatoria, tras la extirpación de un adenoma de paratiroides.

Una vez descartados el “Síndrome del hueso hambriento” y la insuficiencia renal crónica avanzada, que no aparecieron en ningún caso de nuestra serie, para correlacionar la producción de la hipocalcemia postoperatoria con las variables descritas, utilizamos 4 tipos de análisis:

4.2.3.2.1. Primer análisis: Correlación de la hipocalcemia postoperatoria con todas las variables del estudio

Hemos correlacionado la producción de hipocalcemia postoperatoria, con las variables epidemiológicas analizadas (PTH, Ca, P, WIN, peso y volumen glandular), utilizando los subgrupos en los que fueron fraccionadas (tal y como se señala en el apartado 4.2.3.1), comprobando y comparando, el número y porcentaje de casos de hipocalcemia que se produjeron en dichos grupos.

- PTH.

Se formaron 4 grupos, según la concentración plasmática de la PTH: Grupo 1º: entre 65 y 130 pg/ml (hasta 2 veces el valor más alto del rango de normalidad). Grupo 2º: entre 130 y 190 pg/ml (más de 2 veces el valor más alto del rango de normalidad). Grupo 3º: entre 190 y 260 pg/ml (más de 3 veces). Grupo 4º: ≥ 260 pg/ml (más de 4 veces el valor más alto del rango normal).

- Calcemia.

Se formaron 4 grupos según el valor de la calcemia: Grupo 1º: con los valores situados entre 10,5 y 10,9 mg/dl (<11 mg/dl); Grupo 2º: 11-11,5; Grupo 3º: 11,5-12 mg/dl; y Grupo 4º: ≥ 12 mg/dl.

- Fosforemia.

Se formaron 4 grupos según el valor de la fosforemia. Grupo 1º: con valores que se sitúan entre 4,5 y 3,9 mg/dl; Grupo 2º: 3,9-3,3 mg/dl; Grupo 3º: 3,3-2,7 mg/dl; y Grupo 4º: $\leq 2,7$ mg/dl.

- Índice de Wisconsin (WIN).

Se obtuvo mediante la multiplicación de los valores del calcio sérico preoperatorio, por los niveles de PTH preoperatorios. Según el resultado, los pacientes fueron divididos en 3 categorías de Índice de Wisconsin (WIN): Baja (<1500), (n=77); Media (1.500-2.300), (n=75); Alta (≥ 2.300), (n=101).

- Separación de la serie en función del peso de la glándula extirpada²².

Los pacientes se separaron en 3 grupos en función del peso glandular: Grupo 1º: <1 gr, (n=141); Grupo 2º: 1-2 gr, (n=55); Grupo 3º: ≥ 2 gr, (n=57).

- Separación de la serie en función del volumen de la glándula extirpada.

Los pacientes se separaron en 3 grupos en función del volumen glandular: en el Grupo 1º: los que tenían menos de 700 mm³ (n=139); en el Grupo 2º: los que medían de 700 a 1600 mm³ (n=56); y en el Grupo 3º: los que medían más de 1.600 mm³ (n=58).

En cada uno de los subgrupos de las variables fraccionadas, se registró el número de casos de hipocalcemia <8 mg/dl que se produjeron. A continuación, se relacionaron con el número total del subgrupo, se calcularon los porcentajes y se compararon entre sí. Los resultados se mostrarán en la tabla 24.

4.2.3.2.2. Segundo análisis. Grupo normocalcémico vs grupo hipocalcémico

Los 253 pacientes fueron separados en función de los resultados de la calcemia postoperatoria, en 2 grupos tal y como describe Strickland⁵³:

- Grupo 1º: Pacientes hipocalcémicos, con calcemia <8 mg/dl, formado por 61 casos (24,11%).
- Grupo 2º: Pacientes normocalcémicos, con calcemia ≥ 8 mg/dl, que incluye 192 casos (75,88%).

Estos 2 grupos se compararon entre sí, y a su vez fueron correlacionados con los valores de las variables epidemiológicas descritas (PTH, calcemia, fosforemia, WIN, peso y volumen).

4.2.3.2.3. Tercer análisis: Descenso de la calcemia

Para realizar esta comprobación, es necesario describir en primer lugar el concepto de "**descenso de la calcemia**" descrito por Nasiri¹⁹, que consiste en la diferencia entre los niveles de calcemia sérica preoperatoria y postoperatoria. Según los resultados obtenidos, separamos los 253 pacientes en 4 grupos, en función del nivel de este descenso:

- Grupo 1º: Descenso de la calcemia postoperatoria ≤ 2 mg/dl (n=52).
- Grupo 2º: Descenso de la calcemia postoperatoria entre 2 y 3 mg/dl (n=87).
- Grupo 3º: Descenso de la calcemia postoperatoria entre 3 y 4 mg/dl (n=59).
- Grupo 4º: Descenso de la calcemia postoperatoria ≥ 4 mg/dl (n=55).

En estos 4 grupos igualmente, fueron comparados y analizados los valores de los niveles preoperatorios de calcio, fósforo y de PTH séricos, del WIN, y del peso y volumen del adenoma.

4.2.3.2.5. Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se utilizaron la media, desviación estándar (DE), mediana, mínimo y máximo para las variables cuantitativas, y frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas.

Para la comparación de las variables cuantitativas entre pacientes con hipocalcemia o normocalcemia, se utilizaron la prueba t-test de comparación de medias o el test no paramétrico de Wilcoxon, en caso de no cumplirse el requisito de normalidad. Para la comparación de las variables cualitativas entre estos dos grupos de pacientes se ha utilizado la prueba Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher.

Por otro lado, para la comparación de los diferentes parámetros entre grupos definidos según el nivel de descenso de la calcemia postoperatoria, se utilizó el Análisis de la Varianza o el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, en caso de no cumplirse el requisito de normalidad. También se comparó el resultado del MIBI

entre estos grupos de pacientes mediante la prueba Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher

Finalmente, se analizó la influencia de diferentes parámetros preoperatorios sobre la presencia de hipocalcemia, mediante el modelo de regresión logística. En primer lugar, se realizaron los análisis univariantes para estudiar la influencia de cada uno de los parámetros preoperatorios (variables independientes), sobre la presencia de hipocalcemia (variable dependiente) individualmente. Una vez identificadas las variables que individualmente resultaron estar significativamente asociadas a la presencia de hipocalcemia, se realizó el análisis multivariante para ver la influencia conjunta de los parámetros preoperatorios. Los datos se presentan mediante el odds ratio junto con los intervalos de confianza del 95%.

En todos los análisis se consideró un resultado estadísticamente significativo para $p < 0,05$. Los análisis se realizaron mediante el programa SAS for Windows statistical software, versión 9.2 (SAS Institute, Inc., Carey, NC).

4.2.3.3. Tercera parte del estudio. Estudio de la Monitorización Intraoperatoria de la PTH y la Morfocinética glandular

4.2.3.3.1. Resultados de la prueba

Muestras basales. “Picos” y “valles” preexeréticos

Como hemos mencionado previamente en el apartado 4.2.2.3.2, para realizar el estudio de la Monitorización Intraoperatoria de la PTH, se tomaron preoperatoriamente 2 muestras basales de sangre total, con el fin de determinar la concentración plasmática de PTHi: Una antes de iniciarse la anestesia, que definimos como basal “estándar” o “preincisional”, y otra, al identificar el adenoma en el acto quirúrgico, que definimos como basal “preexerética”. Estas 2 muestras basales plasmáticas, se compararon inicialmente entre sí, constatando la diferencia existente entre ambos valores.

En el momento de la obtención de la muestra preexerética, se pueden producir lo que se conoce como “picos” de elevación de las cifras de PTH⁶³, o bien disminuciones en el valor de la misma, denominadas “valles”, debido a la manipulación intraoperatoria accidental del adenoma. Estas variaciones en las cifras de PTH, justifican la existencia de diferencias entre las 2 muestras basales, y

estos cambios a su vez, pueden artefactar el resultado de la prueba. Todo ello, también será objeto de estudio de este trabajo y valoraremos de qué modo pueden afectar estas variaciones al resultado de la prueba, relacionándolas con la morfología de la glándula extirpada. Dependiendo de cuál sea la intensidad de la elevación de estos “picos”, o de los descensos “valles”, de la PTH basal preexerética, con relación al nivel basal de la PTH anterior al momento de efectuar la incisión en la piel (muestra basal preincisional), los pacientes fueron divididos en 4 grupos:

- Grupo 1º: Aquellos enfermos que presentaron un amplio aumento de la PTH (>150 pg/ml con relación al valor de la muestra basal “estándar”), n=30.
- Grupo 2º: Cuando se produjo un moderado aumento de la PTH (>50 y <150 pg/ml), n=30.
- Grupo 3º: Pacientes en los que casi no hubo variaciones en la cifra de PTH (± 50 pg/ml), n=80.
- Grupo 4º: Aquellos casos en los que se produjo un descenso >50 pg/ml de la PTH, con relación al valor de la muestra basal “estándar”, n=57.

Resultados de la prueba según el Criterio de Interpretación utilizado

En el transcurso de la intervención quirúrgica, se identificaron y extirparon las glándulas patológicas responsables del cuadro de HPT. A continuación, se procedió a la extracción de las muestras sanguíneas postescisionales en los tiempos correspondientes, según se ha descrito en nuestro protocolo de actuación (ver apartado 4.2.3.3.1). Cuando durante la cirugía no se consiguió extirpar todo el tejido patológico secretor, el caso fue considerado como un verdadero negativo, y se utilizó después como punto de referencia para evaluar el resultado de la prueba, comparando de este modo el porcentaje de acierto, según los diferentes Criterios de Interpretación.

Con el fin de confirmar la curación de los pacientes, durante el postoperatorio se controlaron las cifras de calcemia y de PTH a las 12 y 24 horas de la intervención quirúrgica, así como en el momento del alta, y finalmente, 6 meses o más después de la cirugía.

En la evaluación de los resultados de la prueba aplicaremos los Criterios de Miami y de Viena, por ser los más utilizados, haciendo énfasis en los

posibles factores que influyen en sus diferencias y mostrando los resultados obtenidos, según el porcentaje de VP, VN, FP y FN:

1. El Criterio de “Miami”: Acepta como criterio de eficacia diagnóstica y terapéutica, el descenso de la concentración plasmática de la PTH en la muestra postescisional de los 10 minutos, $\geq 50\%$ desde el nivel basal más alto (preincisional o preexcisional; gradiente de caída $\geq 50\%$).

2. El Criterio de “Viena” original, admite un gradiente de caída de la PTH $\geq 50\%$ desde el nivel “basal” sanguíneo preincisional (que nosotros definimos como “estándar”), 10 minutos después de la escisión del tejido patológico. En nuestro caso, utilizamos el “Criterio de Viena modificado”, evaluando también los gradientes de caída con la muestra sanguínea obtenida a los 25 minutos de la exéresis.

Con el fin de poder extrapolar nuestros resultados y compararlos con otros estudios de referencia (Carneiro¹¹⁶, Riss⁶³), para su cálculo, hemos utilizado las mismas definiciones publicadas previamente en ellos.

- **Verdadero positivo (VP).** Se definió como la predicción correcta de la curación del paciente (normocalcemia permanente). Gradiente de descenso $\geq 50\%$, con extirpación completa del tejido patológico secretor (paciente curado).
- **Verdadero negativo (VN).** Fue la predicción correcta de la no curación del paciente (hipercalcemia persistente), por escisión incompleta del tejido patológico o fallo durante la cirugía. Gradiente de descenso $\leq 50\%$, con extirpación parcial o incompleta del tejido patológico secretor (paciente no curado).
- **Falsos positivos (FP).** Se producen por la predicción incorrecta de la resección incompleta (lo que se traduce en una hipercalcemia persistente). Gradiente de descenso $\geq 50\%$, con extirpación parcial o incompleta del tejido patológico secretor (paciente no curado).
- **Falsos negativos (FN).** Consisten en la predicción incorrecta de la escisión completa (normocalcemia postoperatoria). Gradiente de descenso $\leq 50\%$, con extirpación completa del tejido patológico secretor (paciente curado).

Una caída hormonal postescisional retardada hasta los 20-25 minutos, en lugar de los 10 minutos, con una posterior normocalcemia postoperatoria, que en algunos trabajos se ha considerado como un resultado FN¹¹⁶, se definió en nuestro trabajo como verdadero positivo (VP).

Síntesis de resultados de la prueba

En este apartado (tabla 31), presentamos los resultados anteriormente descritos.

✚ Aciertos y errores de la prueba

Se detallarán debidamente.

✚ Valores de la prueba

Una vez obtenidos los resultados, calcularemos la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud de la prueba, mediante las ecuaciones siguientes (tablas 37 a 39):

- **Sensibilidad** = $VP / (VP + FN)$.
- **Especificidad** = $VN / (VN + FP)$.
- **Valor Predictivo Positivo** = $VP / (VP + FP)$.
- **Valor Predictivo Negativo** = $VN / (FN + VN)$.
- **Precisión (exactitud)** = $(VP + VN) / (VP + VN + FP + FN)$.

Morfocinética glandular

✚ Influencia de la edad en la morfocinética glandular

Con el fin de evaluar la posible influencia de la edad en la morfocinética glandular los pacientes fueron separados en 2 grupos: menores y mayores de 50 años.

✚ Análisis comparativo de los parámetros morfológicos con la cinética de la degradación de la PTH

Para estudiar esta relación morfocinética, los datos morfológicos de las glándulas extirpadas (peso y volumen), primero se fraccionaron en subgrupos y después se correlacionaron con los valores de las muestras de la PTH plasmática, obtenidas per e intraoperatoriamente, y con los gradientes de descenso de la PTH

(cinética de su caída), producidos tras la exéresis quirúrgica del tejido glandular patológico.

✓ **Fraccionamiento de la serie en función del peso de la glándula extirpada²²**

En función del peso glandular, los pacientes se separaron en 3 grupos:

- Grupo 1º: los pesos menores <1 gr (n=118).
- Grupo 2º: los que pesaban de 1 a 2 gr (n=39).
- Grupo 3º: los que pesaban >2 gr (n=30).

✓ **Fraccionamiento de la serie en función del volumen de la glándula extirpada²²**

En función del volumen de la glándula extirpada, los pacientes se separaron también en 3 grupos:

- Grupo 1º: los que tenían <700 mm³ (n=122).
- Grupo 2º: los que medían de 700-1600 mm³(n=33).
- Grupo 3º: los que medían >1.600 mm³(n=32).

También en este caso y para el estudio en la enfermedad multiglandular, tomamos como referencia el volumen de la glándula mayor.

✓ **Correlación de las variables morfológicas con las funcionales**

Una vez constituidos los subgrupos de peso y volumen glandular, se obtuvieron y compararon en cada uno de ellos, para analizar las posibles diferencias, los valores correspondientes a las variables que se utilizan en la MIO:

- La PTH basal “estándar”.
- La PTH basal “preexerética”.
- La PTH postescisional a los 10 minutos.
- Gradiente de caída ≥50% a los 10 minutos sobre la muestra basal “estándar”.
- Gradiente de caída ≥50% a los 10 minutos sobre la muestra basal “preexerética”.
- PTH postescisional a los 25 minutos.

- Gradiente de caída $\geq 50\%$ a los 25 minutos sobre la muestra basal “estándar”.
- Gradiente de caída $\geq 50\%$ a los 25 minutos sobre la muestra basal “preexerética”.
- El valor de los “picos” de excreción en cada uno de ellos.

Para estudiar esta relación morfocinética, los datos morfológicos de las glándulas extirpadas, se fraccionaron y correlacionaron con los valores de las muestras de la PTH plasmática, obtenidas per e intraoperatoriamente, y con los gradientes de descenso de la PTH (cinética de su caída), producidos tras la exéresis quirúrgica del tejido glandular patológico.

Relación de los “picos” y “valles” preexeréticos con la morfocinética glandular

En este apartado se relaciona la aparición de los “picos” y “valles” preexeréticos con los aspectos morfológicos y funcionales.

4.2.4. Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se utilizaron la media, desviación estándar (DE), mediana, mínimo y máximo para las variables cuantitativas, y frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas.

Los valores de la prueba se calcularon utilizando las fórmulas expuestas en el apartado 4.2.3.3.3, para obtener la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y precisión o exactitud.

Para la comparación de las variables cuantitativas entre grupos de pacientes definidos según “picos”, o según el peso o el volumen, se utilizó el Análisis de la Varianza o el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, en caso de no cumplirse el requisito de normalidad. Y para la comparación de las cualitativas se utilizó la prueba Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher.

En todos los análisis se consideró un resultado estadísticamente significativo para $p < 0,05$. Los análisis se realizaron mediante el programa SAS for Windows statistical software, versión 9.2 (SAS Institute, Inc., Carey, NC).

RESULTADOS

5. RESULTADOS

Con el fin de exponer de forma ordenada los resultados obtenidos, vamos a utilizar la misma metodología con la que hemos descrito los apartados previos:

1. Correlación de los parámetros preoperatorios bioquímicos y de los resultados gammagráficos (funcionales) con los morfológicos.
2. Correlación de la hipocalcemia postoperatoria con los parámetros bioquímicos preoperatorios y morfológicos glandulares.
3. Estudio de la Monitorización Intraoperatoria de la PTH y su relación con la morfocinética glandular.

5.1. Correlación de los parámetros bioquímicos y funcionales preoperatorios con los morfológicos

5.1.1. Relación de la morfocinética glandular con la edad, el sexo y el periodo del estudio

Edad

Al estudiar la variable edad, se observó que las glándulas en los pacientes menores de 50 años fueron de mayor peso ($p=0,01$) y volumen ($p=0,05$), que en los mayores de 50 años (tabla 4 y figura 20).

Edad n = 253	< 50 años. Media \pm DE	\geq 50 años. Media \pm DE	p valor
Nº pacientes	44	209	
Edad	41,43 \pm 7,24	68,17 \pm 9,02	
Rango	21 – 49	50 – 85	
Calcemia preoperatoria (mg/dl)	11,74 \pm 1,34	11,57 \pm 1,11	0,69
Fosforemia preoperatoria (mg/dl)	2,66 \pm 0,76	2,55 \pm 0,54	0,99
PTH (pg/ml)	261,41 \pm 249,03	218,69 \pm 171,13	0,45
Índice de Wisconsin	3,224 \pm 3,741	2,614 \pm 2,287	0,67
Peso (mg)	1,805 \pm 1,695	1,247 \pm 1,316	0,01
Volumen (mm ³)	1,674 \pm 1,997	1,058 \pm 1,451	0,05
Calcemia postoperatoria (mg/dl)	8,37 \pm 0,88	8,54 \pm 0,85	0,14

Tabla 4. Comparación de parámetros según la edad.

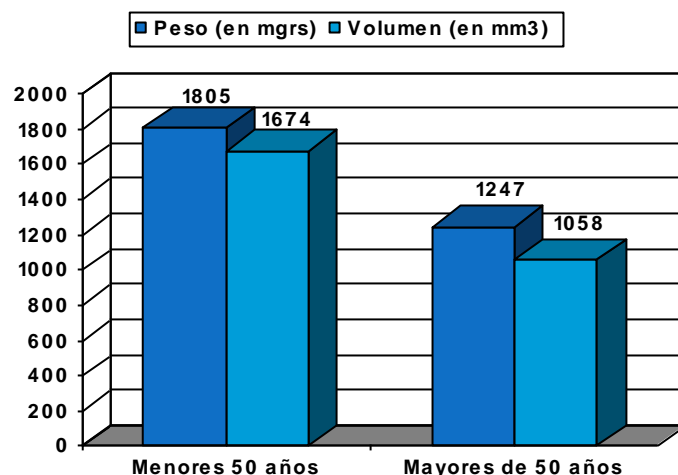


Figura 20. Relación entre la edad y el tamaño glandular.

Sexo

Con relación al sexo, solo el valor de la calcemia postoperatoria ($p=0,002$) fue significativamente más bajo en las mujeres. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables (tabla 5).

Sexo n = 253	Varones Media \pm DE	Mujeres. Media \pm DE	p valor
Nº pacientes	48	205	
Edad	65,19 \pm 12,13	63,13 \pm 13,66	0,45
Rango	39 - 85	21 - 85	
Calcemia preoperatoria (mg/dl)	11,76 \pm 1,23	11,56 \pm 1,12	0,15
Fosforemia preoperatoria (mg/dl)	2,46 \pm 0,65	2,59 \pm 0,56	0,06
PTH (pg/ml)	198,35 \pm 103,55	232,62 \pm 201,40	0,65
Índice de Wisconsin	2.372 \pm 1.322	2.802 \pm 2.813	0,95
Peso (mg)	1.503 \pm 1.386	1.306 \pm 1.406	0,13
Volumen (mm ³)	1.237 \pm 1.569	1.148 \pm 1.577	0,25
Calcemia postoperatoria (mg/dl)	8,86 \pm 0,84	8,43 \pm 0,84	0,002

Tabla 5. Comparación de parámetros según el sexo.

Evolución de las variables epidemiológicas a lo largo de los años del estudio

La separación de la serie en estos 2 periodos temporales, permite evidenciar que en los primeros 9 años del estudio, las glándulas tenían un peso y volumen significativamente más alto que las de los 10 últimos ($p < 0,0001$). También fueron mayores los valores de la PTH ($276,34 \pm 188,05$ vs $203,73 \pm 182,84$ pg/ml) ($p < 0,0001$), calcemia ($12,15 \pm 1,25$ vs $11,35 \pm 1,01$ mg/dl) ($p < 0,0001$) y WIN (3.471 ± 2.691 vs 2.386 ± 2.494) ($p < 0,0001$). En cambio, fueron menores los de la fosforemia ($p < 0,0001$). Del mismo modo, aunque sin significación estadística, el porcentaje de positividad de la gammagrafía con MIBI y de la ecografía cervical también fue mayor en el periodo 1996-2005 (85% y 57% respectivamente), que en el de 2006-2014 (77% y 51%) (tabla 6 y figura 21). Estos resultados nos indican que las glándulas intervenidas durante el primer periodo del estudio, fueron de mayor tamaño y funcionalmente más activas que las obtenidas en los últimos años, o lo que es lo mismo, que en la actualidad el diagnóstico del HPT se realiza de manera más precoz.

Años del estudio n = 253	1996 - 2005 Media \pm DE	2006 - 2014 Media \pm DE	p valor
Nº pacientes	78	175	
Edad Rango	62,93 \pm 12,56 33-85	63,78 \pm 13,76 21-85	0,38
Sexo Hombres Mujeres	12 (15,38%) 66 (84,62%)	36 (20,57%) 139 (79,43%)	0,33
Calcemia preoperatoria (mg/dl)	12,15 \pm 1,25	11,35 \pm 1,01	<0,0001
Fosforemia preoperatoria (mg/dl)	2,33 \pm 0,55	2,66 \pm 0,56	<0,0001
PTH (pg/ml)	276,34 \pm 188,05	203,731 \pm 182,84	<0,0001
Índice de Wisconsin	3.471 \pm 2.691	2.386 \pm 2.494	<0,0001
Peso (mg)	1.823 \pm 1.551	1.130 \pm 1.277	<0,0001
Volumen (mm ³)	1.617 \pm 1.719	964 \pm 1.463	<0,0001
MIBI ++++	66 (84,62%)	134 (77,01%)	0,17
ECO ++++	45 (57%)	89 (51%)	0,35

Tabla 6. Evolución de las variables epidemiológicas a lo largo de los años del estudio.

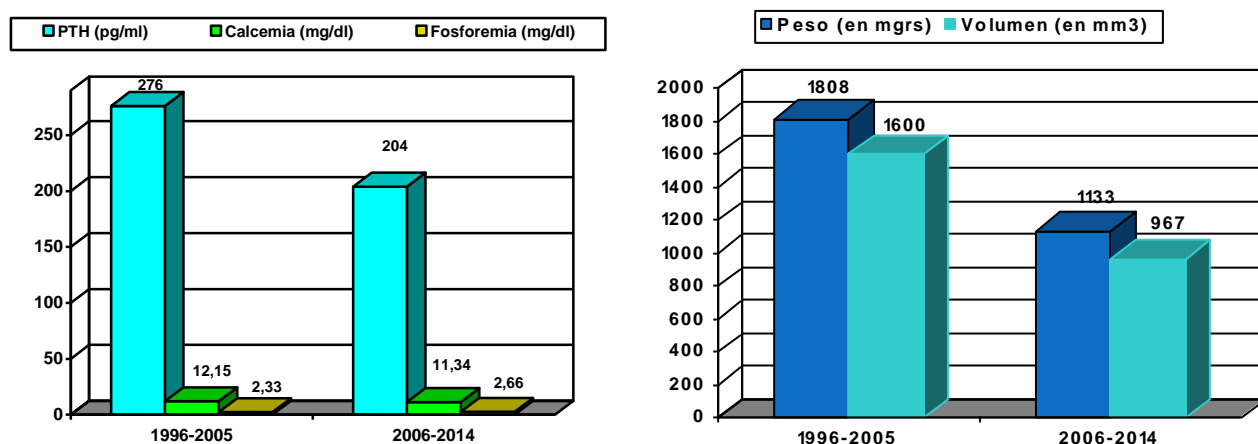


Figura 21. Evolución de la concentraciones plasmáticas de la PTH, Ca y P (A), y del tamaño glandular (B) a lo largo de los años del estudio.

5.1.2. Correlación de los parámetros preoperatorios funcionales con el peso y volumen de la glándula extirpada

5.1.2.1. Fraccionamiento de las variables epidemiológicas en subgrupos: calcemia, fosforemia, PTH, Índice de Wisconsin, gammagrafía con MIBI, peso y volumen glandular

Las variables epidemiológicas preoperatorias derivadas de la función glandular, se fraccionaron en subgrupos según sus valores, para poderlas correlacionar con el peso y volumen de las glándulas extirpadas. También fueron fraccionados a su vez en subgrupos, el peso y el volumen, para hacer el estudio comparativo de estas variables morfológicas con las variables funcionales. De esta forma, fueron creados unos subgrupos cuya descripción se detalla a continuación:

Calcemia

Los valores de la calcemia de los 4 subgrupos formados fueron:

- Grupo 1º: Valores <11 mg/dl (n=73). Media 10,47 mg/dl (DE 0,44).
- Grupo 2º: Valores 11,00-11,5 mg/dl (n=66). Media 11,24 (DE 0,14).
- Grupo 3º: Valores 11,5-12 mg/dl (n=40). Media 11,69 (DE 0,14).
- Grupo 4º: Valores >12 mg/dl (n=74). Media 12,99 (DE 0,99).

Fosforemia

Los valores de la fosforemia de los 4 grupos formados fueron:

- Grupo 1º: Valores >3,9 mg/dl (n=6). Media 4,57 mg/dl (DE 0,68).
- Grupo 2º: Valores 3,9-3,3 mg/dl (n=18). Media 3,51 mg/dl (DE 0,18).
- Grupo 3º: Valores 3,3-2,7 mg/dl (n=63). Media 2,94 mg/dl (DE 0,17).
- Grupo 4º: Valores <2,7 mg/dl (n=166). Media 2,25 mg/dl (DE 0,30).

PTH

Con relación al nivel plasmático de la PTH los 4 grupos formados fueron:

- Grupo 1º: Entre 65 y 130 pg/ml (hasta 2 veces el valor más alto del rango normal) (n=72). Media 102,17 pg/ml (DE 18,40).
- Grupo 2º: Entre 130-190 pg/ml (más de 2 veces el valor más alto del rango normal) (n=70). Media 156,63 pg/ml (DE 18,42).
- Grupo 3º: Entre 190-260 pg/ml (más de 3 veces el valor más alto del rango normal) (n=47). Media 220,40 pg/ml (DE 20,19).
- Grupo 4º: Más de 260 pg/ml (más de 4 veces el valor más alto del rango normal) (n=64). Media 445,77 pg/ml (DE 258,96).

Índice de Wisconsin (WIN)

Según el resultado de este índice los pacientes fueron divididos en 3 categorías de Índice de Wisconsin (WIN), siendo sus resultados:

- Índice Bajo: <1500 (n=77). Valor medio 1.152 (DE 223).
- Índice Medio: 1.500-2.300 (n=75). Valor medio 1.831 (DE 219).
- Índice Alto: ≥2.300 (n=101). Valor medio 4.612 (DE 3.314).

Resultados de la Gammagrafía con MIBI

Según el resultado de la gammagrafía se formaron 2 grupos:

- Grupo 1º: Gammagrafía positiva (n=200). Porcentaje 79,21%.
- Grupo 2º: Gammagrafía negativa (n=53). Porcentaje 20,78%.

Peso de las glándulas extirpadas

Los pacientes se separaron en 3 grupos en función del peso glandular²², con los siguientes resultados:

- Grupo 1º: Pesos <1 gr (n=141). Valor medio 473 mg (DE 243).
- Grupo 2º: Pesos 1-2 gr (n=55). Valor medio 1.363 mg (DE 308).
- Grupo 3º: Los que pesaban ≥2 gr (n=57). Valor medio 3.478 (DE 1.434).

Volumen de las glándulas extirpadas

Los pacientes fueron distribuidos en 3 grupos en función del volumen glandular, calculado mediante la fórmula del esferoide prolato, en la que utilizamos los 3 ejes medidos: $V3 \text{ (mm}^3\text{)} = (d_1 \times d_2 \times d_3) \times \pi / 6$. El valor medio del volumen glandular de toda la serie fue de 1.162 mm³ (DE 1.573). Los resultados del cálculo del volumen en los 3 grupos fueron:

- Grupo 1º: con volumen <700 mm³ (n=139). Valor medio 314 mm³ (DE 197).
- Grupo 2º: los situados entre 700-1600 mm³ (n=56). Valor medio 1.052 mm³ (DE 255).
- Grupo 3º: los que medían ≥1.600 mm³ (n=58). Valor medio 3.313 mm³ (DE 2.075).

En el caso de que el paciente tuviera una enfermedad multiglandular, se tomó como referencia el volumen de la glándula mayor de las extirpadas.

Como se ha mencionado en el apartado 4.2.2.1.3, algunos autores²³ utilizan en sus trabajos el volumen glandular calculado sobre una medición de 2 ejes de la glándula (largo y ancho), quedando por tanto sin considerar el eje más pequeño. De este modo, para poder hacer un cálculo del volumen total de la glándula, se añadió un valor que sustituía al del eje más pequeño (sin medir), que se obtuvo utilizando el cuadrado del eje menor, quedando la fórmula de la siguiente manera: $V2 \text{ (mm}^3\text{)} = (4/3\pi \times ab^2)$. Donde a y b son la mitad de cada uno de los ejes glandulares (semiejes) medidos. Mediante este método, se observaron variaciones del 0% al 268% (Saxe²³), con relación al cálculo tridimensional del volumen. Al comprobarlo con los datos de nuestra serie, hemos podido constatar que existen grandes diferencias en las mediciones, que oscilan desde el 0 al 450%, en el valor del volumen calculado.

Las estimaciones del volumen hechas en otros estudios, utilizando únicamente el diámetro mayor mediante la fórmula: $V1 \text{ (mm}^3\text{)} = 4/3\pi \times r^3$, introducen errores aún mayores. En este caso, al establecer comparaciones con los valores de nuestra serie, las desviaciones oscilarían entre 0 y 2.300%.

La tabla 7 muestra el volumen glandular calculado utilizando los diferentes tipos de mediciones, con sus respectivas fórmulas. Se anotan los valores medios de toda la serie, el valor mínimo, el valor máximo y las desviaciones en porcentaje, de los valores de las fórmulas que utilizan 2 y un solo eje, con relación a los que proporciona el uso de los 3.

Como se puede observar, se encontró una gran variación en los valores del volumen según el tipo de cálculo que se hubiese empleado. Por esta razón, al referirnos al volumen glandular, utilizaremos los valores más exactos de la fórmula tridimensional.

V = Volumen (mm³) Fórmula	Grupo 1º (3 ejes) $V = (d_1 \times d_2 \times d_3) \times \pi / 6$	Grupo 2º (2 ejes) $V = (4/3\pi \times a \times b^2)$	Grupo 3º (1 eje) $V = 4/3\pi \times r^3$
Volumen (mm³)	1.162 mm ³	1.955 mm ³	5.437 mm ³
DE	1.573	2.987	9.993
Valor mínimo	21	38	65
Valor máximo	12.723	23.562	87.114
Variación de valores de grupos 2º y 3º, respecto al 1º (%):			
Valor medio	0	63 (DE 63)	365 (DE 308)
Valor mínimo	0	0	0
Valor máximo	0	450	2.300

Tabla 7. Cálculo del volumen glandular en función del número de ejes utilizados.

Análisis comparativo entre el peso y volumen glandular

Cuando se hizo el estudio comparativo entre el peso y el volumen calculado de las glándulas extirpadas, se obtuvo una fuerte relación lineal positiva, estadísticamente significativa entre ambos ($p < 0,001$). Esto significa, que en los posteriores cálculos de correlación de los parámetros morfológicos con las otras variables del estudio, se podrían utilizar indistintamente ambos.

Histopatología de las glándulas extirpadas

Según el resultado anatomopatológico, los pacientes se separaron en 3 grupos:

- Grupo 1º: Adenomas solitarios (n=234).
- Grupo 2º: Adenomas dobles (n=7).
- Grupo 3º: Hiperplasias glandulares (n=12).

5.1.2.2. Estudio comparativo de las variables bioquímicas y funcionales con las morfológicas

Las variables epidemiológicas preoperatorias funcionales (calcio, fósforo, PTH, WIN y MIBI), se correlacionaron con el peso y volumen de las glándulas paratiroides extirpadas de cada uno de los subgrupos en que fueron separadas.

Posteriormente, en orden inverso, se estudió la relación del peso y volumen glandular con los parámetros bioquímicos y funcionales.

Finalmente, los parámetros funcionales y morfológicos también fueron correlacionados con la histopatología.

A continuación se procede a exponer los resultados obtenidos de forma descriptiva y mediante tablas y figuras:

✚ Calcemia. Relación de la calcemia con el peso y volumen glandular

Se obtuvieron los pesos y volúmenes glandulares medios, correspondientes a la cifra de la calcemia de los 4 grupos formados. Los resultados se detallan en la tabla 8 y figuras 22 y 23.

Calcemia (valor)	Grupo 1º < 11 mg/dl Media ± DE	Grupo 2º 11 – 11,5 mg/dl Media ± DE	Grupo 3º 11,5 – 12 mg/dl Media ± DE	Grupo 4º ≥ 12 mg/dl Media ± DE	p valor
Nº pacientes	73	66	40	74	
Peso glandular (mg)	728 ± 796	991 ± 869	1.569 ± 1.519	2.144 ± 1.756	<0,0001
Volumen glandular (mm ³)	580 ± 677	788 ± 785	1.364 ± 1.729	1.970 ± 2.189	<0,0001

Tabla 8. Relación de la calcemia con el peso y volumen glandular.

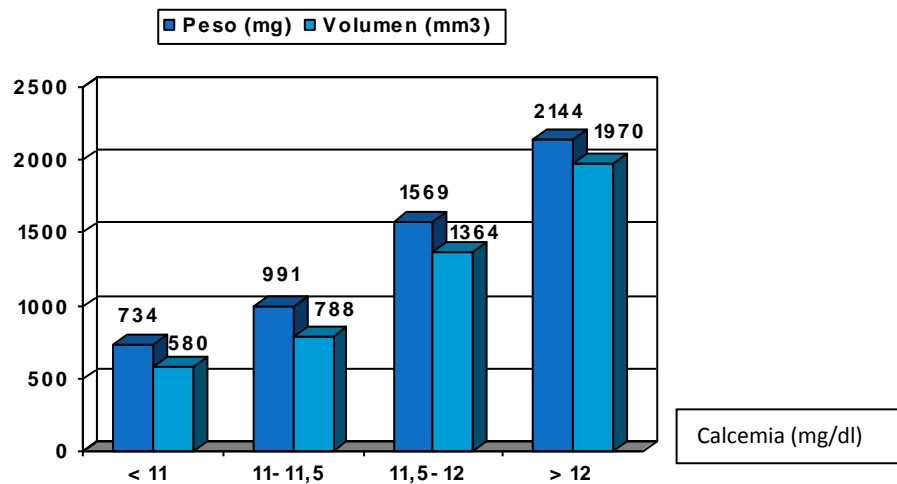


Figura 22. Correlación entre la calcemia preoperatoria y el peso y volumen glandular ($p < 0,0001$).

Análisis de resultados: Calcemia. Relación con el peso y volumen glandular

Existe una relación directa, positiva y creciente, entre las cifras de la calcemia preoperatoria y los valores del peso y volumen glandular. Es decir, cuanto mayor era el tamaño de la glándula extirpada, mayores eran los valores obtenidos de calcemia preoperatoria ($p < 0,0001$). No obstante, existe una gran dispersión de los valores.

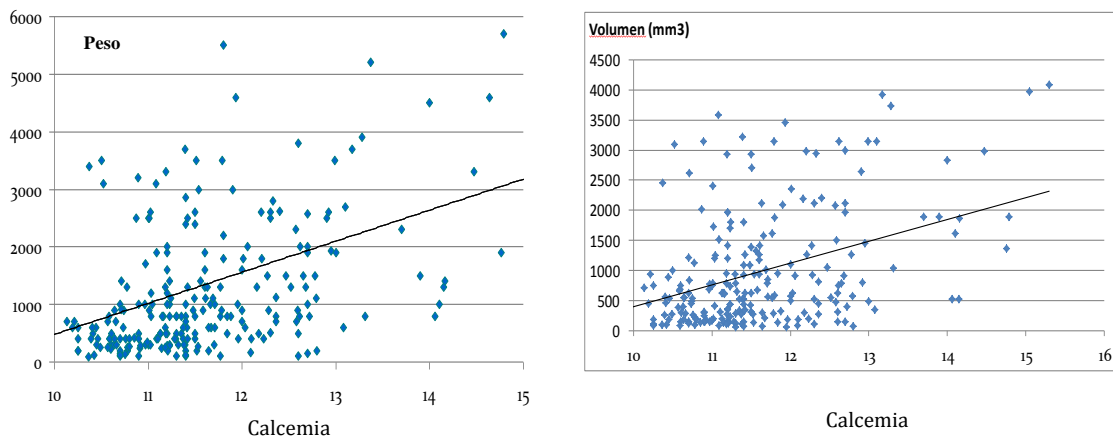


Figura 23. Relación entre la calcemia preoperatoria y el peso y volumen glandular ($p < 0,0001$). Gran dispersión de los valores preoperatorios.

✚ Fosforemia. Relación de la fosforemia con el peso y volumen glandular

Se obtuvieron igualmente los pesos y volúmenes glandulares medios, correspondientes a la cifra de la fosforemia de los 4 grupos formados, descritos en el apartado 5.1.2.1 (tabla 9 y figura 24).

Fosforemia	Grupo 1º ≥ 3,9 mg/dl Media ± DE	Grupo 2º 3,9 - 3,3 mg/dl Media ± DE	Grupo 3º 3,3 - 2,7 mg/dl Media ± DE	Grupo 4º < 2,7 mg/dl Media ± DE	p valor
Nº pacientes	5 (*)	18	63	166	
Peso glandular (mg)	700 ± 424	1.107 ± 1.124	1.034 ± 1.409	1.468 ± 1.343	0,019
Volumen glandular (mm³)	450 ± 319	769 ± 824	807 ± 1.384	1.296 ± 1.441	0,002

Tabla 9. Relación de la fosforemia con el peso y volumen glandular.

(*) Excluido 1 caso de hiperplasia con glándula de 7,5 gr de peso.

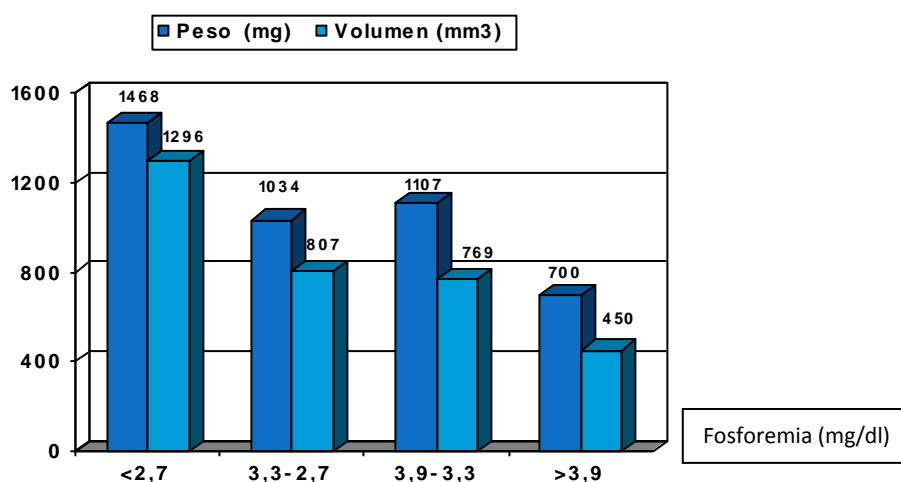


Figura 24. Correlación de la fosforemia con el peso y volumen glandular.

Análisis de resultados: Fosforemia. Relación con el peso y volumen glandular

En nuestra experiencia, la fosforemia guardó relación inversa con respecto al tamaño glandular. Las mayores cifras de fosforemia se correspondieron con las glándulas de menor peso y volumen. Por el contrario, las cifras de fosforemia más bajas, se encontraron en las glándulas de mayor tamaño. Esta relación es significativa con respecto al peso (p=0,018), pero más evidente con respecto al volumen (p=0,002). Se decidió retirar en el grupo 1º (fosforemia ≥3,9 mg/dl) un

caso de enfermedad multiglandular (triple adenoma o hiperplasia), cuya glándula mayor pesaba 7,7 gr. Al tratarse de una serie muy corta (solo 6 casos), este caso excepcional artefactaba completamente los resultados.

PTH

En este apartado se recogen los resultados de la relación de la PTH con las variables calcio, fósforo, WIN, peso y volumen, obtenidos en cada uno de los 4 grupos en los que fue fraccionada la serie de la PTH, en función de sus valores (apartado 5.1.2.1 y tabla 10).

Relación de la PTH con la calcemia-fosforemia

Las cifras medias de la calcemia y fosforemia de los 4 grupos de PTH formados, se describen en la tabla 10 y figura 25:

PTH (pg/ml)	Grupo 1º 65 - 130 Media ± DE	Grupo 2º 130 - 190 Media ± DE	Grupo 3º 190 - 260 Media ± DE	Grupo 4º > 260 Media ± DE	p valor
Nº pacientes	70	72	47	64	
Calcemia (mg/dl)	11,13 ± 0,86	11,25 ± 0,66	11,49 ± 1,11	12,59 ± 1,30	<0,0001
Fosforemia (mg/dl)	2,72 ± 0,57	2,59 ± 0,45	2,40 ± 0,44	2,50 ± 0,75	0,0029
Índice de Wisconsin	1.129 ± 224	1.754 ± 236	2.536 ± 362	5.683 ± 3.741	<0,0001
Peso glandular (mg)	885 ± 850	1.042 ± 1.372	1.476 ± 1.329	2.088 ± 1.656	<0,0001
Volumen glandular (mm³)	659 ± 651	813 ± 1.294	1.275 ± 1.406	2.033 ± 2.213	<0,0001

Tabla 10. Correlación de los niveles de PTH con la calcemia, fosforemia, WIN, peso y volumen de la glándula.

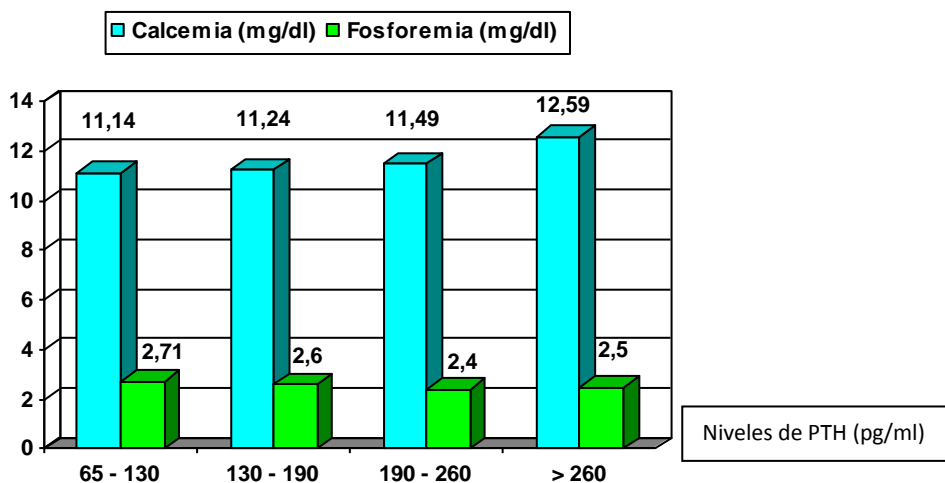


Figura 25. Correlación de la PTH con la calcemia ($p < 0,0001$) y fosforemia ($p = 0,0029$).

Relación de la PTH con el Índice de Wisconsin (WIN)

Las cifras medias del WIN y de la relación WIN/peso glandular de los 4 grupos se describen en la tabla 10 y figura 26.

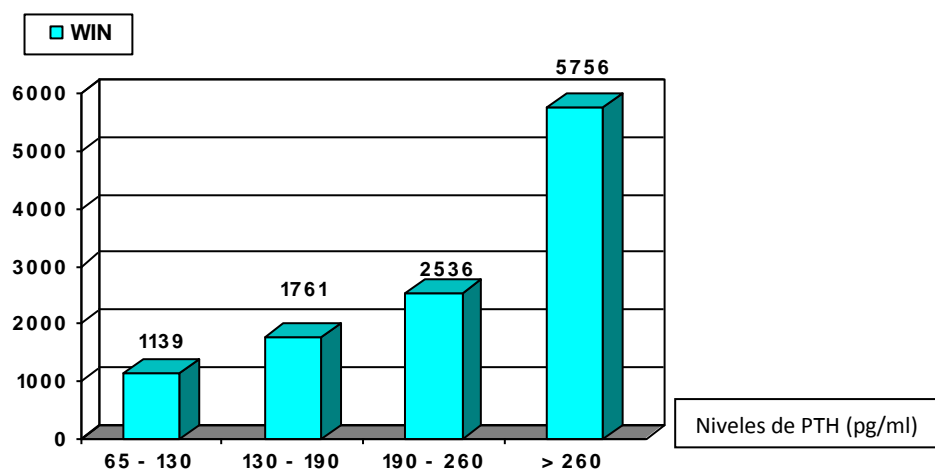


Figura 26. Correlación de la PTH con el Índice de Wisconsin (WIN) ($p < 0,0001$).

Relación de la PTH con el peso y volumen glandular

En este apartado, se calcularon el peso y volumen medio de las glándulas de cada uno de los 4 grupos en que fue dividida la serie, en función de los valores de la concentración plasmática de la PTH tal como se ofrece en la tabla 10 y figura 27.

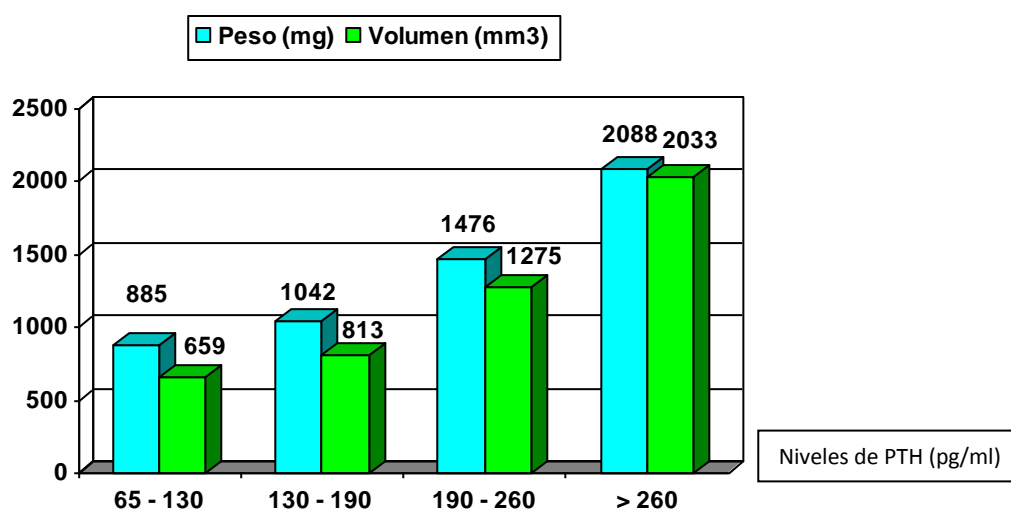


Figura 27. Correlación de la PTH con el peso y volumen glandular ($p < 0,0001$).

Análisis de resultados de la PTH. Relación con la calcemia, fosforemia, WIN, peso y volumen glandular

La cantidad de secreción de la PTH, parece estar íntimamente relacionada con el tamaño glandular. Ésta a su vez, modula las concentraciones plasmáticas de calcio y fósforo.

Se observó una importante relación entre la concentración plasmática de la PTH y los valores de calcio, que fueron aumentando paralelamente con el incremento de las cifras de la PTH ($p < 0,0001$). En el caso de la fosforemia, también existió una correlación con los valores de la PTH, aunque en este caso, menor que para la calcemia ($p = 0,0029$) (figura 25).

Se evidenció igualmente una relación directa, positiva y creciente, entre las cifras de PTH y los valores del peso y volumen glandular, objetivándose en los 4 grupos formados en función del valor de la PTH ($p < 0,0001$). Los valores del peso y del volumen glandular, aumentaron progresivamente conforme se elevaban las cifras de la PTH. Por contra, fueron menores con los valores más bajos de la PTH. Esta relación resulta más llamativa con los valores extremos de PTH (< 130 pg/ml o > 260 pg/ml). Cuando los niveles de PTH fueron inferiores a 130 pg/ml (Grupo 1º), la lesión o lesiones responsables pesaron entre 885 ± 850 mg de media (mediana=510 mg, rango=0 a 4.600 mg), registrándose un volumen de 659 ± 651 mm³. En cambio, cuando los niveles de PTH fueron superiores a 260 pg/ml (Grupo 4º), las glándulas anormales pesaron 2.088 ± 1.656 mg de media (mediana=1.700 mg, rango=100 a 7.700 mg), presentando un volumen de 2.033 ± 2.213 mm³. Los niveles de PTH situados entre 130 y 190 pg/ml (Grupo 2º) revelaron un peso promedio de la glándula de 1.042 ± 1.372 mg (mediana=600 mg, rango=120 a 7.900 mg), con un volumen de 813 ± 1.294 mm³ y los situados entre 190 y 260 pg/ml (Grupo 3º) de 1.476 ± 1.329 mg (mediana=1.100 mg, rango=100 a 5.700 mg), con un volumen de 1.275 ± 1.406 mm³ (figura 27).

Tal relación fue también muy ostensible y progresiva cuando la concentración plasmática de la PTH se analizó junto con el Índice de Wisconsin (WIN) ($p < 0,0001$), como se puede apreciar en la figura 26:

- En el Grupo 1º sus valores fueron de 1.129 (DE 224).
- En el Grupo 2º sus valores fueron de 1.754 (DE 236).

- En el Grupo 3º sus valores fueron de 2.536 (DE 362).
- En el Grupo 4º sus valores fueron de 5.683 (DE 3.741).

✚ Índice de Wisconsin (WIN). Relación del WIN con el peso y volumen glandular

En cada uno de los 3 grupos de WIN calculado: bajo, medio y alto (apartado 5.1.2.1), se obtuvo el peso y el volumen de las glándulas extirpadas. A continuación, dividiendo el valor del WIN entre estos valores, se confeccionó el “nomograma” (tabla 11 y figura 28).

Índice de Wisconsin (valor)	Grupo 1º < 1.500 Media ± DE	Grupo 2º 1500 – 2.300 Media ± DE	Grupo 3º ≥ 2.300 Media ± DE	p valor
Nº pacientes	78	75	100	
WIN	1.152 ± 223	1.831 ± 219	4.612 ± 3.314	
Peso glandular (mg) Rango	848 ± 841 90 - 4.600	1.081 ± 1.317 120 - 7.900	1.927 ± 1.602 100 - 7.700	<0,0001
Volumen glandular (mm³) Rango	626 ± 626 21 - 3.456	901 ± 1.311 84 - 7.854	1.783 ± 2.010 38 - 12.720	<0,0001

Tabla 11. Relación entre el Índice Wisconsin (WIN) y el peso y volumen glandular.

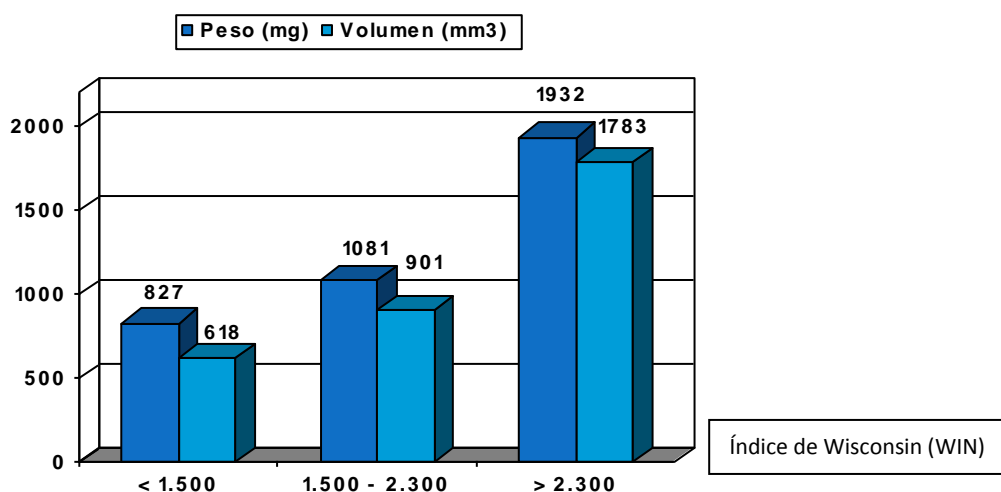


Figura 28. Correlación del WIN con el peso y volumen glandular (p<0,0001).

Análisis de resultados

Como se puede apreciar en la tabla 11, se produjo una relación altamente significativa entre el valor del WIN y el tamaño de la glándula (p<0.0001). A

menor valor del WIN, la glándula era de menor peso y volumen. Estos valores fueron aumentando progresivamente a medida que aumentaban los del WIN.

✚ Ratios WIN/peso y WIN/volumen

Las ratios (tabla 12 y figura 29) fueron:

Índice de Wisconsin (valor)	Grupo 1º < 1.500 Media ± DE	Grupo 2º 1500 – 2.300 Media ± DE	Grupo 3º ≥ 2.300 Media ± DE	p valor
Nº pacientes	78	75	100	
Ratio WIN/peso (gr)	2.997 ± 2.923	3.554 ± 2.969	5.096 ± 6.630	<0,022
Ratio WIN/volumen (mm ³)	5.750 ± 9.028	6.015 ± 5.586	8.907 ± 15.706	<0,15

Tabla 12. Ratios WIN/peso y volumen.

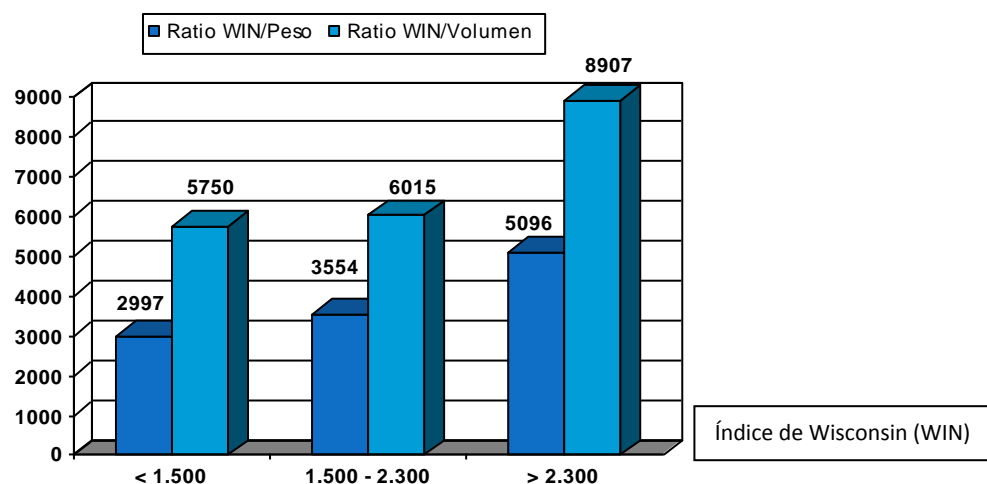


Figura 29. Ratios WIN/peso y WIN/volumen glandular ($p < 0,001$).

Análisis de resultados

Al igual que ocurre con el Índice de Wisconsin, los valores de las ratios WIN/peso y WIN/volumen, fueron incrementándose progresivamente desde los valores bajos del WIN (Grupo 1º <1.500), hacia los valores más altos (Grupo 3º ≥ 2.300). En este caso, se evidenció significación estadística con el peso ($p=0,02$), pero no con el volumen ($p=0,15$).

Resumen de la relación de todas las variables epidemiológicas preoperatorias cuantitativas con el peso y volumen glandular

Variables cuantitativas	Valores de los subgrupos	n	Peso (mg) Media ± DE	p valor	Volumen (mm ³) Media ± DE	p valor
Calcemia (mg/dl)	< 11	73	728 ± 796		580 ± 677	
	11 - 11,5	66	991 ± 869		788 ± 785	
	11,5 - 12	40	1.569 ± 1.519		1.364 ± 1.729	
	≥ 12	74	2.144 ± 1.756	<0,0001	1.970 ± 2.189	<0,0001
Fosforemia (mg/dl)	≥ 3,9	5	700 ± 424		450 ± 319	
	3,9 - 3,3	18	1.107 ± 1.110		769 ± 824	
	3,3 - 2,7	63	1.034 ± 1.409		807 ± 1.384	
	< 2,7	166	1.468 ± 1.343	0,018	1.296 ± 1.441	0,0016
PTH (pg/ml)	65 - 130	70	885 ± 850		659 ± 651	
	130 - 190	72	1.042 ± 1.372		813 ± 1.294	
	190 - 260	47	1.476 ± 1.329		1.275 ± 1.406	
	≥ 260	64	2.088 ± 1.656	<0,001	2.033 ± 2.213	<0,0001
WIN	≤ 1.500	78	848 ± 841		610 ± 626	
	1.500 - 2.300	75	1.081 ± 1.317		901 ± 1.311	
	≥ 2.300	100	1.927 ± 1.602	<0,0001	1.783 ± 2.010	<0,0001

Tabla 13. Resumen de la relación de las variables epidemiológicas cuantitativas con el peso y volumen glandular.

Como se puede observar en esta tabla, todas las variables bioquímicas preoperatorias guardaron una relación estadísticamente significativa con el peso y el volumen glandular.

✚ Gammagrafía (MIBI)

Para poder realizar este estudio, fue retirado uno de los 253 casos en el que no se pudo realizar la gammagrafía debido a la escasa colaboración del paciente durante la prueba. Por ello, el estudio se hizo sobre un total de 252 enfermos.

Relación del resultado gammagráfico con el peso y volumen glandular

Se muestra en las tablas 14, 15 y figuras 30A y B.

- Grupo 1º: Gammagrafía positiva (n=200).

Valor medio del peso: 1.499 mg (DE 1.488,2). Rango: 100-7.900 mg.

Valor medio del volumen: 1.319 mm³ (DE 1.702). Rango: 38-12.723 mm³.

- Grupo 2º: Gammagrafía negativa (n=52).

Valor medio del peso: 757 mg (DE 781). Rango: 90-3.400 mg.

Valor medio del volumen: 584 mm³ (DE 690). Rango 21-2.945 mm³.

Gammagrafía con MIBI n = 252	Positiva Media ± DE	Negativa Media ± DE	p valor
Nº pacientes	200	52	
Peso glandular (mg)	1.499 ± 1.488	757 ± 781	<0,0001
Rango	100 - 7.900	90 - 3.400	
Volumen glandular (mm ³)	1.319 ± 1.702	584 ± 690	<0,0001
Rango	38 - 12.723	21 - 2.945.	
Calcemia (mg/dl)	11,63 ± 1,13	11,48 ± 1,22	0,22
Fosforemia (mg/dl)	2,52 ± 0,56	2,74 ± 0,64	0,017
PTH (pg/ml)	234,1 ± 195,44	191 ± 146,46	0,029
WIN	2.814 ± 2.661	2.302 ± 2.318	0,033
Ratio WIN/peso	3.445 ± 3.802	5.976 ± 7.292	0,0013
Histopatología:			0,0012
Adenomas solitarios n= 233 (%)	191 (81,97%)	42 (18,03%)	
Adenomas dobles n= 7 (%)	4 (57,14%)	3 (42,86%)	
Hiperplasias n= 12 (%)	5 (41,67%)	7 (58,33%)	
Células oxífilas en los adenomas	64/195	14/45	0,9130
Porcentaje (%)	32,82%	31,11%	
Células oxífilas en las hiperplasias	1/5	3/7	0,5758
Porcentaje (%)	20%	42,8%	

Tabla 14. Relación del resultado gammagráfico con el peso, volumen y el resto de las variables epidemiológicas.

Peso (mg)	<100	100-200	200-600	600-1.000	1.000-2.000	2.000-3.000	3.000-4.000	≥4.000	p valor
Nº pacientes	7	8	75	52	55	27	17	13	
Media ± DE	99 ± 4	144 ± 26	354 ± 102	752 ± 112	1.363 ± 308	2.511 ± 168	3.429 ± 289	5.708 ± 1.233	
MIBI positivas	2/7	5/8	52/75	43/52	47/55	23/27	16/17	13/13	<0,0001
Porcentaje (%)	(28%)	(62,5%)	(69,33%)	(80,76%)	(85,45%)	(86,95%)	(94,11%)	(100%)	

Tabla 15. Relación pormenorizada de la positividad gammagráfica (MIBI) con el peso glandular.

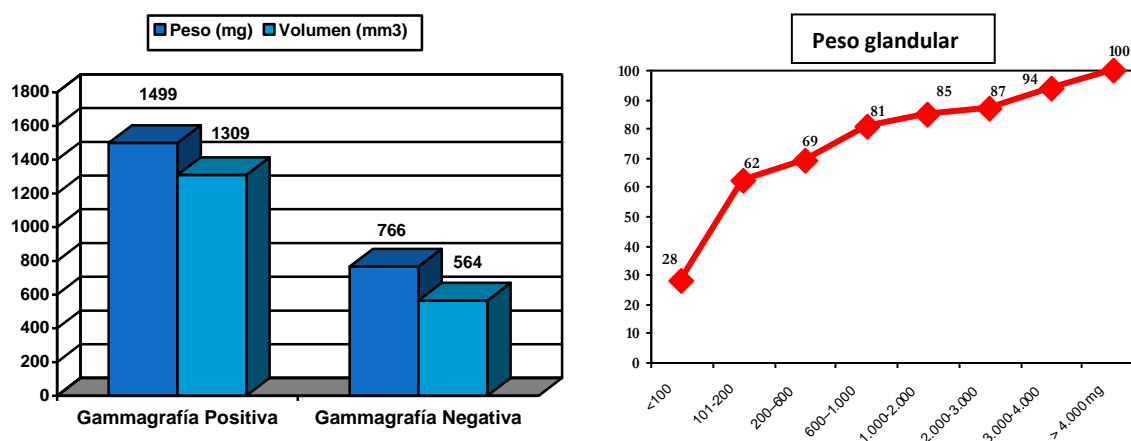


Figura 30. (A). Relación del resultado gammagráfico con el peso y volumen glandular ($p < 0,0001$). (B) Positividad de la gammagrafía (MIBI) según el peso glandular.

Relación del resultado gammagráfico con el resto de las variables epidemiológicas

Los valores de la calcemia, fosforemia, PTH y WIN, correspondientes a los 2 grupos gammagráficos, se presentan y comparan en la tabla 14. También aparecen en términos porcentuales, las diferencias que se observaron en la sensibilidad para el diagnóstico de esta prueba, en función de la estirpe histológica de la glándula extirpada.

Análisis de resultados

Al relacionar los parámetros bioquímicos y morfológicos con la gammagrafía con MIBI, pudimos apreciar que existieron marcadas diferencias, estadísticamente significativas, en cuanto al peso y volumen, al comparar los grupos con gammagrafía positiva (peso medio 1.499 ± 1.488 mg y volumen medio 1.319 ± 1.702 mm³), con relación a los que presentaron una gammagrafía negativa (peso medio 756 ± 781 mg y 584 ± 690 mm³) ($p < 0.0001$).

La relación del peso glandular con la positividad de la gammagrafía, se puso aún más de manifiesto, cuando se fraccionaron los pesos de la serie en subgrupos (tabla 15 y figura 30B). Las glándulas con peso inferior a los 200 miligramos, condicionaron gammagrafías positivas solo en el 46,7% de los casos, mientras que las que pesaron más de 4 gramos, fueron positivas en el

100% de los casos ($p < 0.001$). El resultado positivo en la prueba fue creciendo conforme aumentaba el peso glandular.

Encontramos también diferencias significativas entre ambos grupos, en los valores de la PTH ($p = 0,029$) y fosforemia ($p = 0,017$) preoperatorias, así como en los del WIN ($p = 0,033$) y la ratio WIN/peso ($p = 0,0013$). Sin embargo, no hubo diferencias con los valores de la calcemia ($p = 0,22$).

Con relación a los hallazgos anatomopatológicos, tenemos que tener en cuenta la limitación que supone el escaso número de casos de hiperplasias ($n = 12$) y adenomas dobles ($n = 7$) de la serie. Tomando como referencia la histología de la glándula resultó que la gammagrafía fue positiva en 191 de 233 adenomas (81,97%), en 5 de las 12 hiperplasias (41,67%) y en 4 de los 7 adenomas dobles (57,14%). Por tanto, en nuestra serie tal circunstancia se tradujo en que la positividad del MIBI fuese 1,5 veces mayor en los adenomas solitarios que en las hiperplasias y 2 veces mayor que en los adenomas dobles.

También se compararon las composiciones histológicas de las glándulas patológicas MIBI positivas y MIBI negativas, no encontrándose diferencias significativas entre ellas. El porcentaje de adenomas con células oxífilas era de un 32,50% en los adenomas MIBI positivos y de un 31,11% en los MIBI negativos ($p = 0,9130$). Asimismo, se observó la presencia de células oxífilas en 1 de las 5 hiperplasias MIBI positivas y en 3 de la 7 MIBI negativas ($p = 0,5758$).

5.1.2.3. Correlación del peso y volumen de las glándulas extirpadas con los parámetros bioquímicos preoperatorios

Hasta este momento, se ha hecho un estudio comparativo entre las variables bioquímicas preoperatorias con el peso y el volumen glandular. En este apartado vamos a realizar el estudio inverso, analizando la relación del peso y el volumen de las glándulas con todas las variables epidemiológicas. Además se añade el resultado correspondiente al concepto de “densidad de PTH”.

Peso y parámetros bioquímicos y funcionales (MIBI)

En función del peso de las glándulas extirpadas los pacientes fueron clasificados en 3 grupos (apartado 5.1.2.1), para hacer en ellos un análisis comparativo de los valores de las demás variables epidemiológicas (tabla 16).

Resultados

Para realizar un análisis más exhaustivo con respecto al peso de las glándulas, subdividimos el grupo de peso <1gr a su vez en 2 subgrupos: glándulas <500 mg y glándulas de 500-1.000 mg (tabla 17).

Peso glandular (gr)	Grupo 1º	Grupo 2º	Grupo 3º	p valor
	< 1 Media ± DE	1 - 2 Media ± DE	≥ 2 Media ± DE	
Nº pacientes	141	55	57	
Peso (mg)	473 ± 243	1.363 ± 308	3.478 ± 1.434	
PTH (pg/ml)	173,62 ± 91,54	239,85 ± 151,30	342,72 ± 305,94	<0,0001
Densidad de PTH (Ratio PTH/peso)	511 ± 490	178 ± 104	106 ± 97	<0,0001
Calcemia (mg/dl)	11,18 ± 0,79	12,01 ± 1,24	12,24 ± 1,35	<0,0001
Fosforemia (mg/dl)	2,64 ± 0,54	2,54 ± 0,54	2,41 ± 0,68	0,0018
Índice de Wisconsin	1.965 ± 1.127	3.001 ± 2.390	4.319 ± 4.197	<0,0001
Ratio WIN/peso	5.751 ± 5.741	2.217 ± 1.649	1.319 ± 1.284	<0,0001
MIBI positivos Porcentaje (%)	101/141 72,14%	47/55 85,45%	52/57 91,22%	0,005

Tabla 16. Peso glandular y parámetros bioquímicos y funcionales (MIBI).

Peso glandular (mg)	< 500	500 – 1.000	p valor
	Media ± DE	Media ± DE	
Nº pacientes	74	79	
Peso (mg)	276 ± 103	738 ± 174	
PTH (pg/ml)	162,47 ± 81,77	187,72 ± 104,90	0,28
Densidad de PTH (Ratio PTH/peso)	731 ± 584	258 ± 134	<0,0001
Calcemia (mg/dl)	11,02 ± 0,64	11,40 ± 0,90	0,0035
Fosforemia (mg/dl)	2,68 ± 0,52	2,59 ± 0,54	0,20
Índice de Wisconsin	1.815 ± 875	2.166 ± 1.299	0,12
MIBI positivos Porcentaje (%)	47/74 63,51%	65/79 83,33%	0,0055

Tabla 17. Peso glandular y parámetros bioquímicos y funcionales (MIBI).

Volumen y parámetros bioquímicos y funcionales

Igualmente, según el volumen de las glándulas extirpadas, se clasificaron en 3 grupos (apartado 5.1.2.1), para analizar los valores de las demás variables epidemiológicas (tabla 18):

Volumen glandular (mm ³)	Grupo 1º < 700 Media ± DE	Grupo 2º 700 - 1.600 Media ± DE	Grupo 3º ≥ 1.600 Media ± DE	p valor
Nº pacientes	139	56	58	
PTH (pg/ml)	173,77 ± 84,98	231,93 ± 164,82	345,97 ± 299,65	<0,0001
Ratio PTH/volumen	972 ± 1.184	236 ± 203	119 ± 99	<0,0001
Calcemia (mg/dl)	11,25 ± 0,85	11,67 ± 1,21	12,38 ± 1,33	<0,0001
Fosforemia (mg/dl)	2,64 ± 0,49	2,55 ± 0,66	2,40 ± 0,67	0,0005
Índice de Wisconsin	1.982 ± 1.073	2.777 ± 2.496	4.436 ± 4.093	<0,0001
MIBI positivos	102/139	46/56	52/58	
Porcentaje (%)	73,38%	82,14%	89,65%	0,005

Tabla 18. Relación del volumen glandular con los parámetros bioquímicos.

Análisis de resultados

Como se puede observar en los resultados recogidos en las tablas 16, 17 y 18, también se produjo una correlación directa entre el peso y volumen glandular, con los parámetros bioquímicos preoperatorios. Las glándulas de menor peso y volumen produjeron una menor secreción de PTH, menor hipercalcemia y mayor fosforemia. Los valores del calcio y la PTH, fueron incrementándose conforme aumentaba el peso y volumen de las glándulas responsables del cuadro clínico, desde las más pequeñas a las más grandes ($p < 0,0001$). En cambio, la fosforemia presentó una relación inversa, ya que a medida que era mayor el tamaño glandular fue disminuyendo su valor ($p = 0,0018$) (figura 31).

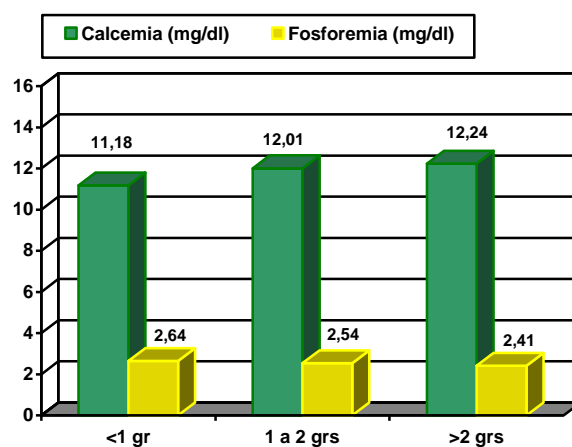


Figura 31. Correlación del peso glandular con la cifra plasmática de calcemia ($p < 0,0001$) y fosforemia ($p = 0,0018$).

También el WIN guardó una relación directa con el peso y volumen glandular, y fue aumentando progresivamente con relación a ambos parámetros, desde las glándulas de menos de 1 gramo (volumen 700 mm³), a las mayores de 2 gramos (volumen 1.600 mm³) (p<0,0001). La ratio WIN/peso presentó una relación, en este caso inversa, con respecto al peso (p<0,0001) (figura 32).

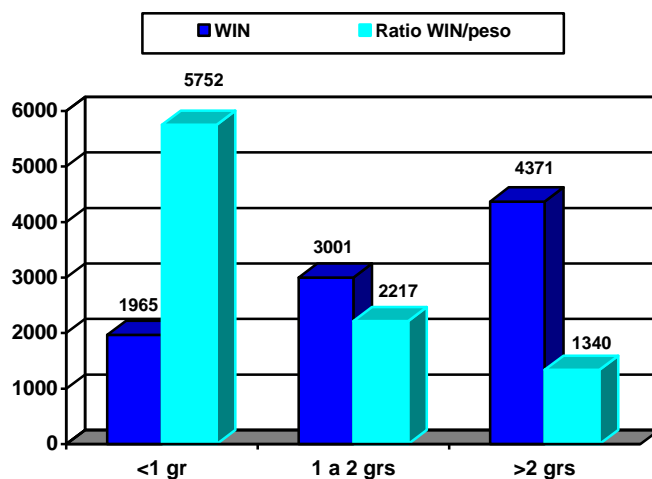


Figura 32. Relación del peso glandular con los valores del WIN y ratio WIN/peso.

En esta ocasión además, para un mejor estudio de la función glandular, se examinó la relación existente entre el nivel de PTH intacta circulante y el peso del adenoma, mediante el cálculo de la proporción de PTH intacta por gramo de adenoma extirpado, en lo que se conoce como densidad de PTH.

Esta proporción fue significativamente menor en los pacientes que tenían adenomas mayores de 2 gramos (densidad PTH=106±97) y de 1.600 mm³ (densidad PTH=120±100), que la de los pacientes que tenían adenomas menores de 1 gr (densidad PTH=511±490) y de 700 mm³ (densidad PTH=972±1.184). Los adenomas cuyos pesos se situaban entre 1 y 2 gramos y 700-1.600 mm³, guardaron valores intermedios de 178±104 y 236±203 (p<0,0001).

Este resultado despertó cierto interés, ya que resulta aparentemente contradictorio. Por ello, se hizo un análisis más exhaustivo dentro del grupo de las glándulas con peso <1 gr, para lo que dividimos este último grupo en 2 subgrupos: subgrupo 1º, con glándulas <500 mg y subgrupo 2º, con glándulas de 500-1.000 mg (tabla 17). El subgrupo de <500 mg, alcanzó valores extremos de densidad de PTH de 731±584 y el subgrupo de 500-1.000 mg, valores más bajos, de 269±140. La

proporción de PTH intacta por gramo de adenoma extirpado que la producía fue lineal, directa y regresiva, desde las glándulas más pequeñas, que tuvieron valores mayores, a las de mayor peso y volumen que produjeron cifras menores ($p < 0.0001$) (figura 33).

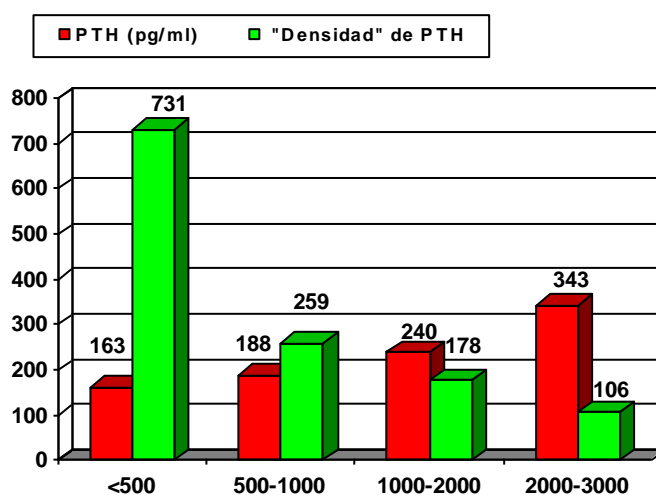


Figura 33. Correlación del peso glandular con la concentración plasmática de PTH ($p < 0,0001$) y la "densidad de PTH" ($p < 0,0001$).

Esto se traduce en que el tejido glandular patológico de las glándulas más pequeñas, tiene una mayor capacidad secretora que el de las más grandes y que esta capacidad va disminuyendo conforme aumenta el tamaño glandular.

También se confirmó la relación de la positividad de la gammagrafía (MIBI) con el peso glandular, que ascendió desde el 72,14% del Grupo 1º con glándulas <1gr, hasta el 91,22% del Grupo 3º de glándulas >2gr ($p = 0,005$).

5.1.2.4. Relación de los parámetros bioquímicos y morfológicos con la histopatología

Del total de 253 pacientes intervenidos, 234 tenían un adenoma solitario, 7 adenomas dobles y 12 presentaron una hiperplasia de las 4 glándulas. De este último grupo, se retiró del estudio un caso etiquetado de hiperplasia, cuya glándula mayor pesaba 7.700 mg, por considerar que artefactaba completamente los resultados del grupo. Los valores de las variables del estudio se recogen en las tablas 19, 20 y 21.

En una primera evaluación se comparó el grupo de los adenomas solitarios

Resultados

con el de las hiperplasias glandulares, estudiando las variables bioquímicas, funcionales y morfológicas (tabla 19).

HISTOPATOLOGÍA	Adenomas solitarios Media ± DE	Hiperplasias Media ± DE	p valor
Nº pacientes	234	11	
Calcemia (mg/dl)	11,61 ± 1,15	11,07 ± 0,76	0,1675
Fosforemia (mg/dl)	2,55 ± 0,55	2,67 ± 0,68	0,8876
PTH (pg/ml)	226 ± 181,35	158,82 ± 65,33	0,1736
Peso glandular (mg)	1.356 ± 1.366	540 ± 291	0,0334
Volumen glandular (mm ³)	1.146 ± 1.417	416 ± 354	0,0344
WIN	2.709 ± 2.482	1.764 ± 763	0,1702
WIN/peso	4.026 ± 4.997	3.746 ± 1.414	0,1565
MIBI +++	191/233	4/11	0,0015
Porcentaje (%)	81,97%	36,36%	

Tabla 19. Comparación de los adenomas solitarios con las hiperplasias.

Después, se compararon los adenomas solitarios con los adenomas dobles (tabla 20).

HISTOPATOLOGÍA	Adenomas solitarios Media ± DE	Adenomas dobles Media ± DE	p valor
Nº pacientes	234	7	
Calcemia (mg/dl)	11,61 ± 1,15	11,87 ± 1,52	0,8046
Fosforemia (mg/dl)	2,55 ± 0,55	2,53 ± 0,15	0,8885
PTH (pg/ml)	226 ± 181,35	272,43 ± 377,79	0,2994
Peso glandular (mg)	1.356 ± 1.366	1.300 ± 1.420	0,7393
Volumen glandular (mm ³)	1.146 ± 1.417	1.333 ± 1.535	0,9847
WIN	2.709 ± 2.482	3.690 ± 5.861	0,3352
WIN/peso	4.026 ± 4.997	3.370 ± 1.910	0,6944
MIBI+++	191/233	4/7	0,1242
Porcentaje (%)	81,97%	57,14%	

Tabla 20. Comparación de los adenomas solitarios con los adenomas dobles.

Finalmente, englobamos en un mismo grupo las hiperplasias con los adenomas dobles, para comparar los valores de los adenomas solitarios con los del grupo de enfermedad multiglandular. En este caso, se prestó una especial

atención a los valores del WIN y los de la relación del WIN con el peso, para intentar objetivar de esta manera si, como señala Mazeh³¹ en su estudio, es posible deducirse a través de ellos la existencia de enfermedad multiglandular (tabla 21).

HISTOPATOLOGÍA	Enfermedad uniglandular	Enfermedad multiglandular	p valor
	Media ± DE	Media ± DE	
Nº pacientes	234	18	
Calcemia (mg/dl)	11,61 ± 1,15	11,38 ± 1,15	0,3613
Fosforemia (mg/dl)	2,55 ± 0,55	2,61 ± 0,53	0,8445
PTH (pg/ml)	226 ± 181,35	203 ± 236,92	0,0927
Peso glandular (mg)	1.356 ± 1.366	836 ± 952	0,0649
Volumen glandular (mm ³)	1.146 ± 1.417	772 ± 1.057	0,1052
WIN	2.709 ± 2.482	2.513 ± 3.661	0,1000
WIN/peso	4.026 ± 4.997±	3.600 ± 1.581	0,1823
MIBI+++	191/233	8/18	
Porcentaje (%)	81,97%	44,44%	<0,0001

Tabla 21. Comparación de enfermedad uniglandular con enfermedad multiglandular.

Análisis de resultados

Los valores de la concentración plasmática de PTH, calcio y fósforo, no fueron diferentes en el grupo de adenomas solitarios que en el de las hiperplasias ($p=0,1736$, $p=0,1675$ y $p=0,8876$), respectivamente. Tampoco los valores del WIN, que fueron mayores en los adenomas (2.709 ± 2.482) que en las hiperplasias (1.764 ± 763), pero sin hallarse significación estadística ($p=0,1702$), permiten diferenciarlos. Igualmente, las cifras de la ratio WIN/peso (4.026 ± 4.997 en los adenomas y 3.746 ± 1.414 en las hiperplasias) ($p=0,1565$), no ofrecieron diferencias estadísticamente significativas.

En cambio, sí se observaron diferencias tanto en el peso como en el volumen. Los pacientes con una hiperplasia, tuvieron glándulas de peso y volumen significativamente menores que los pacientes que presentaron un adenoma. Los valores fueron en el caso del peso de 540 ± 291 mg, rango 170-1000 para las hiperplasias, vs 1.356 ± 1.416 mg (rango 90-7.900) ($p=0,0334$) para los adenomas. En el caso del volumen 416 ± 354 mm³ (rango 25-942) en el

grupo de las hiperplasias vs $1.137 \pm 1.416 \text{ mm}^3$ (rango 21-8.509) ($p=0,0344$), respectivamente, para los adenomas (figura 34).

También hubo diferencia en la positividad de la gammagrafía, que alcanzó el 81,97% en los adenomas frente al 36,36% de las hiperplasias ($p=0,0015$).

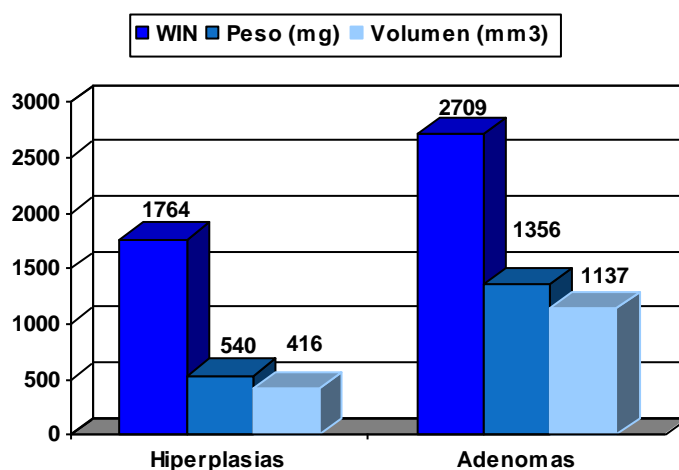


Figura 34. Diferencias morfológicas de las hiperplasias con los adenomas.

La comparación del grupo de los adenomas solitarios con el de los adenomas dobles, no ofreció diferencias estadísticamente significativas, en ninguna de las variables analizadas. Esto mismo sucedió cuando se comparó la enfermedad uniglandular con la multiglandular (incluyendo en este epígrafe la suma de los 7 adenomas dobles y las 12 hiperplasias) (tabla 18). Solo la positividad de la gammagrafía con MIBI (81,97% en el grupo de los adenomas vs 44,44% en el de la enfermedad multiglandular) ($p<0,0001$), arrojó claras diferencias entre ambos grupos.

Con relación a los valores del WIN, las posibles diferencias entre los 2 grupos desaparecieron también por completo en nuestro estudio (2.709 ± 2.482 en los adenomas y 2.513 ± 3.361 en la enfermedad multiglandular) ($p=0,1000$), no permitiendo en nuestra serie, diferenciar la enfermedad uniglandular de la multiglandular. De la misma forma, la ratio WIN/peso (4.026 ± 4.997 en los adenomas y 3.600 ± 1.581 en la enfermedad multiglandular) ($p=0,1823$), no evidenció diferencias estadísticamente significativas.

Por tanto, estos resultados no nos permiten utilizar el WIN y su relación con el peso, para calcular la probabilidad de existencia de glándulas paratiroides hiperfuncionantes adicionales después de extirpar una de ellas.

5.1.3. Análisis univariantes y multivariantes

Para finalizar este capítulo presentamos los resultados de los análisis univariantes y multivariantes, mediante los modelos lineales generales, para ver la influencia de las variables sobre el peso y el volumen glandular.

Variables	Univariante			Multivariante*		
	β (IC 95%)	exp(β)	p	β (IC 95%)	exp(β)	p
Calcemia	0,39 (0,29 a 0,48)	1,47	<0,0001	0,30 (0,19 a 0,41)	1,35	<0,0001
Fosforemia	-0,24 (-0,45 a -0,03)	0,79	0,0264	-	-	-
PTH†	0,02 (0,01 a 0,03)	1,02	<0,0001	0,01 (0,003 a 0,02)	1,01	0,0063
MIBI +	0,69 (0,39 a 0,99)	2	<0,0001	0,61 (0,34 a 0,87)	1,83	<0,0001
Edad	-0,005 (-0,014 a 0,005)	1	0,3399	-	-	-
WIN††	0,14 (0,10-0,19)	1,15	<0,0001			

Tabla 22. Resultados de los análisis univariantes y multivariantes mediante los modelos lineales generales para ver la influencia de ciertas variables sobre el peso.

Se ha realizado la transformación logarítmica del peso debido a su distribución asimétrica, con lo que para la interpretación de los parámetros beta del modelo utilizamos la exponencial.

IC: Intervalo de confianza.

* El modelo multivariante obtuvo un $R^2=0.30$.

† Se ha transformado la variable PTH para analizar la influencia de esta sobre el peso por cada cambio de 10 unidades en la PTH.

†† Se ha transformado la variable WIN para analizar su influencia sobre el peso por cada cambio de 1.000 unidades en la variable (WIN).

Análisis de resultados

La tabla 22 muestra los resultados de los análisis univariantes y multivariantes para ver la influencia individual y en conjunto, respectivamente, de diferentes parámetros bioquímicos preoperatorios y la edad sobre el peso.

En los resultados de los análisis univariantes se observa que la calcemia, la fosforemia, la PTH y el MIBI positivo son variables que se asocian individualmente de manera significativa con el peso ($p<0,05$). Sin embargo, al analizar la influencia conjunta de estas variables con el peso, vemos que únicamente la calcemia, la PTH

y el MIBI positivo resultaron estadísticamente significativas, explicando un 30% de la variabilidad del peso. Concretamente, el peso es 1,35 veces mayor por cada aumento en una unidad de la calcemia ($p < 0,0001$), y 1,01 veces mayor por cada aumento en 10 unidades de la PTH ($p = 0,0063$). Por otro lado, los pacientes con MIBI positivo presentaban un peso glandular 1,83 veces superior ($p < 0,0001$).

Variables	Univariante			Multivariante*		
	β (IC 95%)	exp(β)	p	β (IC 95%)	exp(β)	p
Calcemia	0,41 (0,29 a 0,53)	1,50	<0,0001	0,29 (0,16 a 0,43)	1,34	<0,0001
Fosforemia	-0,30 (-0,56 a -0,04)	0,74	0,0226	-	-	-
PTH†	0,02 (0,016 a 0,03)	1,02	<0,0001	0,01 (0,004 a 0,02)	1,01	0,0028
MIBI +	0,85 (0,49 a 1,21)	2,35	<0,0001	0,75 (0,43 a 1,08)	2,13	<0,0001
Edad	-0,004 (-0,01 a 0,01)	1	0,5458	-	-	-
WIN††	0,17 (0,11-0,22)	1,19	<0,0001			

Tabla 23. Resultados de los análisis univariantes y multivariantes mediante los modelos lineales generales para ver la influencia de ciertas variables sobre el volumen.

Se ha realizado la transformación logarítmica del volumen debido a su distribución asimétrica, con lo que para la interpretación de los parámetros beta del modelo utilizamos la exponencial.

IC: Intervalo de confianza.

* El modelo multivariante obtuvo un $R^2 = 0,25$.

† Se ha transformado la variable PTH para analizar la influencia de esta sobre el volumen por cada cambio de 10 unidades en la PTH.

†† Se ha transformado la variable WIN para analizar su influencia sobre el volumen por cada cambio de 1.000 unidades en la variable (WIN).

Análisis de resultados

La tabla 23 muestra los resultados de los análisis univariantes y multivariantes para ver la influencia individual y conjunta, respectivamente, de diferentes parámetros bioquímicos preoperatorios y la edad sobre el volumen. En los resultados de los análisis univariantes se observa que la calcemia, la fosforemia, la PTH y el MIBI positivo, son variables que se asocian individualmente de manera significativa con el volumen ($p < 0,05$). Al analizar la influencia conjunta de estas variables sobre el volumen, vemos que al igual que ocurría con el peso, las variables asociadas conjuntamente de manera significativa son la calcemia, la PTH y el MIBI positivo, explicando un 25% de la variabilidad del volumen. Concretamente, el volumen es 1,34 veces mayor por cada aumento en una unidad

de la calcemia ($p < 0,0001$), y 1,01 veces mayor por cada aumento en 10 unidades de la PTH ($p = 0,0028$). Por otro lado, los pacientes con MIBI positivo, presentaban un volumen glandular 2,13 veces superior ($p < 0,0001$).

5.2. Estudio de la relación de la hipocalcemia postoperatoria con los parámetros bioquímicos preoperatorios y morfológicos glandulares

El segundo objetivo de nuestro estudio, consistía en determinar con nuestros datos, si el calcio y fósforo séricos preoperatorios, junto con el WIN, la concentración plasmática de la PTH, o el peso y volumen de la glándula, eran factores predictivos en la aparición de la hipocalcemia postoperatoria tras la extirpación de un adenoma de paratiroides.

Una vez descartados el “Síndrome del hueso hambriento” y la insuficiencia renal crónica avanzada, que no se dieron en ninguno de nuestros pacientes, para alcanzar este objetivo se utilizó la misma serie de 253 pacientes que en el apartado 5.1. Un total de 205 mujeres con edades medias de 63,13 años (DE 13,66. Rango 21-85) y 48 varones con edades medias de 65,19 (DE 12,1. Rango 39-85) y cuyas características se han expusieron en la tabla 3.

Para relacionar la producción de la hipocalcemia postoperatoria con las variables del estudio, se establecieron 4 tipos de análisis cuyos resultados se exponen a continuación.

5.2.1. Primer análisis: Relación de la hipocalcemia postoperatoria con cada una de las variables epidemiológicas del estudio

Continuando con la metodología de la primera parte de este estudio, se investigó la relación de la producción de la hipocalcemia postoperatoria con las diferentes variables epidemiológicas analizadas en nuestro trabajo: PTH, calcio, fósforo, WIN, peso y volumen glandular. Estas fueron fraccionadas en subgrupos,

Resultados

comprobando y comparando el número y porcentaje de casos de hipocalcemia que se produjo en cada uno de ellos. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 24.

Variables cuantitativas	Valores en los subgrupos	Subgrupos Nº pacientes	Hipocalcemia Nº casos/Nº total	Hipocalcemia Porcentaje (%)	p valor
PTH (pg/ml)	65 - 130	70	10/70	14,28	0,03
	130 - 190	72	18/72	25	
	190 - 260	47	10/47	21,27	
	≥ 260	64	23/64	35,93	
Calcemia (mg/dl)	< 11	73	18/73	24,6	0,03
	11 - 11,5	66	10/66	15,15	
	11,5 - 12	40	7/40	17,5	
	≥ 12	74	26/74	35,14	
Fosforemia (mg/dl)	≥ 3,9	6	2/6	33,3	0,20
	3,9 - 3,3	18	1/18	5,5	
	3,3 - 2,7	63	15/63	23,8	
	< 2,7	166	43/166	25,9	
WIN	< 1.500	78	15/78	19,23	0,02
	1.500 - 2.300	75	13/75	17,3	
	≥ 2.300	100	33/100	33,3	
Peso (mg)	< 1 gr	141	28/141	19,86	0,20
	1 - 2 gr	55	16/55	29,09	
	> 2 gr	57	17/57	29,82	
Volumen (mm ³)	< 700 mm ³	139	30/139	21,58	0,21
	700 - 1.600 mm ³	56	12/56	21,43	
	≥ 1.600 mm ³	58	19/58	32,76	

Tabla 24. Hipocalcemia hallada en los subgrupos de las variables epidemiológicas.

Resultados del primer análisis

En este análisis observamos que existió una relación estadísticamente significativa entre la aparición de hipocalcemia postoperatoria y los valores preoperatorios de la PTH, calcemia y del WIN, pero en cambio no fue así con la fosforemia, el peso y el volumen glandular. La hipocalcemia apareció en mayor proporción cuando los valores de la concentración plasmática de la PTH, calcemia y WIN fueron más altos, que cuando fueron menores, según se describe a continuación:

1. PTH e hipocalcemia postoperatoria: Un 36% del grupo de pacientes con PTH preoperatoria ≥ 260 pg/ml (Grupo 4º), desarrollaron hipocalcemia en el postoperatorio, frente al 14,28% de los del Grupo 1º (PTH de 65 a 130 pg/ml). Los que tuvieron valores situados entre 130 y 260 pg/ml, presentaron porcentajes intermedios ($p=0,03$).

2. Calcemia preoperatoria e hipocalcemia: El Grupo 4º, con calcemias ≥ 12 mg/dl, tuvo un porcentaje de hipocalcemias del 35,14% en el postoperatorio. El Grupo 1º, con calcemias < 11 mg/dl, desarrolló un 24,6% de hipocalcemias. La relación observada entre la calcemia preoperatoria y la aparición de una hipocalcemia postoperatoria fue significativa, pero menos notoria ($p=0,03$).

3. Fosforemia e hipocalcemia: En este caso, no se encontró una relación estadísticamente significativa al comparar ambas variables ($p=0,2$).

4. WIN e hipocalcemia: El Grupo 3º, con valores de WIN más altos (≥ 2.300), produjo un 33,3% de hipocalcemias postoperatorias, mientras que los del Grupo 1º, con valores más bajos de WIN (≤ 1.500), produjeron un 19,23% ($p=0,02$).

5. Peso glandular e hipocalcemia: No se observó una relación estadísticamente significativa al comparar el peso glandular con la hipocalcemia postoperatoria. Un 30% de los pacientes del Grupo 3º, con glándulas de peso ≥ 2 gr, desarrollaron una hipocalcemia postoperatoria, frente a solo un 19,86% del Grupo 1º, con glándulas < 1 gr ($p=0,20$).

6. Volumen glandular e hipocalcemia: Tampoco se encontró significación estadística en la relación entre el volumen glandular y la hipocalcemia postoperatoria. Un 32,76% de los pacientes del Grupo 3º, con glándulas de volumen ≥ 1.600 mm³, desarrollaron una hipocalcemia postoperatoria, frente a un 21,58% del Grupo 1º, con glándulas < 700 mm³ ($p=0,21$).

5.2.2. Segundo análisis. Estudio comparativo entre los grupos con pacientes hipocalcémicos versus normocalcémicos

Para realizar esta segunda comprobación, los 253 pacientes fueron separados en función de los resultados de la calcemia postoperatoria en 2 grupos:

- Grupo 1º: Pacientes en los que se produjo una hipocalcemia < 8 mg/dl durante el postoperatorio, formado por un total de 61 casos (24,11%).
- Grupo 2º: Pacientes normocalcémicos, con calcemia ≥ 8 mg/dl tras la cirugía, constituido por 192 casos (75,88%).

Estos 2 grupos fueron comparados entre sí, para ver si existían diferencias en las variables epidemiológicas del grupo hipocalcémico con relación a las del grupo normocalcémico. En la correlación de los valores de los niveles preoperatorios

Resultados

séricos de PTH, calcio, fósforo, WIN, peso y volumen del adenoma, se obtuvieron los resultados expuestos en la tabla 25.

	Grupo Normocalcémico Media ± DE	Grupo Hipocalcémico Media ± DE	p valor
Nº pacientes = 253	192 (75,88%)	61 (24,11%)	
Calcemia postoperatoria (mg/dl)	8,84 ± 0,64	7,46 ± 0,53	<0,0001
PTH preoperatoria (pg/ml)	210,69 ± 165,88	274,67 ± 237,34	0,01
Calcemia preoperatoria (mg/dl)	11,53 ± 1,10	11,81 ± 1,27	0,18
Fosforemia preoperatoria (mg/dl)	2,59 ± 0,55	2,50 ± 0,67	0,14
WIN	2.508 ± 2.344	3.390 ± 3.210	0,01
Peso glandular (mg)	1.119 ± 1.148	1.798 ± 1.943	0,11
Volumen glandular (mm ³)	975 ± 1.121	1.763 ± 2.431	0,15

Tabla 25. Hipocalcemia vs normocalcemia. Comparación de parámetros.

Resultados obtenidos. Normocalcemia vs hipocalcemia

Del total de pacientes intervenidos, 61 (24,11%) desarrollaron una hipocalcemia postoperatoria, con valor de calcio sérico <8,0 (Grupo 1º o hipocalcémico). Otros 192 tuvieron en el postoperatorio cifras de calcemia normales (Grupo 2º o normocalcémico) (tabla 25 y figura 35).

Al efectuar el análisis de los parámetros evaluados en ambos grupos, se constata que hubo diferencias estadísticamente significativas, al comparar las variables epidemiológicas entre los pacientes hipocalcémicos y normocalcémicos. Los niveles de PTH preoperatoria (274,67±237,34 vs 210,69±165,88) (p=0,01) y el WIN (3.390±3.210 vs 2.508±2.344) (p=0,01) de los adenomas extirpados, fueron significativamente mayores en los pacientes que presentaron hipocalcemia postoperatoria, que en los normocalcémicos. En cambio, la hipocalcemia postoperatoria no guardó ninguna relación con los valores preoperatorios de la calcemia (11,81±1,27 vs 11,53±1,10) (p=0,18), del fósforo (p=0,14), ni con los del peso (1.798±1.943 vs 1.119±1.148) (p=0,11) y el volumen (1.763±2.431 vs 975±1.121) (p=0,15).

La presencia de síntomas o signos de hipocalcemia como ansiedad, parestesias periorales o digitales, con signos de Chvostek o Trousseau negativos,

presentes en 11 pacientes con calcemia <7 mg/ml (4,3%), obligaron a efectuar calciterapia con calcio oral (1 gr cada 8 horas) y “rocaltrol” (1,25 dihidroxicolecalciferol 50 μ g/24 horas). Además y siguiendo el protocolo de actuación existente en nuestro Servicio, también se aplicó el tratamiento en el resto de pacientes del grupo hipocalcémico, ante una cifra de calcio $<7,5$ mg/ml.

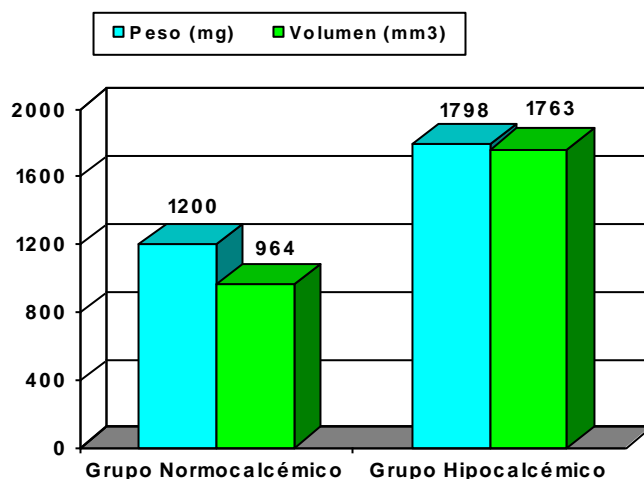


Figura 35. Correlación del peso y volumen de los grupos normocalcémico e hipocalcémico, con aparentes diferencias, pero sin significación estadística.

Los valores de la hipocalcemia, registrados durante las primeras 24 y 48 horas después de la paratiroidectomía, fueron recuperándose con el paso de los días, hasta que se normalizaron y estabilizaron definitivamente, un mes después de la intervención quirúrgica.

Debemos señalar que, en 26 pacientes del grupo hipocalcémico, la paratiroidectomía llevó asociada cirugía tiroidea (14 tiroidectomías totales y 12 lobectomías). Sin embargo, el realizar ambos procedimientos en un mismo tiempo, no tuvo repercusión en el resultado final, ya que, retirando los 26 casos del grupo total y reevaluando los resultados solo con los pacientes no tiroidectomizados, no se modificaron los resultados de las variables epidemiológicas analizadas. La paratiroidectomía se llevó a cabo siempre de forma aislada, y en ningún caso se actuó sobre el resto de las paratiroides sanas, realizándose biopsias intraoperatorias en los casos que fue necesario, pero sin dañar su estructura anatómica ni su vascularización, de forma que se pudiera ocasionar una isquemia de la glándula.

5.2.3. Tercer análisis: Fraccionamiento de la serie en 4 grupos según el nivel de descenso de la calcemia postoperatoria

Basándonos en el concepto que formulamos como "descenso de calcemia" (Nasiri¹⁹), que se describe como la diferencia entre los niveles de calcemia preoperatoria y postoperatoria, se separaron los 253 pacientes en 4 grupos. En función del valor del descenso de la calcemia, se comprobó el número y porcentaje de casos de hipocalcemia postoperatoria que aparecieron en cada grupo. A continuación, se compararon entre sí los valores de las variables epidemiológicas en los diferentes grupos, detallándose los resultados en la tabla 26.

Descenso de la calcemia postoperatoria n = 253	Grupo 1º < 2 mg/dl Media ± DE	Grupo 2º 2 a 3 mg/dl Media ± DE	Grupo 3º 3 a 4 mg/dl Media ± DE	Grupo 4º ≥ 4 mg/dl Media ± DE	p valor
Nº pacientes	52	87	59	55	
Valor del descenso (mg/dl)	1,35 ± 0,54	2,51 ± 0,27	3,45 ± 0,30	5,27 ± 1	<0,0001
Pacientes con hipocalcemia Porcentaje (%)	3/52 (5,76%)	8/87 (9,19%)	18/59 (30,50%)	32/55 (58,18%)	<0,0001
PTH preoperatoria (pg/ml)	153,8 ± 68,5	167,7 ± 75,1	238,7 ± 191,8	374,5 ± 279	<0,0001
Calcemia preoperatoria (mg/dl)	10,6 ± 0,7	11,17 ± 0,5	11,7 ± 0,5	13,10 ± 1,2	<0,0001
Fosforemia preoperatoria (mg/dl)	2,7 ± 0,5	2,6 ± 0,5	2,6 ± 0,5	2,34 ± 0,68	0,0001
Peso glandular (mg)	904 ± 904	937 ± 835	1.344 ± 1.329	2.410 ± 1.947	<0,0001
Volumen glandular (mm ³)	696 ± 758	759 ± 710	1.201 ± 1.598	2.204 ± 2.431	<0,0001
WIN	1.636 ± 732	1.847 ± 852	2.831 ± 2.384	5.026 ± 4.005	<0,0001

Tabla 26. Descenso de la calcemia. Comparación de los diferentes parámetros.

Resultados obtenidos

- Grupo 1º: Descenso de la calcemia <2 mg/dl (n=52).
Hipocalcemia postoperatoria en 3 casos (3/52) =**5,76%**.
- Grupo 2º: Descenso de la calcemia entre 2 y 3 mg/dl (n=87).
Hipocalcemia postoperatoria en 8 casos (8/87) =**9,19%**.
- Grupo 3º: Descenso de la calcemia entre 3 y 4 mg/dl (n=59).
Hipocalcemia postoperatoria en 18 casos (18/59) =**30,50%**.
- Grupo 4º: Descenso de la calcemia >4 mg/dl (n=55).
Hipocalcemia postoperatoria en 32 casos (32/55) =**58,19%**.

En el Grupo 1º se observaron un 5,76% de casos de hipocalcemia postoperatoria. En el 2º, un 19%. En el 3º, un 30,50% y en el Grupo 4º, el porcentaje ascendió hasta el 58,18%. La hipocalcemia postoperatoria (<8 mg/dl), apareció con mayor frecuencia cuanto mayor fue el nivel de “descenso de la calcemia” ($p<0,0001$) (figura 36).

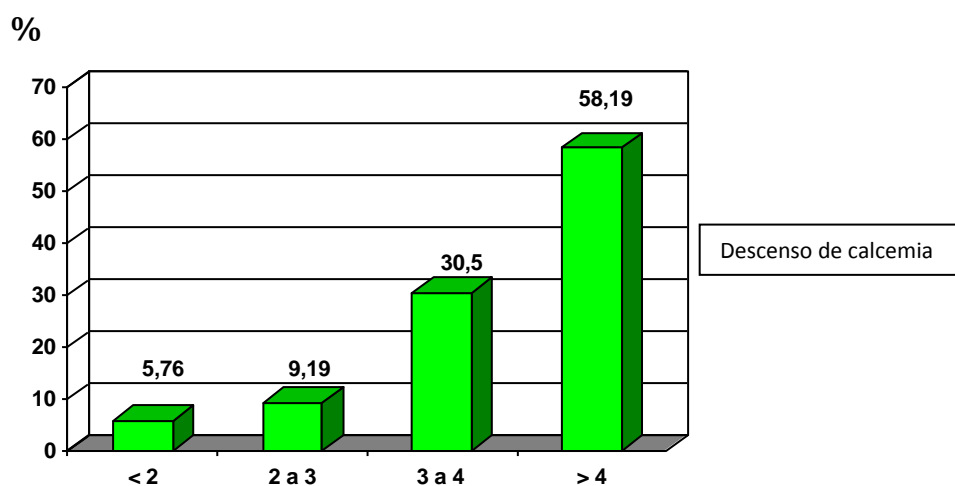


Figura 36. Los 4 Grupos de “descenso de calcemia” (mg).

Porcentaje de hipocalcemia registrada en cada uno de ellos ($p<0,0001$).

Por lo que respecta a la influencia de las variables epidemiológicas en estos resultados, los niveles plasmáticos preoperatorios de PTH, calcio, WIN, peso y volumen glandulares, fueron menores en el Grupo 1º que en el 2º. Asimismo, en éste que en el 3º, y en el 3º que en el 4º, en el que el descenso de la calcemia postoperatoria había sido intenso. Todos los valores fueron aumentando gradual y progresivamente, desde el Grupo 1º (con el menor descenso de la calcemia) hasta el Grupo 4º (con el mayor descenso de la calcemia), en el que se alcanzaron los valores máximos ($p<0,0001$). En este caso también hubo relación con la cifra de fosforemia ($p=0,0001$). La figura 37 muestra la relación con el peso y el volumen glandular.

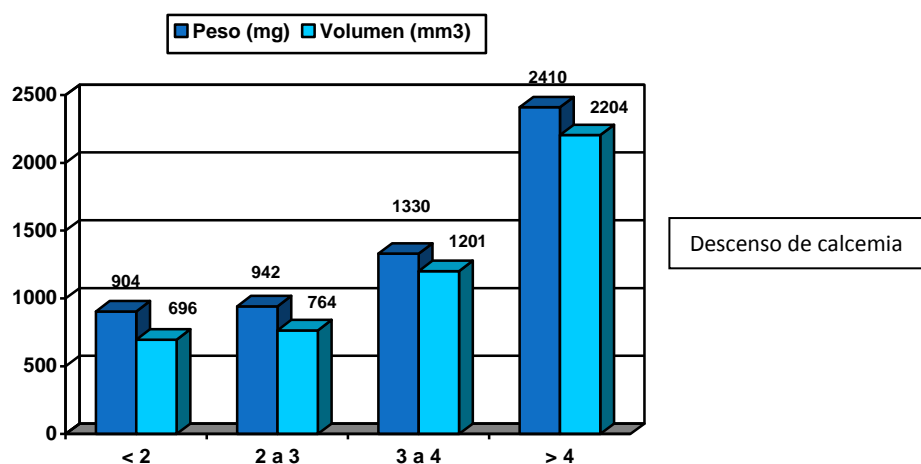


Figura 37. Peso y volumen según el nivel de “descenso de la calcemia” ($p < 0,0001$).

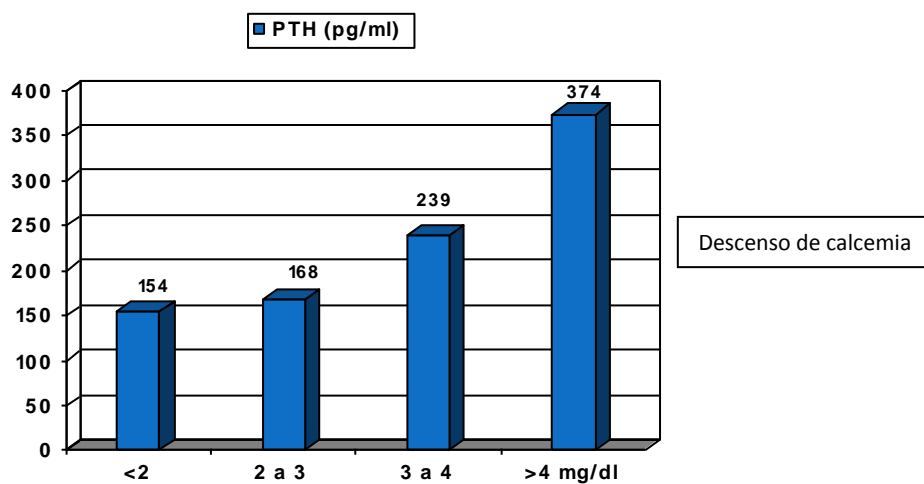


Figura 38. PTH preoperatoria según el nivel de “descenso de la calcemia” ($p < 0,0001$).

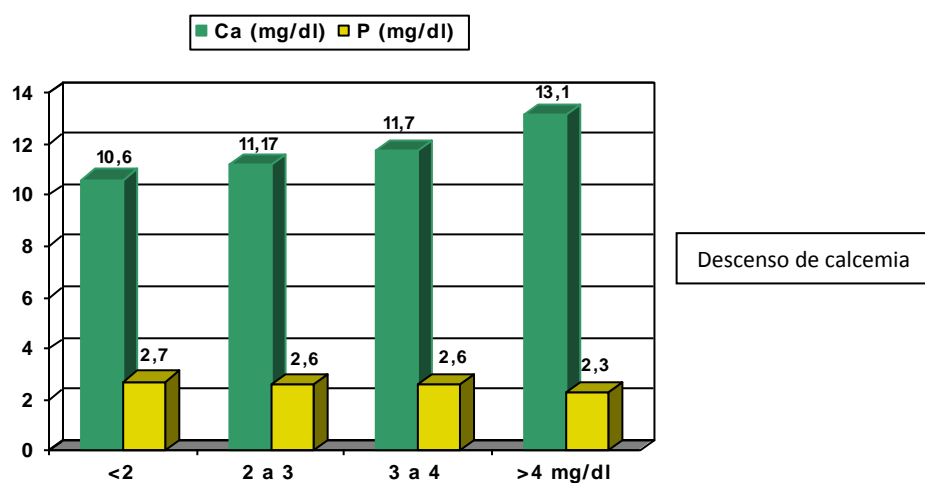


Figura 39. Calcemia y fosforemia preoperatorias según el nivel de “descenso de la calcemia” ($p < 0,0001$).

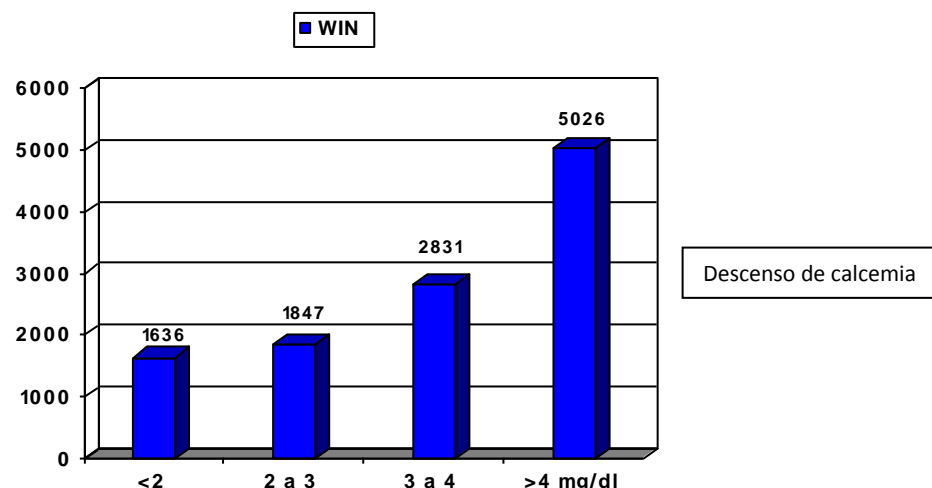


Figura 40. Valor del WIN según el nivel de "descento de la calcemia" ($p < 0,0001$).

La disminución de la calcemia postoperatoria se relacionó positivamente con los niveles preoperatorios sanguíneos de PTH ($p < 0,0001$), calcio ($p < 0,0001$), fósforo ($p = 0,0001$), WIN ($p < 0,0001$), peso y con el volumen del adenoma ($p < 0,0001$) (tabla 26 y figuras 38 a 40).

5.2.4. Cuarto análisis. Análisis multivariante

Para completar este capítulo, se realizó un análisis multivariante mediante los modelos de regresión logística, para ver la influencia de las variables epidemiológicas estudiadas sobre la presencia de hipocalcemia postoperatoria.

Variables	Univariantes	
	OR (IC 95%)	p
Calcemia	1,23 (0,96 – 1,56)	0,0975
Fosforemia	0,77 (0,46 – 1,31)	0,3375
PTH [†]	1,02 (1,001 – 1,03)	0,0314
MIBI +	0,74 (0,37 – 1,46)	0,3816
Peso	1,31 (1,08 – 1,59)	0,0054
Volumen	1,33 (1,11 – 1,59)	0,0024
Edad	0,99 (0,97 – 1,01)	0,3807

Tabla 27. Resultados de los análisis multivariantes mediante los modelos de regresión logística para ver la influencia de ciertas variables sobre la presencia de hipocalcemia.

OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

[†] Se ha transformado la variable PTH para analizar la influencia de ésta sobre la presencia de hipocalcemia por cada cambio de 10 unidades en la PTH.

‖ Se han transformado las variables peso y volumen para analizar la influencia de éstas sobre la presencia de hipocalcemia por cada cambio de 1000 unidades.

Análisis de resultados

La tabla 27 muestra los resultados de los análisis univariantes efectuados para ver la influencia individual de diferentes parámetros bioquímicos preoperatorios y la edad sobre la presencia de hipocalcemia. Se aprecia como la PTH ($p=0,0314$), el peso ($p=0,0054$) y el volumen ($p=0,0024$), son las variables asociadas de manera significativa con la presencia de hipocalcemia. Concretamente, por cada aumento en 10 unidades en la PTH, la probabilidad de presencia de hipocalcemia es 1,02 veces mayor ($p=0,0314$). Por otro lado, la presencia de hipocalcemia es 1,31 veces más probable por cada aumento en 1.000 mg en el peso ($p=0,0054$) y 1,33 veces más por cada aumento en 1.000 unidades en el volumen ($p=0,0024$). Al analizar la influencia conjunta de estas variables sobre la presencia de hipocalcemia mediante el análisis multivariante, únicamente mantuvo su significación estadística la variable referente al volumen.

5.2.5. Síntesis de resultados para la hipocalcemia

Variables relacionadas con la hipocalcemia postoperatoria	Primer análisis	Segundo análisis	Tercer análisis	Cuarto análisis
Calcemia	$p=0,03$	$p=0,17$	$p<0,0001$	$p=0,0975$
Fosforemia	$p=0,20$	$p=0,13$	$p=0,0001$	$p=0,3375$
PTH	$p=0,03$	$p=0,01$	$p<0,0001$	$p=0,0314$
Peso glandular	$p=0,20$	$p=0,10$	$p<0,0001$	$p=0,0054$
Volumen glandular	$p=0,21$	$p=0,15$	$p<0,0001$	$p=0,0024$
WIN	$p=0,02$	$p=0,01$	$p<0,0001$	$P=0,0011$

Tabla 28. Variables relacionadas con la hipocalcemia postoperatoria.

Considerando en conjunto el resultado de los 4 análisis realizados, las variables asociadas con la producción de hipocalcemia postoperatoria fueron: la PTH y el WIN en los 4 análisis. El peso y el volumen, en 2. La calcemia en 2, y la fosforemia en 1.

5.3. Estudio de la Monitorización Intraoperatoria de la PTH y su relación con la Morfocinética Glandular

En la tercera parte de este trabajo expondremos, de forma detallada, los resultados obtenidos durante la puesta en práctica de la MIO y se estudiará la influencia que tiene la morfocinética glandular en los mismos.

5.3.1. Resultados de la prueba

5.3.1.1. Valores de las muestras basales. “Picos” y “valles”

Los resultados de las medias de las muestras basales del estudio, sobre las que se hizo la comparación de las muestras postexeréticas, fueron:

- PTHi basal “estándar” 205,35 pg/ml (DE 188,88).
- PTHi basal “preexerética” 311,79 pg/ml (DE 639,82).

Como ya se ha mencionado en el apartado 4.2.2.3.2, la PTHi basal estándar es el valor de la PTHi antes de comenzar la intervención quirúrgica y la muestra preexerética, la que se obtuvo una vez identificada la lesión durante la cirugía, inmediatamente antes de su exéresis.

Cuando se compararon ambas muestras basales, se observó en primer lugar, que en un gran número de pacientes existía una importante elevación de los valores de PTHi preexerética, con relación a los de la muestra estándar. En segundo lugar, se produjo una gran dispersión en los valores de estas muestras preexeréticas, que mostraron concentraciones muy diferentes a las de las muestras basales estándar ($p < 0,001$). En la figura 41, se puede observar la enorme variabilidad de las concentraciones de la PTHi preexerética obtenidas en nuestra serie, al compararlas con respecto a las muestras basales, tomando como referencia un valor de PTHi basal que se equiparase al 0.

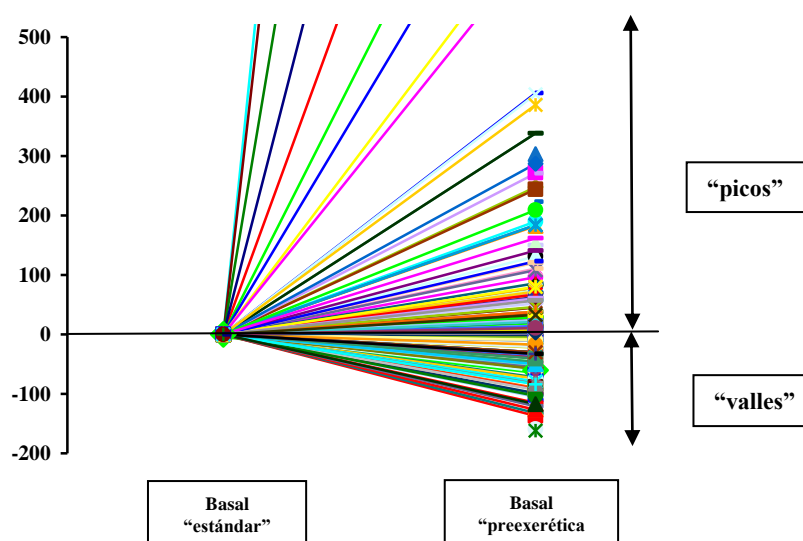


Figura 41. Comparación de las cifras basales de PTHi.

Estas diferencias tan importantes con respecto a las cifras de PTHi basales, son debidas a que durante la realización de esta prueba, se pueden producir **“picos”** de excreción de la PTHi, que originan una elevación de sus niveles en sangre, y también francas disminuciones o **“valles”**, siendo ambas producidas por la manipulación accidental intraoperatoria del adenoma (Riss⁶³).

Dado que estas modificaciones podían influir en los resultados de la prueba, fueron analizadas en este apartado. De modo que, según la variación de los valores preexeréticos de la PTHi con respecto al nivel basal, los pacientes fueron clasificados en 4 grupos, tal y como se muestra en la tabla 29:

Nº pacientes = 197	Nº pruebas n (%)	Variación de la PTH Media ± DE
Grupo 1 "amplio" aumento PTH ≥ 150 (pg/ml)	30 (15,23%)	+ 839 ± 1.269
Grupo 2 "moderado" aumento PTH > 50 < 150 (pg/ml)	30 (15,23%)	+ 85 ± 25
Grupo 3 "no" hubo aumento PTH ± 50 (pg/ml)	80 (40,61%)	- 1 ± 27
Grupo 4 "disminución" PTH ≤ 50 (pg/ml)	57 (28,93%)	- 117 ± 71

Tabla 29. Influencia de la manipulación cervical sobre los valores intraoperatorios de PTH.

“Picos” y “valles” preexeréticos.

Los grupos que mostraron “picos” de amplio aumento (15,23%) y moderado aumento (15,23%), de la concentración plasmática de PTHi en la muestra basal preexerética, alcanzaron el 30% del total de la serie. De la misma forma, el Grupo 4 con una disminución >50 pg/ml en el valor preexerético, también incluye casi un 30% de los pacientes.

En la parte final de este capítulo, se analizará con detalle la influencia de la morfocinética glandular en la producción de los “picos” y “valles” preexeréticos. Los hallazgos obtenidos son de gran interés práctico, porque como tendremos ocasión de mostrar, los “picos” más altos son los responsables de la producción de falsos negativos y de falsos positivos (errores de la prueba) durante la realización de la MIO, dependiendo de cual sea el Criterio de Interpretación que se utilice en la misma.

5.3.1.2. Resultados de la prueba según el Criterio de Interpretación utilizado

Aunque la serie consta de un total de 189 pacientes, la prueba se realizó 197 veces, ya que hubo varios pacientes en los que tuvo que repetirse debido a diferentes motivos, siendo los resultados los siguientes:

Las medias postexeréticas de las concentraciones plasmáticas de la PTH en los pacientes curados (VP y FN), según el Criterio de Viena, fueron: a los 10 minutos 58,43 pg/ml (DE 88,59) y a los 25 minutos de 34,19 pg/ml (DE 38,82).

Gradientes de caída de la PTH en los pacientes curados (figura 42):

En todos los pacientes curados, se produjo un descenso de la concentración plasmática de PTHi $\geq 50\%$ y postoperatoriamente se normalizaron las cifras de calcemia.

- Comparados los valores postexeréticos con los de la muestra basal “estándar”, el gradiente de caída a los 10 minutos fue de 69,11% (DE 39,98) y a los 25 minutos, de 81,05% (DE 16,82) ($p < 0.001$).

- Comparados los valores postexeréticos con los de la muestra basal “preexerética”, a los 10 minutos fueron 70,82% (DE 18,42) y a los 25 minutos, de 79,24% (DE 22,06) ($p < 0,001$).

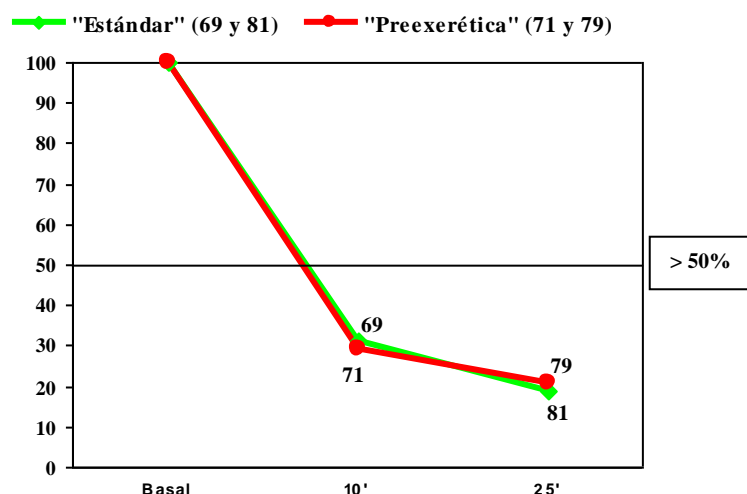


Figura 42. Gradientes de caída de la PTH en los pacientes curados ($p < 0,001$).

En definitiva, cuando se comparan los valores de las muestras postexeréticas con los de las 2 muestras basales, y se relacionan con la curación de los enfermos, se obtienen los resultados de la prueba. En el siguiente apartado, se puede observar cómo estos resultados varían según cual sea el Criterio de Interpretación de la prueba utilizado.

✚ Criterio de Miami

El **Criterio de Miami** (tabla 30 y figura 43), establece como válido para hacer la comparación, un gradiente de descenso de la PTHi en la muestra postexerética, tomada 10 minutos después de la escisión, $\geq 50\%$ de su concentración plasmática desde el nivel basal más alto (preincisional o preexcisional).

En nuestra serie a los 10 minutos produjo 175 VP (88,8%), con un gradiente de caída medio de 72,30%; detectó 9 VN (4,56%), con gradientes de caída de 20,77%; produjo 7 FN (3,55%), con gradientes de caída de 33,79% y 6 FP (3%), cuyos gradientes de caída fueron de 58,62%.

Aunque este criterio no contempla para su validación, los resultados de la muestra postexerética de los 25 minutos, en ella la cifra de FP ascendió a 9, con gradientes de caída de 62,16%, a expensas del grupo de los VN que bajaron de 9 a 6 (gradientes de caída de 23,11%), siendo 178 los VP (82,03% de gradiente de caída) y 4 los FN, con gradientes de caída de 37,55%.

Estudio prospectivo Nº pacientes = 197	Criterio de Miami		Criterio de Viena	Criterio de Viena modificado
	≥50% a los 10 minutos sobre el valor basal más elevado ("estándar" o "preexerético")		≥50% a los 10 minutos sobre la basal "estándar"	≥50% a los 25 minutos sobre la basal "estándar"
	10 min.	25 min.	10 min.	25 min.
Verdaderos positivos	175 (88,8%)	178 (90,4%)	162 (82,2%)	174 (88,32%)
Verdaderos negativos	9 (4,56%)	6 (3%)	15 (7,61%)	15 (7,61%)
Falsos positivos	6 (3%)	9 (4,56%)	0	0
Falsos negativos	7 (3,55%)	4 (2%)	20 (10,15%)	8 (4,06%)

Tabla 30. Resultados de la prueba según el Criterio utilizado. Criterios de Miami y Viena.

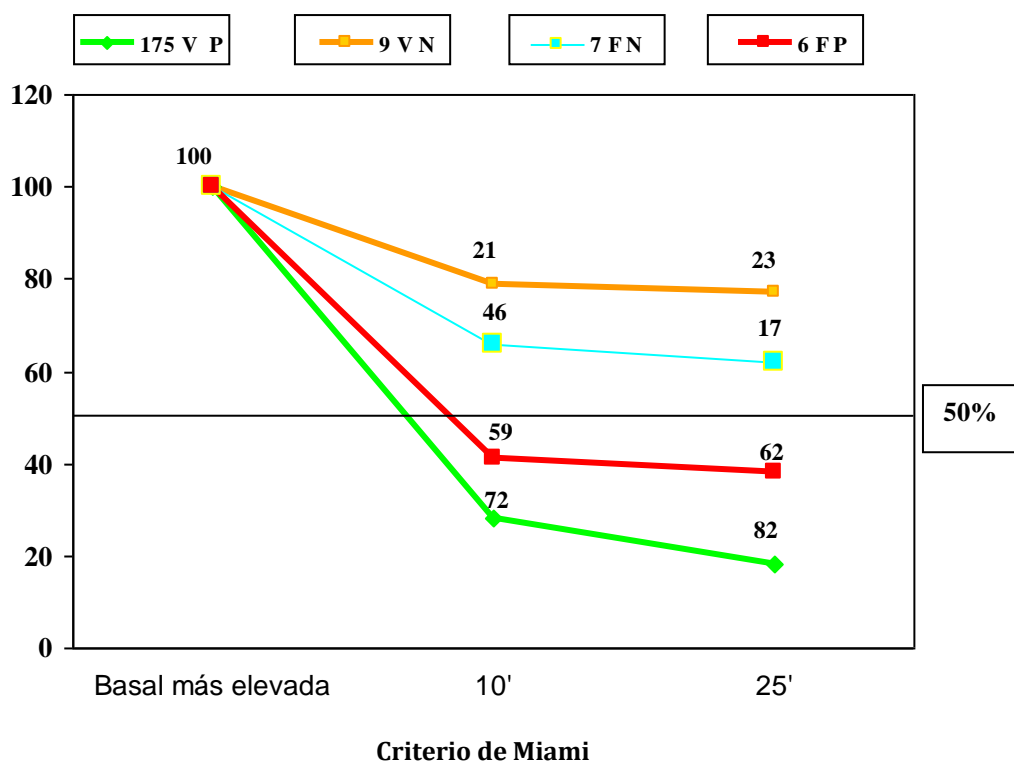


Figura 43. Gradientes de caída de la PTH y resultados de la prueba utilizando el Criterio de Miami.

El Criterio de Miami, al tomar como referencia el valor más elevado de cualquiera de las 2 muestras sanguíneas basales, evita la cifra más baja ("valles" que pueden producirse en la basal preexerética) y con ello, disminuye el número de los falsos negativos. Sin embargo, esto supone la aparición de falsos positivos, ya que al hacer la comparación con el valor más alto, se puede producir una caída en el valor PTH $\geq 50\%$ en pacientes que no están curados.

✚ Criterio de Viena y Criterio de Viena modificado

El **Criterio de Viena**, acepta un gradiente de caída de la PTH $\geq 50\%$ desde el nivel basal sanguíneo preincisional o “estándar”, 10 minutos después de la escisión del tejido paratiroideo patológico (tabla 30 y figura 44).

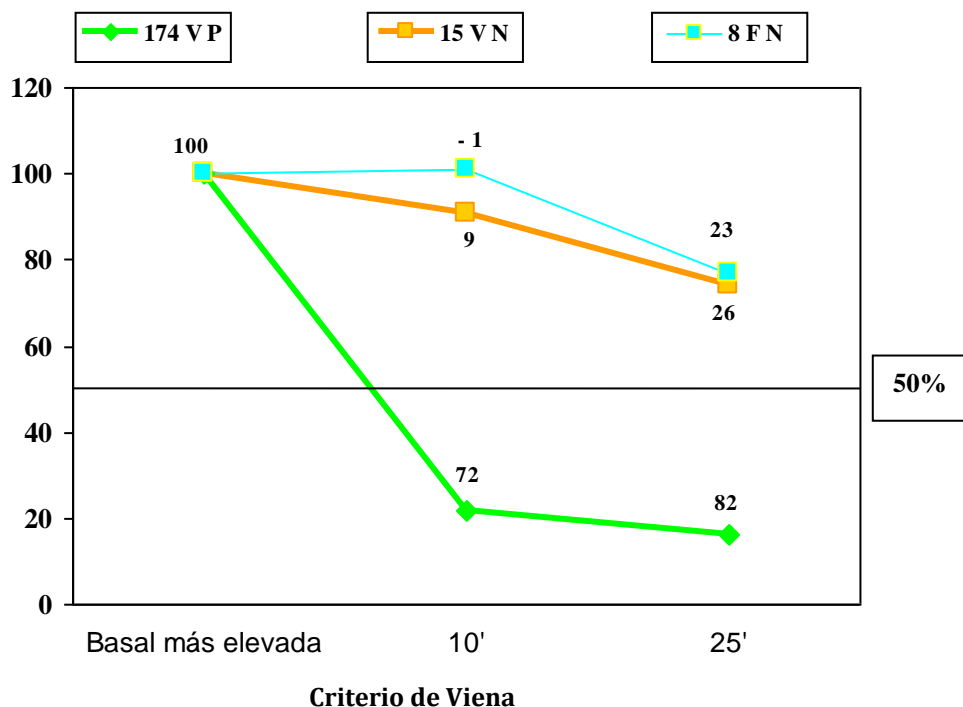


Figura 44. Gradientes de caída de la PTH y resultados de la prueba utilizando el Criterio de Viena.

Durante la realización de nuestro trabajo se ha podido comprobar, que esta muestra única de referencia resulta en ocasiones algo precoz, al no recoger las caídas tardías de la PTH, producidas cuando aparecen “picos” o por una cinética más lenta de su degradación, lo que lleva a la aparición de falsos negativos (a los 10 minutos). Para intentar evitar este problema, en nuestro Servicio se utiliza el Criterio de Viena modificado, que toma como valor de referencia la cifra de PTHi a los 25 minutos, en el caso de no haberse alcanzado el gradiente de caída de la PTH $\geq 50\%$, a los 10 minutos. De esta forma, se prolonga el tiempo disponible para la degradación de la PTH y se consigue que algunos falsos negativos (en la muestra postexerética de los 10 minutos) se manifiesten finalmente como verdaderos positivos.

A los 10 minutos, después de la escisión del tejido paratiroideo patológico, utilizando el **Criterio de Viena** se obtuvo un resultado de 15 VN (7,61%), con gradientes de caída de 8,80%, pero produjo 20 FN (10,15%), con gradientes de caída de -0,52%. Detectó bien los 162 enfermos curados (82,2%) o VP, por escisión completa de todo el tejido patológico, con gradientes de caída de 77,70% y no produjo falsos positivos (tabla 26 y figura 45). De los 20 FN, 9 habían tenido “picos” de elevación de la PTH >150 pg/ml y 5 con valores situados entre 50 y 150. Los otros 6 casos correspondieron a pacientes en los que como consecuencia de una lenta degradación de la PTH, se retrasó el descenso de los valores de la misma.

A los 25 minutos y tomando como referencia el **Criterio de Viena modificado**, mejoraron los resultados de la prueba. Hubo 12 de los FN, que se transformaron en VP, quedando tan solo 8 casos, en los que las cifras de PTH cuyo gradiente de caída había sido de 23,37%, se normalizaron a las 24 horas. De estos 8 FN, 4 fueron producidos por “picos” preexeréticos extraordinariamente altos (3.141, 2.039, 5.122 y 4.590) y otros 4, por una lenta degradación de la PTH. El gradiente de caída de los 15 VN fue de 25,73%. No produjo ningún falso positivo. Todos los demás, 174 casos (88,3%), con gradientes de caída de 83,70%, fueron VP (tabla 30 y figura 44).

Por todo ello, en nuestra opinión este es el Criterio más adecuado a la hora de interpretar los resultados de la prueba. En nuestra serie, identificó todos los verdaderos negativos, prácticamente evitó los falsos positivos y, si bien produjo falsos negativos a los 10 minutos (cuyas causas se intentarán dilucidar a continuación), estos casi desaparecen a los 25 minutos, por lo que la cifra de conversiones obligadas o de re-exploraciones cervicales es muy baja.

Es importante recalcar que la muestra basal “estándar”, utilizada como referente en este Criterio, debe de ser contemplada y complementada con la preexerética, porque si en ésta se producen “picos” de excreción, aplicando el Criterio de Viena se pueden producir falsos negativos.

5.3.1.3. Síntesis de los resultados de la prueba

En este apartado (tabla 31), presentamos los resultados anteriormente descritos.

	Verdaderos Positivos	Verdaderos Negativos	Falsos Positivos	Falsos Negativos
Criterio de Miami (10 min)	175 (88,8%)	9 (4,56%)	6 (3%)	7 (3,55%)
Criterio de Viena modificado (25 min)	174 (88,3%)	15 (7,61%)	0	8 (4,06%)

Tabla 31. Resultados finales de la prueba.

Criterio de Miami

Con el Criterio de Miami, a los 10 minutos se obtendrían 175 (88,8%) verdaderos positivos, los falsos negativos se reducirían a 7 (3,55%), pero se producirían 6 (3%) falsos positivos, a expensas de los 15 verdaderos negativos que pasarían a ser 9 (4,56%).

Criterio de Viena modificado

Con la aplicación de este Criterio, la cifra de verdaderos positivos sería de 174 (88,3%), la de falsos negativos a los 25 minutos sería de 8 (4,06%), no habría falsos positivos y se detectarían los 15 verdaderos negativos (7,61%).

5.3.1.4. Aciertos y errores de la prueba

Aciertos de la prueba

Los aciertos de la prueba (tabla 32 y figura 45) engloban la suma de los valores verdaderos positivos y verdaderos negativos.

Fueron de 93,36% para el Criterio de Miami y de 95,91% para el de Viena modificado. Es decir, en nuestra serie los mejores resultados se obtuvieron utilizando el Criterio de Viena modificado.

Criterios de evaluación	Verdaderos positivos	Verdaderos negativos	Total aciertos
Criterio de Miami Caída de PTH $\geq 50\%$ a los 10 minutos sobre el valor basal más elevado ("estándar" o "preexerético")	175 (88,8%)	9 (4,56%)	93,36%
Criterio de Viena modificado Caída de PTH $\geq 50\%$ a los 25 minutos sobre la muestra basal "estándar"	174 (88,3%)	15 (7,61%)	95,91%

Tabla 32. Aciertos de la prueba.

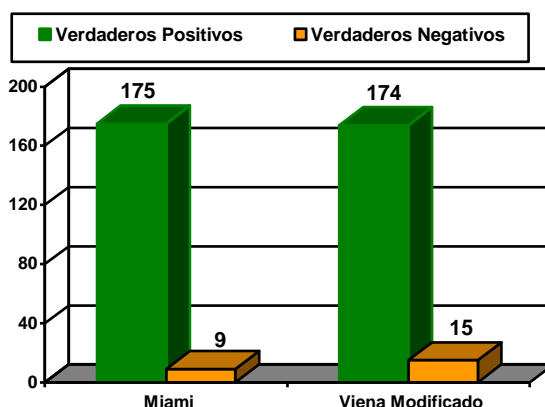


Figura 45. Aciertos de la prueba.

Errores de la prueba

Engloba la suma de los falsos positivos y los falsos negativos (tabla 33 y figura 46). Con el Criterio de Miami, se produjeron un total de 6,55% fallos: 6 falsos positivos y 7 falsos negativos. Con el de Viena modificado, la cifra de errores fue del 4,06% (8 casos), todos ellos falsos negativos.

Los falsos positivos provocan la falsa convicción de que el paciente está curado, cuando en realidad no lo está. Son responsables de cuadros de hiperparatiroidismo persistente y obligan a realizar, en un segundo tiempo, una reintervención quirúrgica al paciente para extirpar todo el tejido patológico que no se extrajo en la primera.

Los falsos negativos obligan a prolongar la intervención quirúrgica, para hacer una exploración cervical completa hasta encontrar el tejido patológico residual, y a repetir la MIO hasta que el gradiente de caída de la PTH sea $\geq 50\%$.

Criterios de Interpretación	Falsos positivos	Falsos negativos	Total Fallos
Criterio de Miami Caída de PTH $\geq 50\%$ a los 10 minutos sobre el valor basal más elevado ("estándar" o "preexerético")	6 (3%)	7 (3,55%)	6,55%
Criterio de Viena modificado Caída de PTH $\geq 50\%$ a los 25 minutos sobre la muestra basal "estándar"	0	8 (4,06%)	4,06%

Tabla 33. Errores de la prueba.

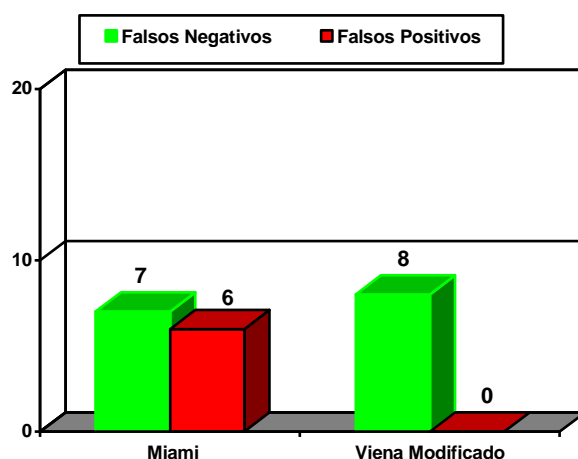


Figura 46. Errores de la prueba.

5.3.1.5. Valores de la prueba

Con relación a los valores de la prueba, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y exactitud, encontramos que también se obtuvieron mejores resultados con el Criterio de Viena modificado que con el de Miami (tablas 34 y 35, y figuras 47-49).

Las sensibilidades globales fueron 96,15% y 95,60%; las especificidades fueron del 60% y 100%, y las precisiones de 93,40% y 95,94%, para el Criterio de Miami y Viena modificado respectivamente (tabla 34 y figuras 47-49).

Nº pacientes = 197	Criterio de Miami ≥50% a los 10 minutos sobre el valor basal más elevado ("estándar" o "preexerético")		Criterio de Viena ≥50% a los 10 minutos sobre la muestra basal "estándar"	Criterio de Viena modificado ≥50% a los 25 minutos sobre la muestra basal "estándar"
	10 min.	25 min.	10 min.	25 min.
Sensibilidad	96,15%	97,80%	89,01%	95,60%
Especificidad	60,00%	40,00%	100%	100%
Valor Predictivo Positivo	96,69%	95,19%	100%	100%
Valor Predictivo Negativo	56,25%	60,00%	42,86	65,22%
Exactitud	93,40%	93,40%	89,85%	95,94%

Tabla 34. Valores de la prueba según los Criterios de Miami y Viena modificado.

Nº pacientes = 197	Criterio de Miami		Criterio de Viena	Criterio de Viena modificado
	≥50% a los 10 minutos sobre el valor basal más elevado ("estándar" o "preexerético")		≥50% a los 10 minutos sobre la muestra basal "estándar"	≥50% a los 25 minutos sobre la muestra basal "estándar"
	10 min.	25 min.	10 min.	25 min.
Sensibilidad	91,92 - 98,30	94,11 - 99,29	83,32 - 92,99	91,22 - 97,94
Especificidad	32,89 - 82,54	17,46 - 67,11	92,99 - 99,39	74,65 - 99,39
Valor Predictivo Positivo	92,59 - 98,65	67,11 - 97,63	97,11 - 99,94	97,31 - 99,95
Valor Predictivo Negativo	30,55 - 79,25	27,37 - 86,31	26,76 - 60,48	42,82 - 82,81
Exactitud	88,73 - 96,29	88,73 - 96,29	84,55 - 93,54	91,87 - 98,10

Tabla 35. Intervalos de confianza según el Criterio de Interpretación utilizado (95% I. C.)

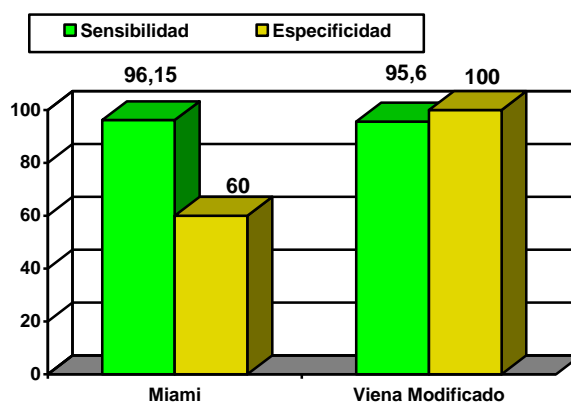


Figura 47. Valores de la prueba. Sensibilidad y Especificidad con los distintos Criterios analizados.

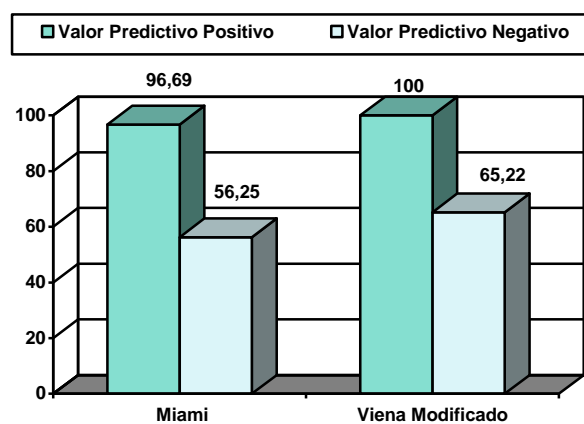


Figura 48. Valores de la prueba. VPP y VPN de los distintos Criterios analizados.

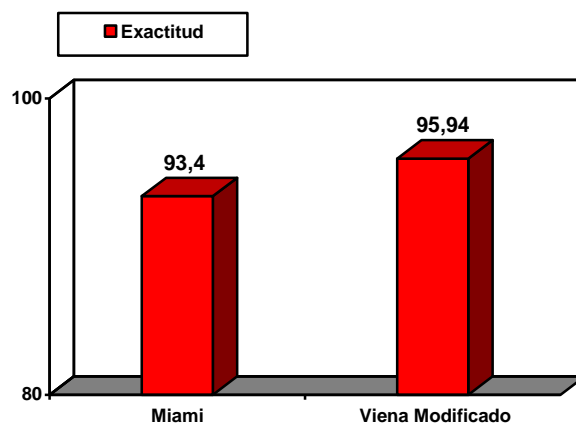


Figura 49. Valores de la prueba. Exactitud de los distintos Criterios analizados.

Por tanto, en nuestro estudio se obtuvieron mejores resultados utilizando el Criterio de Viena modificado, que con el de Miami.

5.3.2. Morfocinética glandular en la MIO

5.3.2.1. Influencia de la edad en la morfocinética glandular

Las glándulas de los pacientes menores de 50 años fueron de mayor peso que las de los mayores de 50 ($p=0,01$). Además, tuvieron unos gradientes de descenso de la PTH más elevados que los mayores de 50 años, tanto a los 10 minutos ($74,33\pm 27,22$ vs $65,28\pm 43,29$) ($p=0,01$), como a los 25 minutos ($83,71\pm 15,45$ vs $78,13\pm 19,81$) ($p=0,01$), sobre la muestra basal "estándar. Si se hace la comparación con respecto a la muestra basal preexerética, los gradientes de descenso fueron $74,03\pm 17,54$ vs $68,42\pm 20,43$, a los 10 minutos y $83,71\pm 15,45$ vs $77,04\pm 24,62$ ($p=0,01$), a los 25 minutos (tabla 36 y figuras 50 y 51).

Edad	< 50 años	≥ 50 años	p valor
Nº pacientes = 187	Media ± DE	Media ± DE	
Nº pacientes	32	155	
Edad media	40,94 ± 7,80	68,45 ± 9,01	<0,0001
Rango	21 - 49	50 - 85	
Calcemia preoperatoria (mg/dl)	11,56 ± 1,13	11,34 ± 0,98	0,42
Fosforemia preoperatoria (mg/dl)	2,76 ± 0,77	2,65 ± 0,51	0,96
PTHi (pg/ml)	249,09 ± 263,73	194,54 ± 155,98	0,55
Índice de Wisconsin	3.057 ± 3.700	2.276 ± 2.094	0,54
Gradiente de caída de PTH a los 10 y 25 min (media en % ± DE), sobre la basal "estándar"	74,33 ± 27,22 83,71 ± 15,45	65,28 ± 43,29 78,13 ± 19,81	0,01 0,01
Gradiente de caída de PTH a los 10 y 25 min (media en % ± DE), sobre la basal "preexerética"	74,03 ± 17,54 83,71 ± 15,45	68,42 ± 20,43 77,04 ± 24,62	0,01 0,01
Peso (mg)	1.565 ± 1.572	1.020 ± 1.149	0,01
Volumen (mm ³)	1.403 ± 1.705	862 ± 1.356	0,06
Valor de los "picos" de PTH	37 ± 383	120 ± 631	0,31

Tabla 36. Influencia de la edad en la MIO.

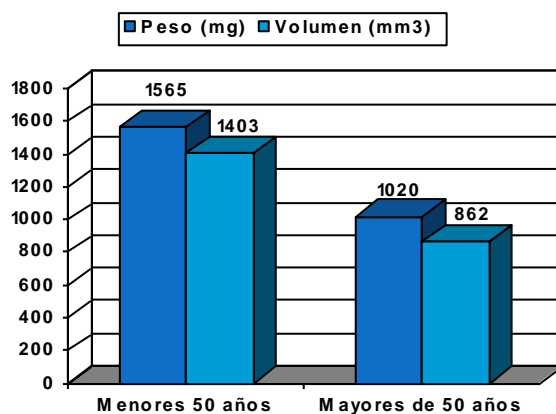


Figura 50. Influencia de la edad sobre el peso y volumen glandular.

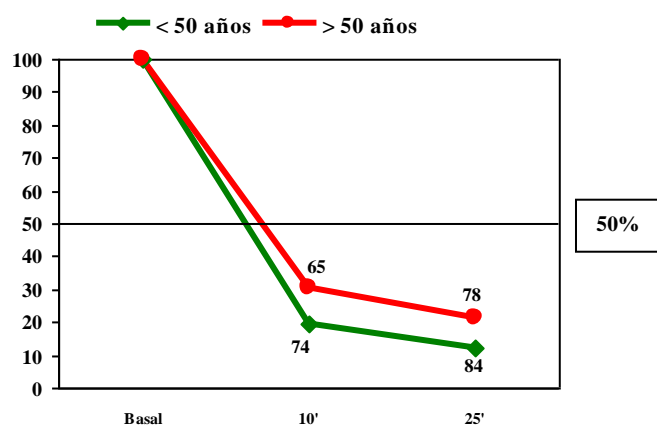


Figura 51. Influencia de la edad sobre los gradientes de caída de la PTH (p=0,01).

5.3.2.2. Análisis comparativo de los parámetros morfológicos con la cinética de caída de la PTH en la Monitorización Intraoperatoria

Peso de la glándula extirpada y cinética de caída de la PTHi

En función del peso de la glándula extirpada, los pacientes fueron clasificados en 3 grupos, para relacionarlos después con los valores de la PTH plasmática antes y después de la extirpación del adenoma.

- Grupo 1º: Peso <1 gr (n=118). Valor medio 460 mg (DE 244).
- Grupo 2º: Peso de 1-2 gr (n=39). Valor medio 1.342 mg (DE 291).
- Grupo 3º: Peso \geq 2 gr (n=30). Valor medio 3.389 mg (DE 1.552).

En cada uno de estos grupos, fueron comparados los valores de las concentraciones plasmáticas de la PTH basal, los de las muestras postexeréticas y los gradientes de caída postexerética (tabla 37).

Peso (gr)	Grupo 1º	Grupo 2º	Grupo 3º	p valor
	< 1 Media \pm DE	1 a 2 Media \pm DE	\geq 2 Media \pm DE	
Nº pacientes	118	39	30	
Valor medio (mg)	460 \pm 244	1.342 \pm 291	3.389 \pm 1.552	<0.0001
PTH basal "estándar" (pg/ml)	158,07 \pm 89,96	225,38 \pm 133	371,6 \pm 380,76	<0.0001
PTH basal "preexerética" (pg/ml)	238,86 \pm 531,55	405,05 \pm 946,75	492,00 \pm 615,67	<0.0001
PTH postexerética a los 10 minutos (pg/ml)	49,6 \pm 50,58	80,67 \pm 139,90	77,13 \pm 114,71	0,03
Gradiente de caída \geq 50% a los 10 minutos sobre basal "estándar"	64,2 \pm 47,18	69,60 \pm 33,35	75,05 \pm 15,33	0,19
Gradiente de caída \geq 50% a los 10 minutos sobre basal "preexerética"	66,32 \pm 21,6	71,59 \pm 14,78	80,47 \pm 10,07	0,0017
PTH postexerética a los 25 minutos (pg/ml)	32,04 \pm 29,52	42,62 \pm 59,56	43,50 \pm 45,71	0,02
Gradiente de caída \geq 50% a los 25 minutos sobre basal "estándar"	77,19 \pm 20,36	82,19 \pm 15,94	84,55 \pm 8,79	0,13
Gradiente de caída \geq 50% a los 25 minutos sobre basal "preexerética"	74,83 \pm 26,81	81,43 \pm 10,30	87,75 \pm 6,10	0,0008

Tabla 37. Peso de la glándula extirpada y cinética de caída de la PTH en la MIO.

Volumen de la glándula extirpada y cinética de caída de la PTHi

Siguiendo con la metodología que hemos aplicado para el peso, los pacientes fueron separados en 3 grupos, en función del volumen glandular:

- Grupo 1º: Pacientes con glándulas $<700 \text{ mm}^3$ (n=122). Valor medio 313 mm^3 (DE 193).
- Grupo 2º: Glándulas de $700-1.600 \text{ mm}^3$ (n=33). Valor medio 1.070 mm^3 (DE 256).
- Grupo 3º: Con glándulas $\geq 1.600 \text{ mm}^3$ (n=32). Valor medio 3.280 mm^3 (DE 2.203).

En cada uno de estos grupos fueron evaluados los valores de las concentraciones plasmáticas de la PTH basal, los de las muestras postexeréticas y los gradientes de caída postexerética (tabla 38). Para el estudio, en el caso de la enfermedad multiglandular, tomamos como referencia el peso y el volumen de la glándula mayor.

Volumen (mm^3)	Grupo 1º < 700 Media \pm DE	Grupo 2º 700 - 1.600 Media \pm DE	Grupo 3º ≥ 1.600 Media \pm DE	p valor
Nº pacientes	122	33	32	
Valor medio (mm^3)	313 ± 193	1.070 ± 256	3.280 ± 2.203	<0.0001
PTH basal "estándar" (pg/ml)	$164,41 \pm 100$	$200,7 \pm 105,73$	$371,25 \pm 371,7$	0,0002
PTH basal preexerética (pg/ml)	$185,69 \pm 205,57$	$489,09 \pm 1.075,56$	$623,34 \pm 1.013,40$	<0.0001
PTH postexerética a los 10 minutos (pg/ml)	$49,02 \pm 52,62$	$69,79 \pm 95,61$	$94,65 \pm 158,5$	0,02
Gradiente de caída $\geq 50\%$ a los 10 minutos sobre basal "estándar"	$68,44 \pm 23,91$	$56,92 \pm 82,80$	$72,30 \pm 25,14$	0,48
Gradiente de caída $\geq 50\%$ a los 10 minutos sobre basal "preexerética"	$65,98 \pm 20,82$	$72,33 \pm 17,17$	$81,09 \pm 9,50$	<0.0001
PTH postexerética a los 25 minutos (pg/ml)	$31,48 \pm 27,46$	$40,12 \pm 47,43$	$49,46 \pm 64,88$	0,10
Gradiente de caída $\geq 50\%$ a los 25 minutos sobre basal "estándar"	$78,64 \pm 16,9$	$77,87 \pm 26,45$	$83,88 \pm 11,77$	0,22
Gradiente de caída $\geq 50\%$ a los 25 minutos sobre basal "preexerética"	$74,85 \pm 25,88$	$81,10 \pm 14,13$	$88,44 \pm 6,34$	<0.0001
Valor de los "picos"	21 ± 183	288 ± 1088	253 ± 846	0,02

Tabla 38. Volumen de la glándula extirpada y cinética de caída de la PTH en la MIO.

Análisis de resultados

Como se puede observar en las tablas anteriormente expuestas, existe una relación directa y estadísticamente significativa ($p < 0,001$), entre la morfología y la funcionalidad glandular (tablas 37 y 38, y figuras 52-54). Las glándulas más grandes (mayor peso y volumen), produjeron cifras más altas de PTH, en relación directa con su tamaño, y las más pequeñas, cifras más bajas ($p < 0,0001$).

Ambas muestras basales de PTH fueron aumentando progresivamente de valor desde los primeros grupos, con valores más bajos, hasta el Grupo 3º, formado por las glándulas de mayor peso y volumen ($p < 0,0001$) (figura 52).

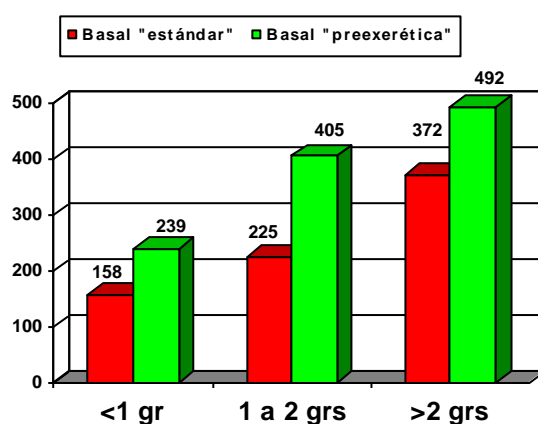


Figura 52. Valores de las muestras basales en función del peso glandular.

Esta circunstancia, se repite también con las muestras postexeréticas, ya que existe una relación directa entre el valor del peso y volumen, con las cifras postescisionales de la PTH, tanto a los 10 ($p = 0,03$) como a los 25 minutos ($p = 0,02$), cuyos valores plasmáticos (pg/ml) fueron aumentando progresivamente, desde el Grupo 1º hasta el Grupo 3º (figura. 53).

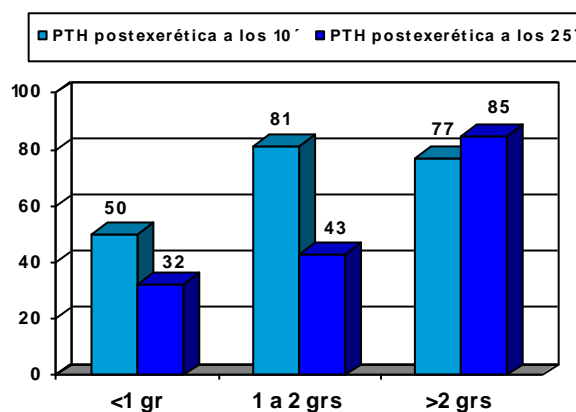


Figura 53. Valores de las muestras postexeréticas (10 y 25 minutos) en función del peso.

En esta misma línea, se evidenció una relación directa entre el peso y volumen glandular y las cifras de la cinética de degradación o gradientes de caída de la PTH, que se comportan de idéntica manera, independientemente de la muestra basal de referencia sobre la que se haga la comparación (figura 54).

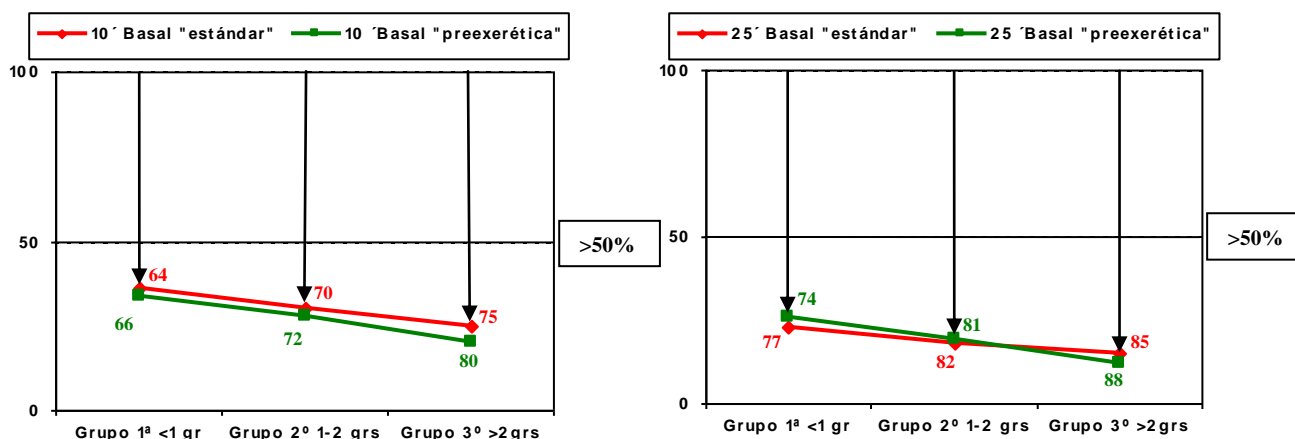


Figura 54. Gradientes de caída de la PTH a los 10 y 25 minutos en función del peso.

Cuando las muestras postexeréticas se comparan con las muestras basales, la relación es directa y proporcional, tanto en la muestra de los 10 como en la de 25 minutos. Las glándulas de menor peso y volumen (Grupos 1º), tuvieron unos gradientes de caída de la PTH menores que las del Grupo 2º y estos a su vez, menores que las del Grupo 3º (constituido por las glándulas de mayor tamaño). Sin embargo, las diferencias solo alcanzan significación estadística cuando se toma como referencia la muestra basal preexerética, siendo $p=0,0017$ a los 10 minutos, y $p=0,0008$ a los 25 minutos, con relación al peso, y $p<0,0001$, si se comparan con los volúmenes glandulares.

5.3.2.3. Relación de la Morfocinética glandular con la producción de los “picos” y “valles” preexeréticos

En la tabla 29 (“picos” y “valles” preexeréticos), se mostraban los 4 grupos formados en función de la diferencia existente entre los valores de las muestras basales “preexerética” y “estándar”. En el apartado anterior se ha analizado también su importancia en los resultados finales de la prueba.

Resultados

En este último apartado, analizaremos la influencia de la morfocinética glandular en la producción de estos “picos” y “valles” preexeréticos (tabla 39 y figuras 55-58).

“Picos” y “valles” de PTH (valor)	Grupo 1º ≥ 150 pg/ml Media ± DE	Grupo 2º > 50 y < 150 Media ± DE	Grupo 3º ± 50 pg/ml Media ± DE	Grupo 4º < 50 pg/ml Media ± DE	p valor
Nº pacientes	30	30	80	57	
Porcentaje sobre el total (%)	15,22 %	15,22 %	40,60%	28,93 %	
Valor medio de los “picos” (pg/ml)	839 ± 1.269	85 ± 25	- 1 ± 27	- 117 ± 71	<0,0001
Peso glandular(mg)	1.583 ± 1.732	1.068 ± 1.410	1.036 ± 1.199	940 ± 736	<0,63
Volumen glandular (mm ³)	1.650 ± 2.443	1.095 ± 1.427	844 ± 1.160	718 ± 725	<0,24
PTH preoperatoria (diagnóstica)	280,9 ± 295,96	221,2 ± 94,46	154,72 ± 2,34	219,16 ± 63,10	<0,0001
PTH basal “estándar” (pg/ml)	330,83 ± 368,15	193,23 ± 151,17	144,68 ± 4,65	230,82 ± 135,26	<0,0001
PTH basal preexerética (pg/ml)	1.169,67 ± 1.337,22	278,40 ± 146,84	143,54 ± 88,42	113,98 ± 97,26	<0,0001
PTH postexerética a los 10 minutos (pg/ml)	174,50 ± 176,48	79,00 ± 58,45	42,74 ± 39,68	32,74 ± 22,17	<0,0001
Gradiente de caída ≥50% a los 10 minutos sobre basal “estándar”	27,82 ± 84,07	51,45 ± 34,01	68,29 ± 20,46	85,41 ± 5,94	<0,0001
Gradiente de caída ≥50% a los 10 minutos sobre basal “preexerética”	81,48 ± 12,62	70,32 ± 19,84	66,14 ± 21,82	62,86 ± 21,05	<0,0001
PTH postexerética a los 25 minutos (pg/ml)	88,47 ± 75,59	50,90 ± 45,87	31,86 ± 38,67	24,21 ± 21,70	<0,0001
Gradiente de caída ≥50% a los 25 minutos sobre basal “estándar”	62,93 ± 30,60	69,67 ± 24,68	76,09 ± 19,87	88,98 ± 7,83	<0,0001
Gradiente de caída ≥50% a los 25 minutos sobre basal “preexerética”	88,79 ± 10,37	81,11 ± 16,18	74,79 ± 20,64	70,87 ± 32,65	<0,0001

Tabla 39. “Picos” y “valles” de la PTH en la muestra preexerética.

Descripción de resultados

✚ Grupo 1º (“picos” de amplio aumento ≥ 150 pg/ml)

Del total de enfermos estudiados, hubo 30 casos (15,22%), que tuvieron un amplio aumento ≥150 pg/ml de la PTH. La elevación media de la PTH±DE que se produjo en este grupo fue de +839±1.269 pg/ml. Las glándulas responsables de estos “picos” de gran elevación, con un peso medio de 1.676±1.757 mg (p<0,63) y un volumen de 1.754±2.499 mm³ (p<0,24), fueron las más grandes de toda la serie, si bien estos valores no llegaron a alcanzar significación estadística.

Los valores medios de las PTH fueron también los más altos: $280,9 \pm 295,96$ pg/ml, para la diagnóstica preoperatoria, de $330,83 \pm 368,15$ pg/ml, para la basal “estándar” y de $1.169,67 \pm 1.337,22$ pg/ml para la basal “preexerética” ($p < 0,0001$).

Tras la exéresis, los valores postescisionales de la PTH fueron $174,50 \pm 176,48$ pg/ml a los 10 minutos y $88,47 \pm 88,47$ pg/ml a los 25 ($p < 0,0001$).

En la cinética de degradación de la PTH (MIO), los gradientes de caída a los 10 y 25 minutos, sobre el valor de la muestra basal “estándar”, fueron de $27,82 \pm 84,07\%$ y $62,93 \pm 30,60\%$, respectivamente ($p < 0,0001$), y sobre la muestra preexerética de $81,48 \pm 12,62\%$ y $88,79 \pm 10,37\%$ ($p < 0,0001$), respectivamente.

✚ Grupo 2º (“picos” de moderado aumento >50 y <150 pg/ml)

En este grupo se registraron otros 30 casos (15,22%). El aumento medio de PTH fue de $+85 \pm 25$ pg/ml. Las glándulas responsables tuvieron un peso de 1.068 ± 1.410 mg y un volumen de 1.095 ± 1.427 mm³. Fueron menores que las del grupo anterior, similares a las del Grupo 3º y algo mayores que las del 4º.

Los valores medios de las PTH fueron: $221,2 \pm 194,46$ pg/ml, para la del control diagnóstico preoperatorio, de $193,23 \pm 151,17$ pg/ml, para la basal “estándar” y de $278,40 \pm 146,84$ pg/ml para la basal “preexerética” ($p < 0,0001$).

Tras la exéresis del tejido patológico, los valores postescisionales de la PTH fueron $79 \pm 58,45$ pg/ml a los 10 minutos y $50,90 \pm 45,87$ pg/ml a los 25 ($p < 0,0001$).

Los gradientes de caída de la PTH a los 10 y 25 minutos sobre el valor de la muestra basal “estándar” fueron respectivamente de $51,45 \pm 34,01\%$ y de $69,67 \pm 24,68\%$, ($p < 0,0001$). Al hacer la comparación con respecto a la muestra basal “preexerética”, los gradientes fueron de $70,32 \pm 19,84\%$ y $81,11 \pm 16,18\%$ ($p < 0,0001$), respectivamente.

✚ Grupo 3º (no se produjeron “picos” ± 50 pg/ml)

No hubo ningún aumento de la PTH (± 50 pg/ml) en 80 casos (40,60%), en los que la media de caída fue de -1 ± 27 pg/ml

Las glándulas de este grupo, tuvieron un peso medio de 1.036 ± 1.199 mg, similar a las del Grupo 2º, y un volumen de 844 ± 1.160 mm³, algo inferior.

Los valores medios de las PTH fueron: $154,72 \pm 82,34$ pg/ml, para la determinación diagnóstica preoperatoria, de $144,68 \pm 84,65$ pg/ml, para la basal “estándar” y de $143,54 \pm 88,42$ pg/ml para la basal “preexerética” ($p < 0,0001$).

Tras la exéresis del tejido patológico, los valores postescisionales de la PTH fueron de $42,74 \pm 39,68$ pg/ml a los 10 minutos y $31,86 \pm 38,67$ pg/ml a los 25 ($p < 0,0001$).

Los gradientes de caída de la PTH a los 10 y 25 minutos sobre el valor de la muestra basal “estándar” fueron de $68,29 \pm 20,46\%$ y $76,09 \pm 19,87\%$ ($p < 0,0001$), respectivamente, y sobre la muestra basal “preexerética” de $66,14 \pm 21,82\%$ y $74,79 \pm 20,64\%$ ($p < 0,0001$), respectivamente.

✚ Grupo 4º (se produjeron “valles” con valores <50 pg/ml)

En este grupo hubo una disminución de la cifra de PTH (<50 pg/ml) en 57 registros (28,93%). La media de caída \pm DE en el grupo fue de -117 ± 71 pg/ml.

Las glándulas en este grupo de “valles”, fueron las de menor peso 940 ± 736 mg y volumen 718 ± 725 mm³ de toda la serie ($p < 0,001$).

Los valores medios de las PTH fueron: $219,16 \pm 163,10$ pg/ml, para la determinación diagnóstica preoperatoria, de $230,82 \pm 135,26$ pg/ml ($p < 0,0001$), para la basal “estándar” y de $113,98 \pm 97,26$ pg/ml para la basal “preexerética” ($p < 0,0001$).

Tras la exéresis del tejido patológico, los valores postescisionales de la PTH fueron de $32,74 \pm 22,17$ pg/ml a los 10 minutos y de $24,21 \pm 21,70$ pg/ml a los 25 ($p < 0,0001$).

Los gradientes de caída de la PTH a los 10 y 25 minutos sobre el valor de la muestra basal “estándar” fueron $85,41 \pm 5,94\%$ y $88,98 \pm 7,83\%$ ($p < 0,0001$), respectivamente, y $62,86 \pm 21,05\%$ y $70,87 \pm 32,65\%$, sobre la muestra basal “preexerética” ($p < 0,0001$).

Análisis de resultados

Existe una relación directa, estadísticamente significativa ($p < 0,001$), entre el valor de los “picos” preexeréticos (cinética glandular) con la morfología (tabla 39 y figuras 55-58).

Los “picos” más elevados fueron producidos por glándulas con mayor peso y volumen que las de los otros grupos, pero sin llegar a alcanzar en este caso una significación estadística.

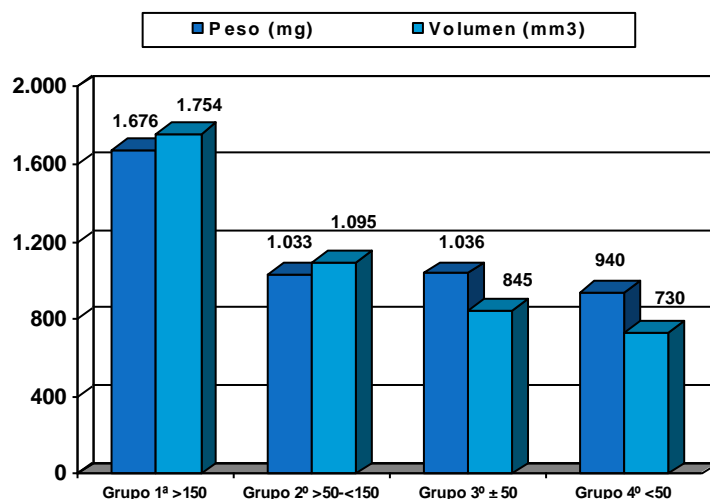


Figura 55. Correlación de los “picos” con el peso y volumen glandular.

Pero todavía resultó más evidente la relación con respecto a los valores de la PTH, ya que las cifras de las muestras basales fueron disminuyendo de forma progresiva desde el Grupo 1º (con el valor más alto de los “picos”) hasta el Grupo 4º ($p < 0,0001$) (figura 56).

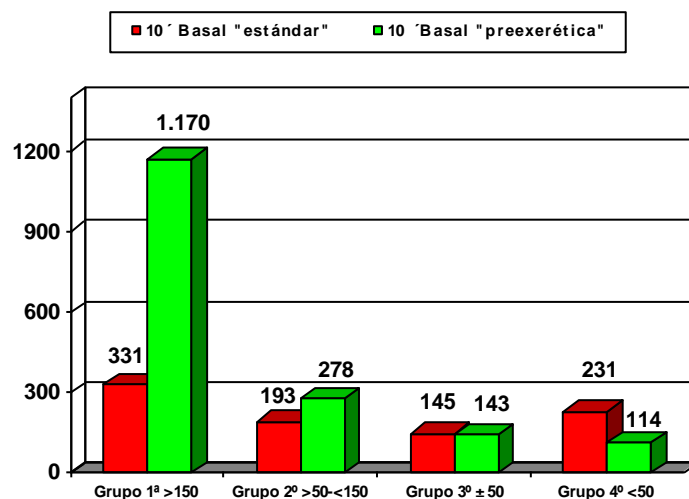


Figura 56. Correlación de los valores de los “picos” con los de las muestras basales ($p < 0,0001$).

Este hecho se produce también con los valores de las muestras postexeréticas de la PTH. Existe una relación directa entre el valor de los picos y las cifras postescisionales de la PTH, tanto a los 10 como a los 25 minutos, cuyos

Resultados

valores plasmáticos (pg/ml) fueron decreciendo progresivamente, desde el Grupo 1º hasta el Grupo 4º ($p < 0,0001$) (figura 57).

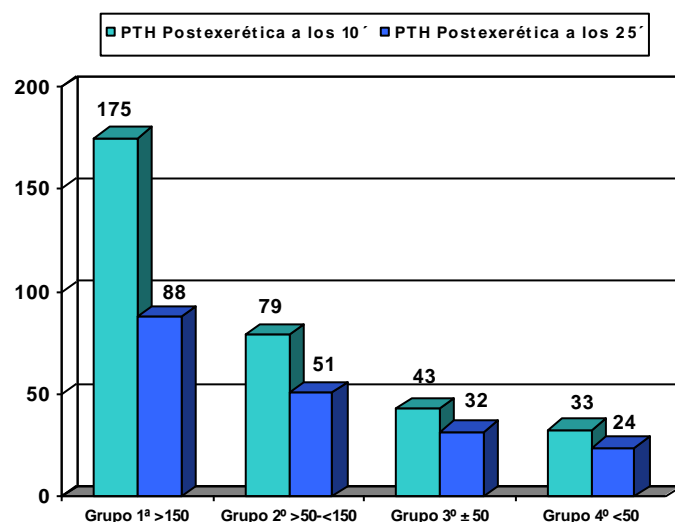


Figura 57. Correlación de los valores de los “picos” con las muestras postexeréticas ($p < 0,0001$).

Finalmente, también hubo una relación directa entre el valor de los picos y las cifras de la cinética de degradación (gradientes de caída) de la PTH ($p < 0,0001$) que, curiosamente, se comportan de forma diferente según sea la muestra basal sobre la que se haga la comparación (figura 58).

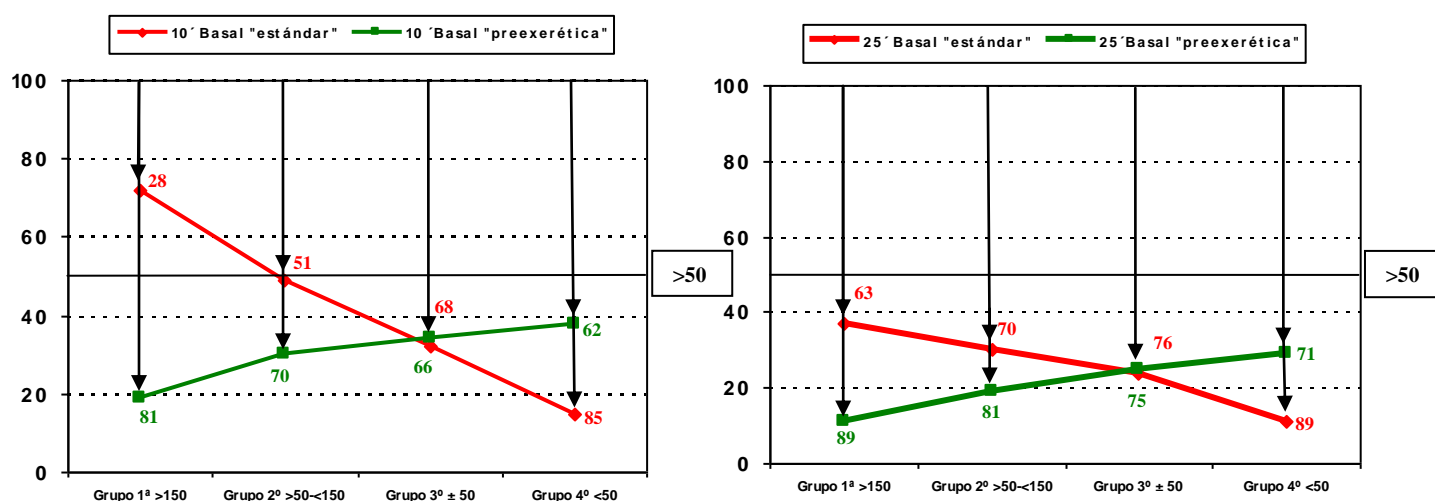


Figura 58. Correlación de los gradientes de caída de la PTH con los “picos” a los 10 y 25 minutos ($p < 0,0001$).

Cuando las muestras postexeréticas se comparan con la basal “estándar”, la relación es proporcional e inversa. Los “picos” más elevados produjeron unos gradientes de caída de la PTH muy bajos y tanto menores cuanto mayor era el valor del “pico” y, a la inversa, los valores de los gradientes fueron aumentando conforme disminuían los valores de los “picos”.

La razón de este hallazgo, se debe a que al haberse producido un “pico” de secreción, el valor de la muestra postexerética, en los Grupos 1º y 2º, es alto o muy alto (174,5 pg/ml, en el 1º y 79 pg/ml, en el 2º), porque la PTH no ha tenido tiempo suficiente para degradarse, y al relacionarlo con el de la muestra basal (“estándar”), que es relativamente normal, no llega a alcanzarse el 50% de caída. En la muestra de los 10 minutos los valores fueron: 27,82% en el Grupo 1º, 51,45% en el Grupo 2º, 68,29% en Grupo 3º, y 85,41% en el Grupo 4º. En este Grupo 4º (cuando hubo “valles”), los gradientes de caída fueron los más altos. Igualmente, a los 25 minutos, los valores fueron incrementándose progresivamente conforme disminuía el valor de los “picos”, alcanzándose también los valores más altos en el Grupo 4º. Los valores fueron: 62,93%, en el Grupo 1º, 69,67% en el Grupo 2º, 76,09% en Grupo 3º, y 88,98% en el Grupo 4º.

Sin embargo, cuando las muestras postexeréticas se comparan con la muestra basal “preexerética” la relación también es proporcional pero, en este caso, directa. Los “picos” más altos tuvieron unos gradientes de caída de la PTH tanto mayores cuanto mayor era el valor del “pico” y fueron descendiendo progresivamente hasta llegar al Grupo 4º (de los “valles”) en el que se produjeron los valores de caída más bajos.

Esto es debido a que, aun cuando las muestras postexeréticas tienen cifras elevadas de PTH (en línea con el alto valor que había tenido el “pico” de su grupo), cuando se relaciona con el valor de muestra basal para obtener el gradiente de caída, se alcanza y sobrepasa fácilmente el valor $\geq 50\%$, porque la muestra basal de referencia con la que se hace la comparación (muestra preexerética), debido a los “picos”, tiene valores de PTH muy elevados (en los Grupos 1º y 2º). En la muestra de los 10 minutos los valores fueron: 81,48% en el Grupo 1º, 70,32% en el 2º, 66,14% en el 3º, y 62,86% en el Grupo 4º. En este Grupo 4º los gradientes de caída fueron los más bajos. Igualmente, a los 25 minutos, los valores fueron también descendiendo progresivamente conforme disminuía el valor de los “picos”,

alcanzándose también los valores más bajos en el Grupo 4 (de los “valles”). Los valores fueron: 88,79%, en el Grupo 1º, 81,11% en el Grupo 2º, 75,42% en el Grupo 3º, y 70,87% en el Grupo 4º.

Estos hallazgos son de gran interés práctico porque ayudan a interpretar los errores de la prueba.

Como hemos señalado previamente (5.3.1.3.2), cuando se aplicó el **Criterio de Miami** se produjeron 6 FP. En estos casos la cifra de la muestra basal “preexerética” duplicó a la basal “estándar” ($268,33 \pm 164,32$ vs $127,83 \pm 70,00$) ($p < 0,001$), porque se produjeron “picos” muy altos de PTH (media de 141) que fueron los responsables de su producción. También se produjeron 6 FN. De ellos, 2 se debieron a “picos” (de 131 y 141), y 4 a una mayor lentitud en la degradación de la PTH.

Con el **Criterio de Viena modificado**, a los 25 minutos se produjeron 5 FN, siendo 4 por “picos” extraordinariamente altos (de 3.141, 2.039, 5.122 y 4.590) y 1 por lenta degradación de la PTH.

Esta eventualidad también había sucedido a los 10 minutos (**Criterio de Viena**). De los 20 FN, 9 tuvieron “picos” >150 y 5 con valores situados entre 50 y 150. Los otros 4 casos correspondieron a pacientes en los que, como consecuencia de una lenta degradación de la PTH, se retrasó el descenso de los valores de la misma.

Los “picos” altos y muy altos son responsables de la producción de los errores de la prueba, que serán interpretados como FP cuando se aplica el Criterio de Miami y como FN al aplicar el de Miami y el de Viena modificado.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

Con el fin de discutir de forma ordenada nuestros resultados, vamos a seguir el mismo orden establecido en apartados anteriores, atendiendo a los 3 momentos del perioperatorio (antes de la intervención, después de la misma y durante el acto quirúrgico).

Consideramos relevante destacar 2 aspectos esenciales de este trabajo de investigación. Así en primer lugar, tratamos de aportar información adicional y evidencia en un debate clásico, clínicamente esencial, y que a día de hoy todavía resulta controvertido, como es el de la posible relación entre la morfología y la función glandular en el HPTP. Por su carácter prospectivo, y el número de casos incluidos (253 pacientes), consideramos que puede ayudar a esclarecer estos aspectos. Como se ha expuesto en el apartado 4.2.2, para el análisis de los resultados se utilizan mediciones directas del peso y de los 3 ejes del adenoma de paratiroides. En nuestra opinión, esta medición tan meticulosa de los parámetros morfológicos, añade aún más valor a los resultados obtenidos.

Sin embargo, si bien la serie estudiada es amplia, el número de enfermos afectados de enfermedad multiglandular, comparativamente quizá sea escaso (19 de 253 casos). Esta circunstancia, puede influir en los resultados obtenidos en alguna de las variables analizadas, hasta el punto de no permitir alcanzar uno de los objetivos del trabajo. Se trata de aquel en el que, sobre la base de los hallazgos morfocinéticos y utilizando el valor del WIN como ayuda, intentábamos diferenciar intraoperatoriamente cuales son los pacientes que presentan enfermedad uniglandular o una afectación multiglandular.

En segundo lugar, abordamos los resultados obtenidos en la MIO en base a nuestra experiencia, tanto en sus aspectos conceptuales y clínicos, como en otros menos conocidos de la prueba, como son los relacionados con la morfocinética glandular y su influencia en los resultados de la misma.

Para poder interpretar correctamente los resultados obtenidos, se ha efectuado un análisis estadístico exhaustivo, con el fin de dar respuesta a las hipótesis formuladas y alcanzar los objetivos propuestos.

6.1. Correlación de los parámetros bioquímicos preoperatorios y de los resultados gammagráficos con los morfológicos

En la introducción (punto 1.1.1), se señalaba que los resultados de los trabajos presentados hasta la fecha en la literatura médica, para intentar conocer el tamaño de la glándula productora del HPTP antes de la intervención quirúrgica, en base a los datos analíticos y funcionales de los pacientes, no son concluyentes. Tal es así, que en muchas ocasiones resultan confusos e incluso contradictorios. Nos encontramos por tanto, ante una cuestión aún no resuelta, que nos llevó a plantear la hipótesis de que: “A mayor concentración plasmática de PTH, calcio, WIN y menor de fósforo, deberá haber mayor cantidad de tejido secretor patológico”.

6.1.1. Datos descriptivos preliminares. Variables utilizadas en el estudio

De los 253 pacientes que constituyen nuestra serie, 205 fueron mujeres con una edad media de $63,13 \pm 13,66$ años y 48 varones, con una edad media de $65,19 \pm 12,1$ años. Por tanto, la proporción de mujeres con relación a la de los varones es de 4 a 1, cifra similar a la descrita en la literatura^{19,28,34,36}. Sin embargo, la edad media fue más alta que la apuntada en otras series^{31,32}.

Las medias de los valores diagnósticos de las variables epidemiológicas preoperatorias analizadas fueron: Calcemia 11,60 mg/dl, fosforemia 2,57 mg/dl y PTH 226,12 pg/ml, siendo los valores de la PTH y los de la calcemia, más altos que los de otros trabajos recientemente publicados^{20,38,31,32,36}.

La sensibilidad diagnóstica global de la gammagrafía con MIBI, que fue del 79,21%, es similar a la descrita en otros estudios^{3,41}, y la de la ecografía cervical del 53%, ligeramente inferior⁹.

El valor medio del Índice de Wisconsin fue 2.720, cifra que duplica a la obtenida por sus creadores (Mazeh³¹) en su estudio, quienes señalan que este

valor era de 1.461 ± 38 , y a la de Sepahdari³², en cuyo trabajo resulta aún menor, con una cifra de 1.279 ± 744 .

El peso medio de las piezas quirúrgicas extirpadas fue de 1.344 mg y el volumen glandular medio fue de 1.162 mm^3 . Estos valores son también más elevados que los referidos en algunos de los últimos trabajos estadounidenses de referencia a este respecto, ya que el peso medio glandular en el trabajo de Maze³¹ era de 769 ± 28 mg y en el de Biertho³⁸, del Hospital Monte Sinaí, de 635 mg. Entendemos que este aspecto obedece a que en nuestro medio, los pacientes presentaban un mayor tiempo de evolución del cuadro de HPTP y por ello, en el momento del diagnóstico, el tamaño glandular fue mayor. No obstante, hay también estudios recientes de otros países, en los que los pesos glandulares medios fueron mayores que los de nuestra serie, como los de Nasiri¹⁹ y Randawa¹⁸, cuyas medias de pesos glandulares fueron de 2.600 ± 2.200 mg y 1.700 ± 1.410 mg, respectivamente.

6.1.2. Relación de la morfocinética glandular con la edad, el sexo y el periodo histórico del estudio

Se tomó la edad de 50 años como referente para hacer la comparación de la serie en función de la edad, ya que ese es el límite de edad establecido en las Conferencias de Consenso de 2003, 2008 y el “Workshop” de 2014⁸, para establecer la indicación quirúrgica en los HPTP asintomáticos. Se observó que las glándulas de los pacientes <50 años fueron de mayor peso y volumen, que las glándulas de los pacientes >50 años. No se encontraron diferencias significativas en el resto de las variables epidemiológicas estudiadas.

Con relación al sexo, solo se observaron diferencias en el caso de la calcemia postoperatoria, que fue menor en las mujeres que en los hombres. En cambio, no se apreció ninguna diferencia en cuanto al peso, volumen, ni el resto de las variables derivadas de la cinética de las glándulas patológicas extirpadas.

Estos resultados difieren de los de Nasiri¹⁹, que no encontró ninguna asociación entre el peso del adenoma y la edad y sexo del paciente. De igual manera Randawa¹⁸, tampoco pudo constatar esta asociación, añadiendo también en este caso a la posible relación con la edad y el sexo, el resto de las variables bioquímicas.

Respecto a la evolución de las variables epidemiológicas a lo largo de los años del estudio, cabe señalar que en los primeros nueve años, las glándulas tenían un mayor peso y volumen que las de los diez últimos. También fueron mayores los valores de la PTH, calcemia y WIN, y menores los de la fosforemia. Igualmente, el porcentaje de positividad de la gammagrafía con MIBI y de la ecografía cervical, fue también mayor durante el primer periodo del estudio, con un 84,62% y 57% respectivamente, que en el segundo periodo cuyos valores alcanzaron un 77% y 51%, si bien en este caso no se llegó a alcanzar una significación estadística. Si consideramos estos resultados en su conjunto, nos permiten inferir que las glándulas fueron de mayor tamaño y funcionalmente más activas, durante los primeros años del estudio. Además y de manera indirecta cabría pensar que en nuestro medio, al igual que en los países más desarrollados^{31,38}, hoy en día se ha mejorado de forma considerable en el diagnóstico del HPTP, que se lleva a cabo de una manera más precoz. Circunstancia que permitiría que, en el momento del diagnóstico, las glándulas patológicas sean de menor tamaño, y por ello, el diagnóstico topográfico con las pruebas de imagen disponibles en la actualidad, resulte más difícil (siendo negativo en más del 20% de los casos).

6.1.3. Calcemia. Relación con el peso y volumen glandular

Como se ha detallado en el apartado de resultados (5.1.2.2), existe una relación directa, positiva y creciente, entre las cifras de la calcemia preoperatoria y los valores del peso y volumen glandular, con un alto nivel de significación estadística. Es decir, a una menor cifra de calcemia le correspondió un menor peso y volumen glandular. Por contra, los valores más altos de la calcemia se correspondieron con las glándulas de mayor tamaño.

Estos resultados están en consonancia con los publicados por varios autores^{19,21-23,25-31,39}, que también encontraron esta relación, y en discordancia con los de otros trabajos que no la observaron^{14,16-18,20,51}.

Por su parte, otros grupos de estudio afirmaron que existía una relación directa de la PTH con el peso y el volumen glandular³³⁻³⁶, pero no así de la calcemia ni de la fosforemia, mientras que Hwang-Bo²⁰, que no encontró relación de la calcemia ni de la PTH preoperatorias con el volumen, sí que la describió con

la fosforemia, sugiriendo que esta ausencia de relación entre el volumen del adenoma y los parámetros bioquímicos puede atribuirse a la degeneración quística de los adenomas.

6.1.4. Fosforemia. Relación con el peso y volumen glandular

También la fosforemia guardó relación, en este caso inversa, con el tamaño glandular. Las mayores cifras de fosforemia se correspondieron con glándulas de menor peso y volumen, y las cifras más bajas, con las glándulas más grandes. Esta relación ha evidenciado un nivel de significación estadística algo menor con respecto al peso que con el volumen.

La relación de la fosforemia con el peso y volumen glandular ha sido menos estudiada, y los resultados publicados hasta la fecha, son todavía más contradictorios. En algunas series refieren que si existe relación^{20,22,34}, mientras que otros autores son de la opinión de que no existe tal asociación^{15,18,26,27,33,38}.

6.1.5. PTH. Relación con la calcemia, fosforemia, WIN, peso y volumen glandular

La PTH regula de forma directa las concentraciones plasmáticas de calcio y fósforo, además de participar en la confección del Índice de Wisconsin. Por otra parte, la PTH puede estar relacionada con el peso y volumen glandulares, por lo que en este trabajo se ha intentado investigar la relación que guardaba con todos estos parámetros. Sin embargo, como ya se ha descrito en la introducción (1.2.1.5), la regulación de la calcemia no está determinada únicamente por la actuación de la PTH, sino que también se ve influenciada por una serie de mecanismos endocrinos sinérgicos, con una respuesta de duración variable, que incluyen la calcitonina y el 1-25-dihidroxicolecalciferol^{18,72}.

Nuestros resultados, de modo similar a los obtenidos por otros autores^{17,135}, demuestran que hubo una asociación directa y altamente significativa, entre la concentración plasmática de la PTH y los valores de la calcemia, y que además, fueron aumentando paralelamente con el incremento de los valores de la PTH, desde una calcemia media de $11,14 \pm 0,84$ mg/dl del Grupo 1º (de 65 a 130 pg/ml de PTH), hasta alcanzar cifras de calcemia de

12,59±1,30 mg/dl del Grupo 4º (con valores de PTH >260 pg/ml). Esta asociación entre la PTH y la calcemia, también se observó con diferencias estadísticamente significativas en los grupos intermedios.

Con respecto a la fosforemia, los valores mostraron igualmente correlación, aunque en este caso algo menor, con las cifras de PTH.

Las diferencias fueron también importantes y aumentaron de forma progresiva entre los diferentes grupos, cuando se comparó la concentración plasmática de la PTH con el Índice de Wisconsin (WIN)^{31,32}. Esto resulta lógico, ya que el valor de la PTH junto con el de la calcemia forman parte de la fórmula para calcular el WIN. En el Grupo 1º, de enfermos con los niveles más bajos de PTH (PTH de 65 a 130 pg/ml), sus valores fueron de 1.139±231, mientras que en el 4º, en el que las cifras fueron más elevadas (PTH >260 pg/ml), los valores del WIN ascendieron hasta 5.756±3.726. Los Grupos 2º y 3º mostraron valores intermedios.

Existe también una relación directa, positiva y creciente, entre las cifras de PTH y los valores del peso y volumen glandular, en dependencia con los 4 grupos en que se dividieron los pacientes a estudio en función de los niveles de PTH. Tanto el peso como el volumen glandular, calculado mediante la fórmula del esferoide prolato, aumentaron progresivamente conforme se incrementaban los valores de la concentración plasmática de la PTH y, por contra, fueron menores con los valores más bajos de la PTH. Esta asociación parece ser más acusada con los registros extremos de PTH (<130 pg/ml o >260 pg/ml). Cuando los niveles de PTH fueron inferiores a 130 pg/ml (Grupo 1º), las lesiones responsables pesaron 869±844 mg de media y tuvieron un volumen de 647±646 mm³. Adicionalmente, cuando los niveles de PTH fueron superiores a 260 pg/ml (Grupo 4º), las glándulas anormales pesaron 2.088±1.656 mg de media y tuvieron un volumen de 2.046±2.229 mm³, cifras que triplican a las de los adenomas más pequeños. Los promedios de peso y volumen de las glándulas con niveles de PTH comprendidos entre 130 y 260 pg/ml (Grupo 2º) y entre 190 y 260 pg/ml (Grupo 3º), se situaron entre ambos.

La relación de la PTH con el peso y volumen glandular, ha sido bien estudiada en la literatura, obteniendo resultados dispares en los diferentes trabajos. Los nuestros están de acuerdo con los de la mayor parte de los autores^{16,19,21,22-31,33-39}

que también observaron esta relación, y por el contrario los de Dubost¹⁴, Wagner¹⁵, Williams¹⁶, Turgut¹⁷, Randhawa¹⁸ y Hwang-Bo²⁰, señalan cómo no evidenciaron diferencias significativas al estudiar esta variable.

6.1.6. WIN. Relación con el peso y volumen glandular

El Índice de Wisconsin (WIN), diseñado en la Universidad de Wisconsin por Mazeh y cols. en 2013³¹, se obtiene mediante la multiplicación de los valores preoperatorios del calcio sérico por los niveles de PTH, como ya hemos señalado en el apartado 4.2.2. Este valor, se ideó con el fin de completar la información que ofrece la MIO^{58,60,63,109,110,116}, ayudando a predecir cuando se extirpa una glándula patológica, la probabilidad de que existan otras glándulas paratiroides hiperfuncionantes adicionales. De este modo, el cirujano podría decidir durante el acto operatorio, si debe esperar el resultado de la MIO para concluir la intervención, o continuar con la misma, transformando el abordaje selectivo inicial en una exploración cervical bilateral, para buscar y extirpar otras glándulas paratiroides anormales adicionales.

La MIO exige a menudo una espera de hasta 30 minutos para obtener sus resultados, lo que prolonga de forma significativa el tiempo operatorio, especialmente en los casos en los que el gradiente de caída de la PTH a los 10 minutos sea menor del 50%. El hallazgo de una glándula paratiroides muy pequeña o de un adenoma muy grande, facilita la toma de decisiones en el acto quirúrgico. Sin embargo, cuando la glándula paratiroides está mínimamente aumentada de tamaño, se le crea al cirujano un dilema, por la posible existencia de otras glándulas adicionales patológicas y la necesidad de completar la exploración cervical. Aunque la MIOPTH puede dar la solución a este problema, esperando de 20 a 30 minutos hasta que llega su resultado, hay profesionales que reconocen que el tiempo de ocupación del quirófano es caro y transformar el abordaje selectivo en una cervicotomía exploradora puede ser más eficiente en determinadas ocasiones, permitiendo optimizar el tiempo de utilización de quirófano y el ahorro de costes, si bien esto podría suponer un aumento de la morbilidad en estos pacientes. Es en estos casos, y también cuando no se disponga de la determinación intraoperatoria de PTH, en los que autores como Mazeh y cols., afirman que el WIN puede ayudar al cirujano a tomar decisiones

fundadas, con respecto a la probabilidad de que existan otras glándulas hiperfuncionantes adicionales³¹.

En su trabajo original, Maze^h³¹ dividió a los pacientes en 3 grupos en función del valor del WIN, que en su serie alcanzó una cifra media de 1.461 ± 38 , estableciendo la clasificación como bajo (<800), medio (800-1.600) y alto (>1.600). Con arreglo a los valores obtenidos en nuestra serie, que prácticamente duplicaron a los del trabajo de Maze^h, confeccionamos los 3 grupos de WIN incrementando sus valores de la siguiente manera: WIN bajo <1500, medio de 1.500-2.300 y alto >2.300. De este modo, se pretendió establecer una división de la muestra de la forma más homogénea posible con arreglo a los datos de nuestros pacientes, identificándose después el peso y volumen glandular medio correspondientes a cada uno de ellos.

El valor medio del Índice de Wisconsin fue de 2.720 y estuvo directamente relacionado, en los 3 grupos que se han descrito, con el peso y volumen de la glándula, cuyos valores fueron aumentando de forma progresiva conforme se elevaban los valores del WIN, desde el primer grupo de enfermos hasta el tercero

Nuestros resultados concuerdan con los del grupo de Wisconsin (Maze^h³¹) y con los de Sepahdari³², que encontraron una correlación altamente significativa del WIN con el peso ($p < 0,000001$), si bien en nuestra serie, los valores del WIN duplican los suyos. Por otra parte, aunque en nuestra experiencia existía una correlación significativa entre los valores del WIN y el peso y volumen glandular, esta asociación no era lineal sino anárquica, y por esta razón, no nos ha permitido predecir con exactitud un rango de pesos glandulares esperables para cada categoría de WIN, a diferencia del trabajo de Maze^h³¹.

6.1.7. Gammagrafía con MIBI. Relación con los parámetros morfológicos y bioquímicos.

Al relacionar la gammagrafía con MIBI con los parámetros morfológicos y bioquímicos de los pacientes, vemos que existieron importantes diferencias estadísticamente significativas, en cuanto al peso y volumen, entre los grupos con gammagrafía positiva, con relación a los que presentaron una gammagrafía negativa. Las glándulas del grupo con gammagrafía positiva presentaban un

peso y volumen significativamente mayor que las que mostraron un resultado negativo. Estos hallazgos están en consonancia con los descritos en la mayoría de los trabajos^{8,17,30,38,45,46,93,94}, que también observaron la existencia de esta asociación. Sin embargo, algunos otros autores^{17,47,48} no encuentran diferencias en los pacientes en función del resultado de la gammagrafía.

La relación del peso glandular con la positividad o negatividad de la gammagrafía, se pone aún más de manifiesto cuando se fraccionan los pesos <1 gr y los >2 gr de la serie en subgrupos, y se correlacionan con la gammagrafía. Las glándulas con peso inferior a los 200 mg, evidenciaban gammagrafías positivas solo en el 46,7% de los casos, mientras que las que pesaron más de 4 gr, fueron gammagráficamente positivas en el 100% de los casos. A medida que el valor de los pesos glandulares iba aumentando en nuestra muestra, también aumentaba el porcentaje de gammagrafías positivas de manera progresiva.

Asimismo existió una relación entre la positividad de la gammagrafía con MIBI y los valores preoperatorios de la PTH, que fueron más altos que los de las gammagrafías MIBI negativas. Esta asociación, también descrita por Melloul⁹⁷, ha sido definida más pormenorizadamente por Biertho³⁸ en su estudio, quien fragmentando la positividad gammagráfica en 4 grupos según la intensidad de captación del isótopo, encontró una relación paralela y creciente con los valores de la PTH.

Sin embargo, al igual que ha ocurrido en otros estudios^{17,23,30,45,46,48,93}, al comparar la positividad y negatividad de la gammagrafía con los valores de la calcemia, no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

En lo que respecta a los hallazgos anatomopatológicos, en nuestra experiencia existe una limitación importante que ya se ha mencionado en el capítulo de resultados (5.1.2.2), ya que la muestra incluye un número relativamente pequeño de pacientes con enfermedad multiglandular, que en total fueron 12 hiperplasias y 7 adenomas dobles. Del total de pacientes intervenidos, la gammagrafía fue positiva en 191 de los 233 adenomas (81,97%), en 4 de los 7 adenomas dobles (57,14%) y en 5 de las 12 hiperplasias (41,67%). La probabilidad de encontrar una gammagrafía MIBI positiva en los adenomas solitarios fue por tanto del 81,97% (191/233), en los

adenomas dobles del 57,14% (4/7) y en las hiperplasias del 41,67% (5/12). Esto se traduce en que la positividad del MIBI fue 1,5 veces mayor en los adenomas solitarios que en los dobles y 2 veces mayor que en las hiperplasias. El hecho de que esta técnica de imagen tenga una menor sensibilidad en el caso de enfermedad multiglandular, se ha intentado explicar como consecuencia del menor tamaño de las glándulas hiperplásicas^{6,45,46}.

En cuanto a la composición histológica de las glándulas patológicas que fueron MIBI positivas y MIBI negativas, no se observaron diferencias entre ambos grupos. Un 32,82% de los adenomas MIBI positivos mostró contenido de células oxífilas, por un 31,11% de los MIBI negativos. También se observaron estas células en 1 de las 5 hiperplasias MIBI positivas y en 3 de las 7 hiperplasias MIBI negativas, resultados que están en línea con los de Turgut¹⁷ y Piñero⁴⁶, que no encontraron relación entre los resultados de la gammagrafía con MIBI y el contenido oxifílico celular. Pero otros grupos de estudio como los de Biertho³⁸, Akin⁹³, Metha⁹⁴ y Bleier⁹⁵, informaron de que en su experiencia sí se produjo.

Estos hallazgos confirman que existe una relación positiva entre el tamaño y la función glandular, ya que el hecho de tener una lesión más grande, influye a la hora de captar y retener el isótopo en la gammagrafía con MIBI. Sin embargo, el resultado global de la prueba no puede explicarse únicamente por los parámetros morfológicos macroscópicos, porque también se dieron casos con adenomas de gran tamaño, (>3.400 mg), que no captaron el isótopo, o bien en los que una vez captado, no lo retuvieron y éste se lavó a la misma velocidad que el tiroides, dando lugar en ambos casos, a gammagrafías negativas. Además, tal y como señala Bonjer¹³⁶ en su trabajo, también en nuestra serie encontramos glándulas muy pequeñas, de <200 mg de peso (5 en total), que sí captaron y retuvieron el isótopo, dando como resultado una gammagrafía positiva.

Se sabe que en la captación y retención del isótopo, influye el aumento del flujo sanguíneo^{48,91,92}, y como se ha señalado, el aumento de tamaño glandular, que condiciona un mayor contenido celular. Mediante este razonamiento se explica la positividad de muchas gammagrafías, pero en cambio hay otras que siendo MIBI negativas, tienen las mismas características morfológicas que las

positivas, por lo que en el resultado de esta prueba deben de influir también otros aspectos relacionados con la cinética glandular. En trabajos más recientes^{91,93} se han relacionado con ella, entre otros, la actividad proliferativa celular vinculada con el marcador de replicación K-67⁸, su composición histológica ultraestructural (contenido mitocondrial)^{42,91,93,96,97} e incluso, su biología molecular. En este sentido se ha sugerido que la expresión de la P-glicoproteína (Pgp), evaluada por inmunohistoquímica, desempeña igualmente un destacado papel, en este caso en los resultados FN de la gammagrafía con Tc⁹⁹ sestamibi, para la localización de los adenomas de paratiroides¹³⁷. En la literatura se afirma que en los adenomas paratiroides que expresan Pgp, no se acumula el Tc⁹⁹ sestamibi^{82,89}, y existe una relación inversa significativa entre las imágenes de la gammagrafía paratiroidea con MIBI y la expresión de la Pgp⁹⁹.

Todos estos aspectos que aún no están aclarados por completo, suscitan una importante controversia que, no siendo objeto de este trabajo, podrían por su interés ser motivo de estudios ulteriores.

6.1.8. Relación del peso y volumen de las glándulas extirpadas con los parámetros bioquímicos preoperatorios

Después de relacionar las variables bioquímicas preoperatorias y funcionales (cinética glandular) con el peso y el volumen glandular (morfología), hemos realizado también el análisis a la inversa, es decir, relacionando el peso y el volumen (morfología) con los parámetros bioquímicos señalados (cinética glandular), para refrendar los resultados obtenidos.

Tal y como se ha señalado anteriormente (5.1.1), el peso de los adenomas de paratiroides responsables del cuadro clínico y bioquímico, al igual que en otros trabajos de referencia publicados consultados para nuestro estudio, en nuestra serie, ha ido disminuyendo a lo largo del tiempo conforme ha mejorado el diagnóstico del cuadro y éste se realiza de forma más precoz. Trigonis, que comparó los resultados en el HPT primario entre 2 grupos de pacientes, correspondientes a 2 periodos históricos (años 1930-1960 y 1972-1981), constató que tan sólo un 24% de los adenomas del grupo primero pesaba <1 gr¹³⁸, mientras que en la última década de su estudio esta cifra ascendió al 65%. En el trabajo de Biertho³⁸ realizado el año 2004 en el Hospital

Monte Sinaí, el peso medio de los 93 adenomas fue de 635 mg y en el de Mazeh³¹ de la Universidad de Wisconsin, publicado en el año 2013, el peso medio de los 1.000 adenomas fue de 769±8 mg. En nuestra serie, el peso medio de los adenomas casi duplica los valores de estos trabajos. Sin embargo, ha disminuido de forma significativa desde los 1.808±1.547 mg del primer periodo 1996-2005, a los 1.133±1.280 mg de los últimos años. Este hecho, puede ser de relevancia a la hora de relacionar el peso glandular con los parámetros bioquímicos.

6.1.8.1. Relación del peso con las variables bioquímicas y funcionales.

Densidad de PTH

Los resultados obtenidos al relacionar el peso glandular con los parámetros bioquímicos, permiten confirmar la relación directa que existe entre estas variables. Las glándulas del Grupo 1º (peso <1gr) produjeron, menos secreción de PTH (173,62±91,54 pg/ml), menor cifra de hipercalcemia (11,18±0,79 mg/dl) y mayor de fosforemia (2,64±0,54 mg/dl), que en los otros grupos. También el valor del WIN fue mucho más bajo en este primer grupo (1.965±1.127). De forma similar a lo descrito en trabajos previos^{19,21-23,25-31,40}, los valores del calcio y PTH fueron incrementándose progresivamente conforme aumentaba el peso de las glándulas, y por el contrario, la fosforemia fue disminuyendo a medida que el peso se incrementaba. En el Grupo 3º (peso >2 gr) la PTH alcanzó el valor medio máximo de 342,72±305,94 pg/ml, la calcemia media fue de 12,24±1,35 mg/dl y la fosforemia de 2,41±0,68 mg/dl. Igualmente, el WIN guardó una relación directa con el peso glandular y fue en aumento progresivo desde las glándulas <1 gr (1.965±1.127) hasta las >2 gr (4.319±4.197)³¹.

En cuanto a la comparación del peso glandular con la positividad de la gammagrafía con MIBI, en las glándulas <1 gr de peso el porcentaje de resultados positivos fue del 72,14% y fue incrementándose hasta el 91,22% en el grupo de glándulas >2 gr de peso.

Para estudiar la función glandular se examinó la relación entre el nivel de PTH intacta circulante y el peso del adenoma responsable de su producción, mediante el cálculo de la proporción de PTH por gramo (miligramo) de adenoma

extirpado, definida en el apartado de pacientes y método como “densidad de PTH”^{16,19,28}.

Esta proporción, fue significativamente menor en los pacientes que tenían adenomas >2 gr (106±97) y de 1.600 mm³ (120±100), que la de los pacientes que tenían adenomas <1 gr (511±490) y de 700 mm³ (972±1.184). Los adenomas cuyos pesos se situaban entre 1 y 2 gr guardaron valores de densidad intermedios de 178±104.

Esta tendencia se mantuvo al fraccionar el Grupo 1º en subgrupos de menor peso. Tal es así, que las glándulas <500 mg alcanzaron valores extremos de hasta 731±584 pg/ml y el de 500 a 1.000 mg, valores de 269±140, algo más bajos que los anteriores, pero más altos que los de las glándulas más voluminosas. Por tanto, la proporción de PTH intacta por gramo de adenoma extirpado que la producía fue lineal, directa y regresiva, desde las glándulas más pequeñas, que tuvieron valores de densidad mayores, a las de mayor peso y volumen, cuyas densidades de PTH fueron menores.

Esto indica que el tejido glandular patológico de las glándulas más pequeñas tiene una mayor capacidad secretora que el de las más grandes, y que esta capacidad secretora, tal como también refieren Williams¹⁶, Nasiri¹⁹ y Hamidi²⁸, va disminuyendo conforme aumenta el tamaño glandular. Por otra parte, también permite proponer como señalan otros autores, que el crecimiento en tamaño de un adenoma no se traduce necesariamente por un aumento paralelo de la secreción de PTH^{28,117,139-142}.

Se desconocen las razones de este comportamiento, aunque para explicarlo, se ha postulado que la capacidad de secreción de la PTH podría variar de unas células a otras, y también que la menor liberación de la PTH por los adenomas de mayor tamaño, puede ser debida a la menor proporción de células secretoras existentes en ellos¹⁶ o a su sustitución por zonas de fibrosis, calcificación, hemorragia y degeneración quística¹³⁹.

De igual manera, a partir de este momento se abre ante nosotros un campo muy atractivo para futuros estudios, ya que estos aspectos morfofuncionales aún no están aclarados por completo.

6.1.8.2. Relación del volumen con las variables bioquímicas

Todo lo referido con relación al peso se hace extensible al volumen glandular. Los resultados obtenidos al relacionar el volumen glandular con los parámetros bioquímicos, muestran una relación directa entre ellos. Las glándulas de menor volumen (Grupo 1º <700 mm³) produjeron menos secreción de PTH, menor cifra de hipercalcemia, menor cifra de WIN y mayores de fosforemia, mientras que las de mayor volumen (Grupo 3º >1.600 mm³) produjeron mayores valores de PTH, calcemia y WIN, y menores de fosforemia. Los valores de calcio, PTH y WIN, fueron incrementándose progresivamente conforme aumentaba el volumen de las glándulas, desde las más pequeñas a las más grandes y como ocurría en el caso del peso, de forma inversa, la fosforemia fue disminuyendo.

No obstante hay que recordar que, aunque en términos globales se mantuvieron estas relaciones, existen algunas excepciones a nivel individual, de pacientes con glándulas patológicas con pesos y volúmenes similares que tuvieron niveles de calcio sérico diferentes y viceversa.

Hemos observado en los diversos trabajos consultados, que el cálculo del volumen glandular se hizo empleando fórmulas diferentes, por lo que consideramos importante recalcar que en nuestro estudio, el volumen glandular que hemos utilizado como referencia, fue el calculado mediante la fórmula del esferoide prolato, en la que utilizamos los 3 ejes glandulares medidos de forma cuidadosa (largo, ancho y alto), ya que consideramos que este cálculo es el idóneo para conseguir una medición exacta del mismo. Fórmula que también es utilizada en los trabajos de Hwang-Bo²⁰, Saxe²³, Locchi³⁵, Goñi³⁶, Hedback⁴⁰ y Piñero⁴⁶.

Entendemos que los resultados obtenidos mediante este cálculo (1.162±1.573 mm³), son más precisos que los observados utilizando solo 2 dimensiones (largo y ancho). Con esta fórmula, empleada por Randhawa¹⁸, Moretz²⁹ y Bindlish²⁷, en el trabajo comparativo que realizó Saxe²³, resultaron variaciones de 0% a 268% con relación al cálculo tridimensional. En nuestro caso, el resultado que se habría obtenido con ella sería de 1.955±2.987 mm³ y la diferencia con respecto al cálculo tridimensional oscilaría desde 0 a 450%, en términos porcentuales.

Las estimaciones del volumen hechas en otros estudios (Rutledge²¹), con el uso único del diámetro mayor, introducen errores aún mayores. En nuestra

muestra, el resultado obtenido sería de $5.437 \pm 9.993 \text{ mm}^3$, con lo que las diferencias oscilarían entre 0 y 2.300%.

Este es un tema que a día de hoy resulta controvertido. En varios trabajos publicados en la década de los 80 y ulteriores, informaron que el volumen o el peso del adenoma se correlacionaron positivamente con los niveles séricos de la calcemia y de la hormona paratiroidea^{19,21-23}. Por su parte, Hedback⁴⁰, además refirió que el peso del adenoma estaba relacionado significativamente con el riesgo de muerte en 713 pacientes con HPT producido por adenomas solitarios, y Saadeh²⁴, señaló que el tamaño del adenoma de paratiroides influyó en los niveles séricos de PTH en tumores $>1 \text{ cm}^3$. En cambio, otros autores como Williams¹⁶, Turgut¹⁷ y Randawa¹⁸, concluyeron sus trabajos destacando que no existía ninguna relación entre los marcadores bioquímicos preoperatorios y el peso o volumen del adenoma. Por último, Hwang-Bo²⁰ en su trabajo atribuye la ausencia de relación de la calcemia, fosforemia y PTH con el volumen, a los cambios patológicos (degeneración quística) de los adenomas, en los pacientes con hiperparatiroidismo primario.

6.1.9. Relación de los parámetros bioquímicos y morfológicos con la histopatología

La posible relación de los parámetros bioquímicos y morfológicos con la anatomía patológica de las glándulas extirpadas ha sido poco estudiada²⁰. Por dicho motivo, uno de los objetivos de este estudio, fue correlacionar los parámetros morfocinéticos con la histopatología, verificando si existían diferencias en función de la misma. Haciendo uso de los datos de los que disponíamos, también se ha intentado, siguiendo la idea de Maze³¹, crear un índice preoperatorio (que él define como “nomograma” de WIN y obtiene combinando el WIN con el peso glandular) que pudiera durante la paratiroidectomía, tras la extirpación de la glándula patológica, predecir la probabilidad de existencia de otras glándulas paratiroides hiperfuncionantes adicionales. Esta herramienta intraoperatoria, según Maze³¹, ayuda al cirujano a tomar la decisión de esperar a recibir el resultado de la MIO, o bien proseguir con la intervención, realizando una exploración bilateral del cuello. Como norma general, a un valor

de WIN alto, le deberá corresponder una glándula patológica grande. En este sentido, si tras la exploración cervical se obtiene una glándula de pequeño tamaño y el WIN es alto, se debería continuar con la exploración cervical, para identificar otras posibles glándulas adicionales³¹.

Como se ha descrito en el apartado de resultados 5.1.2.4, del total de 253 pacientes intervenidos, 234 tenían un adenoma solitario, 7 tenían adenomas dobles y 12 pacientes presentaron hiperplasia de las 4 glándulas. Se excluyeron los adenomas dobles, debido a que sus características morfofocinéticas no se diferenciaban significativamente de las de los adenomas solitarios y el grupo de los adenomas solitarios se comparó con el grupo de las hiperplasias glandulares, dando como resultado el hallazgo de algunas diferencias notables.

Con relación a los parámetros morfológicos, los pacientes con adenomas tuvieron glándulas de peso y volumen significativamente mayores que los de las hiperplasias. También hubo diferencias significativas en la positividad de la gammagrafía con MIBI, que alcanzó el 81,97% en los adenomas, frente al 41,66% de las hiperplasias ($p=0,0015$), que son hallazgos similares a los descritos por otros autores^{6,45,46}.

Por el contrario, al referirnos a los parámetros bioquímicos exclusivamente, aunque los valores de la concentración plasmática de PTH, calcemia, WIN y ratio WIN/peso, fueron más altos para los adenomas solitarios que para las hiperplasias, no llegaron a alcanzar significación estadística. Tampoco se observaron diferencias en los valores de la fosforemia. En definitiva, los resultados del laboratorio no nos han permitido distinguir por sí solos un adenoma de una hiperplasia. Estos hallazgos bioquímicos y su interpretación, difieren de los publicados por Maze³¹ en su trabajo, pero son similares a los de Moretz²⁹, quien tampoco encontró estas diferencias.

Finalmente, cuando se comparó la enfermedad uniglandular ($n=234$) con la multiglandular ($n=19$), incluyendo en este epígrafe la suma de los 7 adenomas dobles y de las 12 hiperplasias, las diferencias desaparecieron en nuestro estudio, incluso al comparar los parámetros morfológicos. Esto posiblemente sea debido al escaso número de hiperplasias de nuestra serie y a que hubo un caso, informado como hiperplasia, que tenía una glándula de 7.700 mg de peso, lo que distorsiona sensiblemente los resultados finales.

Entendemos, que esta limitación es un punto de interés que permitiría dar continuidad al trabajo en un futuro, incluyendo más pacientes con enfermedad multiglandular, estableciendo así un análisis comparativo con mayor garantía.

Solo la positividad de la gammagrafía con MIBI, que fue de 81,97% en el grupo de los adenomas versus 44,44% en el de la enfermedad multiglandular, ofrece claras diferencias entre ellos. Sin embargo, el valor del WIN (2.709 ± 2.482) en la enfermedad uniglandular y 2.513 ± 3.661 en la multiglandular, junto con la ratio WIN/peso (4.026 ± 4.997) en la enfermedad uniglandular y 3.600 ± 1.581 en la multiglandular, no permitieron establecer diferencias significativas.

Tras analizar pormenorizadamente todos estos datos, hemos intentado predecir en nuestros enfermos la probabilidad de que existan glándulas paratiroides hiperfuncionantes adicionales, para cada categoría de WIN, como describe en su trabajo Mazeh³¹ mediante la creación de su nomograma. Sin embargo, en nuestro caso no hemos podido lograrlo. Pensamos que los resultados que él presenta, no son reproducibles en nuestro medio por varias razones. Así en primer lugar, su serie es muy amplia y cuenta con una gran presencia de enfermedad multiglandular (235 casos, de los que 100 eran adenomas dobles y 135 hiperplasias). En cambio la nuestra, aunque es relativamente amplia en cuanto al número de pacientes, es escasa en enfermos con enfermedad multiglandular (solo 19 de los 253 casos). En segundo lugar, porque las características de sus pacientes son muy distintas a los de nuestra serie. El promedio de edad de toda su serie fue de 61 ± 0 años y de ella el 77% eran mujeres. En cambio en la nuestra el promedio de edad fue de $63,52 \pm 13,39$ y eran mujeres el 81%. El promedio de calcio preoperatorio y los niveles de PTH de su serie fueron 11.0 ± 0 mg/dl y 127 ± 3 pg/ml, respectivamente. En nuestra muestra estos valores fueron sensiblemente más elevados, de $11,60 \pm 1,15$ mg/dl y $226,12 \pm 187,13$ pg/ml, respectivamente. El WIN medio suyo fue 1.461 ± 38 y el nuestro casi el doble 2.720 ± 2.600 . Finalmente, el peso medio de la glándula en sus pacientes fue mucho menor, 769 ± 8 mg, frente a los 1.344 ± 1.402 mg de los nuestros. Todos estos datos, son indicativos de que la enfermedad se encontraba en una etapa más evolucionada cuando fueron

intervenidos nuestros pacientes, probablemente por una demora en el diagnóstico.

En definitiva, la serie de Mazeh³¹ está conformada por pacientes con glándulas de tamaño más pequeño, con valores de WIN mucho más bajos, y sobre todo, con una difícilmente explicable menor dispersión en los valores de sus parámetros que la nuestra. En nuestro estudio sí existe una significativa relación positiva entre los valores del WIN y el peso y volumen glandular, pero ésta no es lineal sino anárquica, y no nos permite predecir con exactitud un rango de pesos glandulares esperables. Por lo tanto, a la hora de aplicarlo en nuestro medio, el WIN y su relación con el peso, no resulta útil para confirmar la existencia de enfermedad adicional cuando se realice un abordaje selectivo.

La utilidad del WIN está sometida también a evaluación en otras Unidades de Cirugía Endocrina. La aparente disparidad de nuestros datos y resultados, poco superponibles con los del estudio original de Mazeh, suponen un campo de estudio muy interesante y que podría ser objeto de futuros trabajos.

6.1.10. Análisis univariante y multivariante

Mediante el estudio de regresión lineal comprobamos que la calcemia, la fosforemia, la PTH y la gammagrafía MIBI positiva, son variables que se asocian individualmente de manera significativa con el peso. Sin embargo, al analizar la influencia conjunta de estas variables sobre el peso, vemos que únicamente la calcemia, la PTH y la gammagrafía MIBI positiva resultaron estadísticamente significativas.

Con relación al volumen, los análisis univariantes muestran que la calcemia, la fosforemia, la PTH y la gammagrafía MIBI positiva, son variables que se asocian individualmente de manera significativa con el volumen. Al analizar la influencia conjunta de estas variables sobre el volumen, vemos al igual que ocurría con el peso, que las variables asociadas conjuntamente de manera significativa son la calcemia, la PTH y la gammagrafía MIBI positiva.

6.1.11. Aplicación clínica

Los hallazgos obtenidos en esta primera parte de nuestro estudio, tienen valor práctico y aplicación clínica directa, ya que nos sirven para afrontar con más confianza la intervención quirúrgica. Frente a estudios previos con resultados contradictorios, en este trabajo hemos constatado que los niveles plasmáticos preoperatorios de PTH, calcemia, WIN y la positividad de la gammagrafía, pueden ayudar a predecir las características morfológicas del adenoma en el hiperparatiroidismo primario.

Estos datos tienen implicaciones prácticas para los pacientes con niveles de calcio y PTH séricos que aparentemente difieren de los resultados de la ecografía y la gammagrafía. En los casos en los que mediante estas técnicas de imagen se identifica una lesión pequeña, pero en cambio los datos bioquímicos tienen valores elevados o muy elevados, el cirujano deberá sospechar que existe otra u otras lesiones añadidas, no identificadas. Entendemos que ante estas situaciones, se debe de profundizar más en el diagnóstico topográfico preoperatorio, utilizando técnicas de localización de segundo nivel (RMN, TAC, Spect-TAC o 4D-TC). En caso de no disponer de dichas técnicas, o de no poder realizarlas por la circunstancia que sea, es importante obtener esta información previa a la intervención quirúrgica, para que una vez en quirófano, se intente localizar y extirpar todo el tejido patológico secretor, evitando el HPT persistente.

Si el resultado de la gammagrafía con MIBI es positivo y además coincide con la ECO, es prácticamente seguro que la glándula responsable será un adenoma solitario suficientemente voluminoso, que nos permitirá realizar un abordaje selectivo con garantías. En cambio, si los resultados de las pruebas de imagen preoperatorias son negativos, posiblemente tendremos que realizar una cervicotomía exploradora bilateral para poder identificar la lesión responsable del cuadro.

En ambos casos, si los valores de la calcemia, PTH y WIN preoperatorios son elevados o muy elevados, en nuestra experiencia y con un alto grado de probabilidad, podemos esperar encontrar un adenoma solitario voluminoso. En cambio, si los valores de estos parámetros son bajos o muy bajos, no puede descartarse que estemos ante un caso de enfermedad multiglandular, que nos obligará a realizar una cervicotomía exploradora bilateral y a utilizar

obligatoriamente la MIO, como complemento, para evitar dejar tejido patológico secretor en el cuello que pueda dar lugar a un HPT persistente.

En definitiva, una vez analizados los resultados que relacionan los aspectos bioquímicos y gammagráficos preoperatorios de estos pacientes, con los morfológicos y epidemiológicos, podríamos hacer las siguientes consideraciones:

- Las concentraciones plasmáticas preoperatorias de PTH, calcio, fósforo, el valor del WIN y la positividad de la gammagrafía con MIBI, guardan relación con el peso y volumen de las glándulas paratiroides patológicas, en el HPTP.

- Según el concepto definido como “densidad de PTH”, constatamos que el tejido glandular patológico de las glándulas más pequeñas tiene mayor capacidad secretora de PTH por miligramo de tejido, que el de las más grandes.

- Los pacientes menores de 50 años con HPTP, tienen glándulas de mayor peso y volumen, que los mayores de 50 años.

- Con relación al sexo, únicamente se observaron diferencias en la cifra de calcemia postoperatoria, que fue menor en las mujeres que en los varones.

- El tamaño y la función secretora de las glándulas productoras del HPTP han ido disminuyendo a lo largo de los años de nuestro estudio.

- No se ha podido confeccionar un “nomograma de WIN”, que permita predecir la probabilidad de existencia de glándulas paratiroides hiperfuncionantes adicionales, para cada categoría de WIN.

6.2. Correlación de la hipocalcemia postoperatoria con los parámetros bioquímicos preoperatorios y morfológicos glandulares

Otro de los objetivos de interés del estudio era el de verificar si la hipocalcemia postoperatoria podría predecirse utilizando una combinación de variables bioquímicas y morfológicas pre y peroperatorias. En este sentido, establecer si las variables morfocinéticas analizadas en nuestro estudio (calcio y fósforo séricos preoperatorios, concentración plasmática de PTH, WIN y el peso y volumen tras la extirpación del adenoma paratiroideo), podrían influir en la aparición de la hipocalcemia postoperatoria y de esta manera contribuir como indicadores del riesgo.

Después de la paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario, lo normal es que se produzca un cierto grado de hipocalcemia, con una incidencia variable que alcanza del 10 al 30% de los pacientes operados^{54,144}. Esta complicación, requiere un reconocimiento y tratamiento inmediato para evitar complicaciones graves^{53,54}, por lo que algunos cirujanos, indican rutinariamente la calciterapia profiláctica a todos los pacientes después de la intervención¹⁹. En nuestro Servicio inicialmente no se prescribe este tratamiento, salvo aparición de una hipocalcemia en los controles analíticos postoperatorios, realizados según nuestro protocolo de actuación.

Existen diversos factores ya conocidos que contribuyen a la aparición de esta eventualidad tras la paratiroidectomía. Algunos de ellos son fisiológicos y se producen durante la propia intervención quirúrgica, tal es el caso de la respuesta a la anestesia, los cambios hormonales que acompañan al estrés quirúrgico y también a la hemodilución producida por el aporte intravenoso de líquidos⁴⁹.

Otros son de índole patológica, como la nefrocalcinosis renal, que aunque es una entidad rara, puede acompañar al hiperparatiroidismo primario. Esta complicación evolutiva produce hiperfosfatemia y puede disminuir los niveles de calcio en el suero por la relación Ca/P plasmática²². También en el hiperparatiroidismo primario de larga evolución, puede producirse una resorción ósea excesiva, con desmineralización y osteoporosis extensa. En estos casos, tras la

intervención quirúrgica puede aparecer el denominado “Síndrome del hueso hambriento”, que cursa con hipocalcemia severa, ya que los iones de calcio y fósforo plasmáticos, virtualmente secuestrados, se depositan abruptamente en los huesos para reponer su déficit de minerales, en el fenómeno que se conoce como “relleno del espacio de remodelación ósea”⁸. Finalmente, y como tercera condición, se ha demostrado que el uso excesivo de la biopsia de las glándulas paratiroides durante la cervicotomía exploradora bilateral, práctica que se llevaba a cabo de forma rutinaria y casi obligatoria antes de la utilización de la MIO, tiene como consecuencia un aumento significativo de la tasa de hipocalcemia postoperatoria (transitoria en su mayoría), porque en ocasiones se daña la estructura anatómica glandular y se lesiona su riego vascular, produciendo una isquemia^{49,52,54}.

Cuando alguna de estas eventualidades están presentes, se debe sospechar la posible aparición de una hipocalcemia después de la paratiroidectomía, y por consiguiente, esos pacientes están en situación de riesgo para padecerla. En el caso de no darse estas circunstancias, predecir la hipocalcemia transitoria en pacientes sometidos a la paratiroidectomía resulta más difícil.

Una vez descartados el “Síndrome del hueso hambriento” y la insuficiencia renal crónica avanzada, que no aparecieron en ninguno de nuestros pacientes, y dado que en nuestro Servicio no existe la práctica de biopsiar las glándulas paratiroides “sanas”, podemos analizar con mayor fiabilidad la posible relación de los parámetros bioquímicos y morfológicos con la hipocalcemia postoperatoria.

La hipocalcemia postoperatoria transitoria se produjo en un total de 61 pacientes (24,11%), cifra similar a la que describen Brasier¹⁴⁵ (23,7% de 198 pacientes operados), Randhawa¹⁸ (23,3% de 77 pacientes) o el 28,7% de 87 pacientes intervenidos en la serie de Strickland⁵⁴. En cambio, se trata de una cifra algo inferior a la de Zamboni²² (46% de 82 pacientes operados). Estas diferencias podrían ser debidas a que nuestras evaluaciones, al igual que las de Brasier¹⁴⁵ y Strickland⁵⁴, están hechas a las 24 y 48 horas de la intervención quirúrgica, y en los trabajos que registran un mayor porcentaje de casos^{22,49}, se cita que los valores más bajos de hipocalcemia no se produjeron hasta el 3º y 4º día del postoperatorio, por lo que si hubiésemos demorado el alta de los pacientes de nuestra serie, posiblemente el número de casos de hipocalcemia podría haberse incrementado.

Aunque la aparición de una hipocalcemia bioquímica (<8 mg/dl) fue relativamente frecuente, la hipocalcemia sintomática se produjo en escasas ocasiones y no siempre tuvo una relación directa con el valor absoluto del calcio. En nuestra serie, 11 pacientes con calcemia <7 mg/dl (4,3%) la desarrollaron dentro de las primeras 24-48 horas, pero hubo otros con calcemias <7 mg/dl, que no mostraron sintomatología. Sin embargo, otros enfermos con una calcemia >7 mg/dl, sí que tuvieron manifestaciones clínicas, por lo que podemos afirmar que la aparición de síntomas guarda una mayor relación con la disminución relativa de la calcemia ("descenso de calcemia" o diferencia entre los niveles de calcemia sérica preoperatoria y postoperatoria), que con los valores absolutos de calcio sérico que presente el enfermo durante el postoperatorio. En definitiva, estos resultados apoyan la idea de que la disminución en los niveles de calcio en suero tras la cirugía, puede ser más importante que su concentración absoluta, en la producción de manifestaciones clínicas^{16,19,28,144}. Entre nuestros pacientes, el síntoma más frecuente fue la ansiedad, seguido de las parestesias periorales y digitales, y más raramente, el signo de Trousseau. Según el protocolo de actuación, se inició el tratamiento con calciterapia cuando aparecieron calcemias <7,5 mg/dl, y los pacientes fueron dados de alta hospitalaria de forma precoz manteniendo este tratamiento, con lo que evitamos la posible aparición de una hipocalcemia tardía o de síntomas en otros pacientes intervenidos.

6.2.1. Morfocinética glandular e hipocalcemia postoperatoria

De acuerdo con nuestros hallazgos, además de la mayor parte de autores e investigadores, podemos afirmar que cuando un paciente presenta niveles séricos elevados de calcio y PTH preoperatorios, es indicativo de un mayor tamaño del adenoma, y estos pacientes son más propensos a desarrollar una hipocalcemia durante el postoperatorio⁵⁴. Sin embargo, la posible relación entre el tamaño del adenoma y las variables bioquímicas preoperatorias (PTH, calcio, fósforo y WIN), con la aparición de una hipocalcemia transitoria después de la paratiroidectomía, ha sido poco estudiada y continúa siendo objeto de debate. Para intentar determinar si existe o no esta relación, en este trabajo se han comparado los parámetros morfocinéticos glandulares con la hipocalcemia mediante 4 análisis diferentes.

6.2.1.1. Relación de la hipocalcemia postoperatoria con las variables epidemiológicas del estudio (PTH, calcio, fósforo, WIN, peso y volumen glandular)

En un primer análisis, se evaluó la aparición de la hipocalcemia postoperatoria en relación a los valores de las variables epidemiológicas bioquímicas preoperatorias, registrándose una relación directa entre los valores de la PTH, la calcemia y el WIN, con la hipocalcemia.

En el caso de la PTH, un 36% del grupo de pacientes con PTH preoperatoria >260 pg/ml (Grupo 4º, con los valores más altos de PTH), desarrollaron una hipocalcemia en el postoperatorio, frente al 15% de los del Grupo 1º (PTH de 65 a 130 pg/ml). Los que tuvieron valores situados entre 130 y 260 pg/ml presentaron porcentajes intermedios.

La relación de la calcemia preoperatoria con la hipocalcemia postoperatoria fue también positiva, aunque con una menor significación estadística. El Grupo 4º, con calcemias >12 mg/dl (calcemias más elevadas), tuvo un porcentaje de 35,14%, mientras que en el Grupo 1º, con calcemias <11 mg/dl, solo el 24,6% desarrollaron hipocalcemias durante el postoperatorio.

De igual forma, el WIN guardó una relación positiva y estadísticamente significativa con la hipocalcemia. El Grupo 3º, con los valores de WIN más elevados (≥ 2.300), produjo un 33,3% de hipocalcemias, mientras que el Grupo 1º, con los valores más bajos de WIN (≤ 1.500), produjo solo un 19,23% de hipocalcemias.

No encontramos ninguna relación estadísticamente significativa entre la fosforemia e hipocalcemia postoperatoria.

Tal y como señalan otros grupos de estudio²², metodológicamente los pacientes se separaron según el peso del adenoma en 3 grupos, con el fin de correlacionar los parámetros morfológicos con la hipocalcemia. Los pacientes del Grupo 3º (con adenomas >2 gr de peso), tuvieron una incidencia de hipocalcemia postoperatoria transitoria mayor, en comparación con los pacientes del Grupo 1º (con adenomas <1 gr de peso) (30% vs 19,86%), aunque sin significación estadística, en nuestro estudio. Estos resultados están en consonancia con los de Strickland⁵⁴ y Randhawa¹⁸, que tampoco encontraron la presencia de una asociación entre el peso glandular y la hipocalcemia. Zamboni²² y Brasier¹⁴⁰ en cambio, sí que observaron una relación entre ambos parámetros. De igual manera,

los pacientes fueron fraccionados en 3 grupos según el volumen glandular, para analizar esta posible relación. Los pacientes del Grupo 3º, con las glándulas de mayor tamaño (más de 1.600 mm³ de volumen), tuvieron también una incidencia de hipocalcemia postoperatoria transitoria mayor en comparación con los pacientes del Grupo 1º (<700 mm³ de volumen), (32,75% vs 21,6%), pero también sin significación estadística. No hemos encontrado referencias bibliográficas de trabajos en los que se haya estudiado esta relación, salvo en el trabajo de Randhawa¹⁸, quien afirma no evidenciar tal asociación.

En definitiva, podemos afirmar que la hipocalcemia postoperatoria es tanto más frecuente cuanto mayores son los valores de PTH, calcio y WIN, pero sin relación aparente con la fosforemia, el peso ni el volumen glandular.

6.2.1.2. Comparación de los grupos hipocalcémico versus normocalcémico

En un segundo análisis, comparamos los valores de los parámetros bioquímicos y morfológicos entre los pacientes que tuvieron una hipocalcemia postoperatoria con los que se mantuvieron normocalcémicos. El estudio comparativo, nos permitió constatar que existían algunas diferencias destacables. Los niveles de PTH preoperatoria y el WIN, fueron significativamente más elevados en el grupo hipocalcémico que en el normocalcémico. Sin embargo, no se observaron diferencias con respecto al calcio sérico, la fosforemia, el peso ni el volumen del adenoma.

En estudios previos, Strickland⁵⁴ no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes hipocalcémicos y normocalcémicos, con respecto al calcio sérico preoperatorio, los niveles de PTH o el peso del adenoma. Por su parte Mollerup²⁶, tampoco objetivó la existencia de una relación entre la calcemia preoperatoria y la hipocalcemia postoperatoria.

6.2.1.3. Comparación de los grupos según el nivel de descenso de la calcemia

En un tercer análisis, se efectuó una valoración de los pacientes separados en 4 grupos según el grado de "descenso de calcemia" (diferencia entre los niveles de calcemia sérica preoperatoria y postoperatoria)^{16,19,28}. Mediante este análisis comparativo, se pudo observar que la hipocalcemia postoperatoria tuvo una

relación estadísticamente muy significativa con los niveles preoperatorios sanguíneos de calcio, PTH, el WIN, la fosforemia y con el peso y volumen del adenoma.

En el Grupo 1º, que recoge los descensos de la calcemia postoperatoria menos acentuados (“descenso de calcemia” <2 mg/dl), hubo solo un 5,76% de pacientes que desarrollaron una hipocalcemia (por debajo de los 8 mg/dl), mientras que en el Grupo 4º (con “descenso de calcemia” >4 mg/dl), el porcentaje de pacientes con hipocalcemia ascendió hasta el 58,18%. La cifra de casos de hipocalcemia fue aumentando progresivamente desde el Grupo 1º al Grupo 4º.

Por su parte, todos los valores de las variables epidemiológicas (calcio, PTH y WIN preoperatorios, y el peso y volumen glandulares) fueron aumentando de forma gradual y progresiva, desde el Grupo 1º (con el menor descenso de la calcemia) hasta el Grupo 4º (con el mayor descenso de la calcemia), en el que se alcanzaron los valores máximos. Es importante señalar, que a pesar de lo afirmado por Nasiri¹⁹, quien sostenía que podría inferirse la aparición de la hipocalcemia postquirúrgica, considerando variables tales como el peso del adenoma y los niveles séricos preoperatorios de calcio y PTH, en nuestra experiencia ninguno de estos parámetros son lo suficientemente fiables como factores predictivos de los niveles de calcio postoperatorios.

Por tanto, nos encontramos con que el “descenso de la calcemia” y la hipocalcemia fueron más frecuentes e intensos, cuanto mayor fue el tamaño (peso y volumen) de los adenomas y más altos los valores de las variables bioquímicas preoperatorias (calcio, PTH y WIN). Si trasladamos estos resultados a la clínica, podemos afirmar que el aumento de peso del adenoma puede ser una valiosa orientación en la identificación de aquellos pacientes con riesgo de padecer hipocalcemia transitoria después de la paratiroidectomía²².

La explicación fisiológica de estos resultados resulta bastante evidente. Los adenomas paratiroides de mayor tamaño, que en nuestra experiencia son los más secretores, pueden tener un incremento del efecto supresor de la secreción de PTH por parte de las glándulas paratiroides normales, mediante mecanismos de retroalimentación negativa, por lo que éstas estarán funcionalmente hipoactivas en el periodo postoperatorio inicial^{144,146}. No obstante, cualquiera que sea el mecanismo productor, este efecto es transitorio y reversible, ya que al igual que en

otros estudios¹⁹, ningún paciente presentó un hipoparatiroidismo permanente a largo plazo (media del seguimiento de 1 año después de la operación), en nuestro estudio.

6.2.1.4. Análisis multivariante

El resultado de este análisis demostró también que la PTH, el peso y el volumen, son las variables asociadas de manera significativa con la presencia de hipocalcemia postoperatoria. No obstante, otras como la calcemia, fosforemia o la edad, evaluadas asimismo en este análisis, no mostraron influencia sobre esta complicación.

6.2.2. Aplicación clínica

Estos hallazgos tienen también una aplicación en nuestra práctica clínica diaria, pues nos indican claramente que la hipocalcemia postoperatoria guarda relación con los parámetros morfológicos y funcionales.

El aumento de peso y volumen del adenoma, puede servir de ayuda en la identificación de aquellos pacientes con riesgo de padecer una hipocalcemia transitoria después de la paratiroidectomía. Además, debe de sospecharse la aparición de esta complicación postoperatoria, para intentar establecer un tratamiento preventivo precoz, cuanto mayores sean las concentraciones plasmáticas preoperatorias de calcio, PTH y el valor del WIN.

Ya se ha comentado anteriormente que el mayor porcentaje de casos de hipocalcemia se produce a partir del tercer o cuarto día del postoperatorio. Hoy en día, con los programas actuales de gestión clínica del proceso HPTP (cirugía de corta estancia y CMA), los pacientes son dados de alta hospitalaria en muchas ocasiones antes de ese día, por lo que es precisamente en estos casos, donde este tipo de análisis y variables preoperatorias pueden ayudarnos a identificar a los pacientes con mayor riesgo de aparición de hipocalcemia, y por consiguiente, en los que debe realizarse la calciterapia profiláctica.

Por lo tanto, la hipocalcemia postoperatoria podría predecirse utilizando una combinación de variables bioquímicas y morfológicas pre y peroperatorias. En este sentido, debe de sospecharse su aparición, cuanto mayores sean las

concentraciones plasmáticas preoperatorias de PTH, calcio, valor del WIN, y cuando los adenomas son voluminosos.

En estos enfermos puede y debe realizarse la calciterapia profiláctica antes del alta hospitalaria, especialmente si ésta se produce antes del cuarto día de estancia tras la cirugía.

Además, la aparición de síntomas de hipocalcemia, guarda una mayor relación con la disminución relativa de la calcemia ("descenso de calcemia"), que con los valores absolutos postoperatorios del calcio plasmático.

6.3. Estudio de la Monitorización Intraoperatoria de la PTH y su relación con la Morfocinética Glandular

6.3.1. Monitorización Intraoperatoria de la PTH

Desde que en 1988 Nussbaum describiera cómo después de la extirpación de los adenomas de paratiroides, en pacientes con hiperparatiroidismo primario, se producía una rápida disminución de los niveles de PTH, que en cuestión de unos minutos era degradada por parte del paciente, se planteó la posibilidad de que su medición intraoperatoria podría utilizarse como método de evaluación de la eficacia terapéutica¹⁴⁶. En 1991 Irvin puso en práctica esta idea, a modo de "biopsia bioquímica intraoperatoria", y publicó por primera vez los resultados de esta técnica, denominada Monitorización Intraoperatoria de PTH (MIO)⁵⁸. Desde entonces, esta medición se ha consolidado como una prueba diagnóstica de eficacia terapéutica, muy útil en el manejo clínico de estos pacientes⁶¹.

El interés suscitado por ella, radica en que la reducción plasmática peroperatoria de PTHi en más de un 50% (gradiente de caída $\geq 50\%$), con relación a la cifra basal y, eventualmente la normalización de las cifras de la PTH plasmática, nos indica intraoperatoriamente que se ha extirpado todo el tejido patológico secretor, y por consiguiente, una vez alcanzado este objetivo puede concluir la intervención, afirmación que ha sido avalada desde entonces por numerosos estudios^{59,60,103,108,146-148}.

La Monitorización Intraoperatoria de la PTH (MIO), con la ayuda de los estudios de localización preoperatoria, como la gammagrafía con Tecnecio Tc⁹⁹ sestamibi y la ecografía, ha permitido cambiar el enfoque quirúrgico tradicional de esta patología^{102,105,109-112,149}. De tener que realizar una exploración cervical bilateral obligatoria, con la identificación de todas las glándulas paratiroides y basándonos únicamente en el criterio del cirujano para extirpar las glándulas macroscópicamente patológicas, a los procedimientos mínimamente invasivos actuales, con una exploración selectiva o limitada del cuello, y la extirpación aislada de la glándula o glándulas patológicas, guiada por la hipersecreción de la hormona, en lugar de sus características morfológicas. Las ventajas de estas

técnicas selectivas, poco agresivas, frente a la cervicotomía exploradora bilateral tradicional, incluyen la disminución de la morbilidad postoperatoria, de la tasa de complicaciones, de los tiempos operatorios y de la estancia hospitalaria, además de que se produce una mejora de la estética y de las tasas de éxito^{102-106,113}.

En definitiva, la Monitorización Intraoperatoria de la PTH, cambia el enfoque terapéutico de esta patología, ya que modifica el criterio intraoperatorio para la toma de decisiones, que hasta la fecha se había basado en las características morfológicas (tamaño glandular), por un criterio relacionado con la cinética glandular, como es la caída de la concentración de la PTH en sangre. Esta medición permite confirmar, antes de concluir la intervención quirúrgica, la extirpación completa de todo el tejido paratiroideo hiperfuncionante, sin necesidad de visualizar las restantes glándulas paratiroides normofuncionantes, y en el caso contrario, nos advierte de la presencia de tejido hipersecretor adicional cuando se produce una inadecuada caída de la cifra de PTH ($\leq 50\%$), lo que orientaría a la necesidad de continuar con la exploración cervical para identificarlo, extirparlo y lograr el éxito operatorio. Además, esta importante ayuda le proporciona al cirujano seguridad, confianza y tranquilidad durante la intervención, evitando la preocupación de que la exploración cervical sea insuficiente y pueda pasar inadvertido un segundo adenoma, o glándulas adicionales, que sean causa de un hiperparatiroidismo persistente^{105,150}.

Para la realización del análisis intraoperatorio de la PTH, se utilizan actualmente técnicas de inmunoquimioluminiscencia, que permiten obtener los resultados de forma rápida, con una demora de entre 8 y 20 minutos aproximadamente. Esto hace posible su aplicación intraoperatoria, tanto para realizar la MIO, como para diferenciar la concentración plasmática de la PTH entre la sangre de las venas yugulares (cuando se extraen para identificar el lado en que se encuentra el adenoma)¹⁵¹⁻¹⁵⁶ e incluso, diferenciar el tejido paratiroideo obtenido por PAAF, de otros especímenes dudosos (ganglios, grasa, etc.)¹⁵⁷⁻¹⁵⁹.

6.3.1.1. Realización del ensayo

La esencia de esta prueba consiste en comparar la concentración plasmática de la PTH, que resulta después de extirpar el adenoma (PTH

postescisional), con la de la PTH previa a su exéresis (PTH basal), que es el referente que utilizaremos para hacer la comparación.

Muestras basales

Actualmente, se aceptan y definen como basales, dos muestras sanguíneas extraídas en dos momentos diferentes del perioperatorio y que se utilizan de forma distinta según sea el Criterio de Interpretación empleado.

En primer lugar, la que definimos como muestra basal preincisional o “estándar” en nuestro protocolo de actuación, al igual que en otros grupos de trabajo^{59,108,115,160}, es obtenida inmediatamente antes de iniciarse las maniobras anestésicas y de entrar el paciente al quirófano. Esta muestra, es la utilizada en exclusividad para validar los resultados cuando se emplea el Criterio de Viena^{63,106,111,117-121}, u otros como los de Halle⁶³, Lúpoli¹²⁸ y Rotterdam¹⁷⁰.

Existe una segunda muestra basal, definida como preexerética, que debe obtenerse intraoperatoriamente en el momento de identificar el adenoma, bien antes de ligar el pedículo vascular, que es como se viene realizando en nuestro Servicio y ha quedado descrita en varios trabajos al respecto^{103,146-148}, o una vez suprimido el aporte sanguíneo glandular después de la ligadura del mismo, como sugieren otros autores¹¹⁵. Esta muestra, se utiliza junto con la anterior al aplicar los Criterios de Miami^{58-60,108,109,114-116,124}, Roma^{122,123} y Charleston^{63,105,124,125}, además de como único referente en el caso del Criterio de Weber¹²⁶.

Tal y como se ha detallado en el apartado 5.3.1.1, se evidenciaron diferencias con una marcada significación estadística entre ambas muestras basales. Además de la elevación o disminución de los valores de la muestra “preexerética” con relación a los de la basal “estándar”, hemos podido constatar que existe una gran dispersión de las concentraciones de las muestras “preexeréticas” con relación a las de la basal “estándar”. Este hecho, puede explicarse en parte porque la manipulación del adenoma durante las maniobras de disección quirúrgica, puede originar “picos” de elevación o también francas disminuciones (“valles”) del valor de la PTH, que se detectan en la muestra basal preexerética^{63,64,115}. Estas variaciones en el valor de la PTH, son determinantes para la interpretación de los resultados de la prueba.

Como tendremos ocasión de discutir después, en nuestro estudio se tuvieron en consideración ambas muestras basales, porque además de ser imprescindibles para hacer una evaluación utilizando el Criterio de Miami, ayudan a evitar los errores de la prueba. Por este motivo, consideramos que además de ser necesarias, ambas muestras son complementarias.

Muestras postescisionales

Aún hoy en día existe un importante debate con respecto al número de muestras postexeréticas que se deben extraer para garantizar el resultado de la prueba, así como cuál es el momento idóneo para la obtención de las mismas. Hay autores que recomiendan hacer una primera dosificación a los 3 minutos de extirpar la lesión¹²⁸, y en otros estudios se afirma que es mejor tomar la muestra a los 5 minutos^{29,115,127,161-163}. Los resultados obtenidos al utilizar estas determinaciones tan precoces son dispares, ya que en ocasiones no llegan a alcanzar el gradiente de descenso exigido $\geq 50\%$ ^{114,115,161,162,163}, posiblemente debido a que la cinética de degradación de la PTH puede ser más lenta y el valor de la hormona tarda más tiempo en caer, lo que hace que estas muestras resulten demasiado precoces. Por esta razón, la mayor parte de los autores esperan hasta los 10 minutos^{58-60,64,102,105,108,109,126,128}, 15 o incluso 20 minutos^{63,122,123}. En nuestra opinión, es recomendable esperar al menos 10 minutos tras la exéresis de la lesión para hacer la primera extracción y en el caso de que en esta muestra no se alcance el descenso exigido, se debe esperar y evaluar una nueva determinación a los 25 minutos.

Obtención de las muestras

Antes de iniciarse la intervención quirúrgica, debe asegurarse la obtención de una buena vía para la extracción de las muestras sanguíneas. Existen diferentes opciones para conseguir el acceso ideal, ya que todos ellos tienen sus ventajas e inconvenientes. En primer lugar, debemos decidir si se va a utilizar un acceso arterial o venoso.

La vía arterial permite una obtención de la muestra sanguínea intraoperatoria fácil, rápida y segura, pero se asocia con complicaciones potenciales¹²⁵, por lo que en nuestro protocolo no la utilizamos.

En cuanto al acceso venoso, tenemos la posibilidad de elegir una vía central (vena yugular) o una vena periférica.

La vía central, utilizada también con éxito en algunos estudios^{151-156,164,167,168}, tiene la ventaja de su fácil acceso. Sin embargo, sus muestras producen valores absolutos de PTH más altos que los de las venas periféricas^{59,108,109,151} y se ha demostrado que requieren un periodo más largo para alcanzar el rango normal después de la extirpación de las glándulas paratiroides. Por este motivo, la utilización de esta vía puede producir falsos negativos con relación a la muestra basal preincisional si aplicamos el Criterio de Viena, pero también falsos positivos si se utiliza el Criterio de Miami¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Este hecho puede llevar a indicar la reexploración innecesaria del cuello o conducir a una prolongación del tiempo quirúrgico, esperando a que se produzca una caída adecuada de la PTH en el primer caso^{167,168}. No obstante, la vía yugular puede usarse como guía en los casos en los que la toma de sangre periférica no es factible.

En nuestra experiencia, el mejor acceso para la obtención de la muestra sanguínea en estos pacientes es la vía venosa periférica, concretamente la vena antecubital del antebrazo. Esta opinión es corroborada por otros autores^{108,128,162}, ya que esta vía es la que habitualmente se utiliza para la dosificación diagnóstica preoperatoria de PTH en el hiperparatiroidismo.

Tiene una menor morbilidad para el paciente que la central o la arterial, además de proporcionar resultados excelentes y comparables a los obtenidos en dichas vías. Sin embargo, este acceso exige una serie de cuidados que son vitales para evitar la aparición de errores comunes en la toma de la muestra. El posicionamiento con los brazos sujetos, puede afectar a la obtención sanguínea, por lo que es importante asegurarnos de que la vía es permeable y puede extraerse la sangre en el momento preciso, evitando cualquier demora (en 3-5 minutos la PTH se degrada y desciende su concentración plasmática, pudiendo artefactar el resultado). Además, dado que debe dejarse la vía salinizada para mantenerla permeable, al hacer la extracción es importante descartar los primeros 10 cc de sangre, para evitar que la dilución de la muestra pueda conducir a niveles de PTH erróneamente bajos¹²⁴. Finalmente, se ha descrito la hemólisis como causa de falsa disminución de los niveles de PTH, por lo que durante la recogida de la sangre, es

necesario llenar por completo el tubo de EDTA y evitar cualquier agitación de la muestra¹⁶⁹.

Selección del gradiente de caída y de la muestra basal de referencia

Otro punto de controversia, es el relativo a los gradientes de caída de la PTH que deben exigirse para hacer la comparación y cual es la muestra basal que debe de ser utilizada como referencia.

Salvo el Criterio de Halle⁶³, la mayor parte de los Criterios utilizan los gradientes de caída de la PTH de la muestra postescisional, con relación a los valores de la muestra basal. En cambio, hay disparidad de criterios en cuanto a cual es la muestra basal de referencia, el porcentaje de caída que se debe alcanzar como punto de corte, y a los tiempos de espera para la extracción de la muestra postexerética.

Nuestro trabajo se refiere exclusivamente a los resultados obtenidos aplicando los Criterios de Miami y Viena, por ser los más comúnmente utilizados en la práctica clínica. Cabe destacar que también se utilizan otros, previamente citados, y cuyas características describimos a continuación.

El *Criterio de Miami*, considera necesario para confirmar la curación, un gradiente de caída $\geq 50\%$ en la muestra postescisional de los 10 minutos, sobre el valor más alto de la PTH de las dos muestras basales^{58-60,108,109,114,115,116,124}.

El *Criterio de Viena*^{63,106,111,117-121} utiliza como referencia exclusivamente la muestra basal "estándar" y, para establecer el gradiente de caída, la compara con la PTH postescisional de los 10 minutos. Si se decide aumentar el tiempo de espera y tomar una nueva muestra postescisional a los 25 minutos, para calcular en ese momento el gradiente de caída, se consigue disminuir significativamente el porcentaje de resultados falsos negativos producidos a los 10 minutos, como comentaremos después. La utilización de esta muestra la hemos definido como el *Criterio de Viena modificado*.

El *Criterio de Weber*¹²⁷, utiliza el gradiente de descenso $\geq 50\%$ a los 10 minutos, pero hace una comparación exclusivamente con la muestra basal preexerética, lo que se traduce en la aparición de muchos falsos negativos.

El *Criterio de Roma*^{122,123}, tiene como objetivo aumentar la sensibilidad de la prueba y para ello obtiene la muestra postescisional a los 20 minutos. Este Criterio,

contempla 3 supuestos: 1º: $\geq 50\%$ de caída de la PTH sobre el valor más alto (preincisional o preexerético). 2º: PTH en rango normal a los 20 minutos postescisión. 3º: Cifra de PTH postescisional a los 20 minutos, $< 7,5$ pg/ml de la obtenida a los 10 minutos. Con la aplicación de este Criterio, se consigue un aumento de la sensibilidad, pero al mismo tiempo, produce una notable disminución de la especificidad al aumentar el número de FP.

El *Criterio de Halle*⁶³, es el único que no utiliza el gradiente de caída de la PTH, sino el descenso real de su concentración plasmática, por debajo de los 35 pg/ml a los 15 minutos. Por definición no produce FP, alcanzando una especificidad de 100%, pero lo hace a expensas de bajar mucho la sensibilidad, produciendo una gran cantidad de FN.

El *Criterio de Lúpoli*¹²⁸, con el fin de disminuir el número de FP, exige alcanzar un gradiente de caída de PTH $\geq 70\%$ sobre el nivel basal “estándar”, 10 minutos después de la extirpación de la glándula. De este modo, se consigue un notable aumento de la especificidad, pero por el contrario, se producen muchos FN.

El *Criterio de Charleston*¹²⁴, intenta disminuir la cifra de FP que se producen con el Criterio de Miami sin aumentar la de FN, y para ello, admite dos condiciones: 1º: Que se produzca una caída $\geq 50\%$ de la concentración plasmática de la PTH desde el nivel basal más alto (preincisional o preexerético) y el retorno al rango normal, o bien una caída $\geq 65\%$ de la PTH 10 minutos después de la escisión de la glándula. 2º: Una caída $\geq 50\%$ de PTH, con un retorno al rango normal a los 20 minutos de la escisión glandular.

La muestra basal preincisional, es también utilizada como único referente por el *Criterio de Rotterdam*¹⁷⁰, si bien éste se diferencia de todos los demás porque cambia el nivel de exigencia del gradiente de caída de la PTH, en función de los valores postescisionales de la muestra de PTH de los 10 minutos. Si este valor es < 100 pg/ml, el gradiente exigido es de $\geq 50\%$; si se encuentra entre 100 y 200 pg/ml debe ascender a $\geq 70\%$; y si es > 200 pg/ml, el gradiente deberá ser $\geq 80\%$.

6.3.1.2. Interpretación de la cinética de degradación de la PTH. Errores de la prueba. “Picos” y “valles” preoperatorios

La precisión de la Monitorización Intraoperatoria de la PTH, como herramienta para orientar correctamente al cirujano hacia la extirpación completa de las glándulas hiperfuncionantes y el logro de normocalcemia postoperatoria, está directamente relacionada con el Criterio Intraoperatorio utilizado para la evaluación de la misma^{63,115}.

Independientemente del Criterio que se vaya a utilizar para interpretar los resultados, una vez extirpado el adenoma y extraída la muestra sanguínea postescisional, mientras se espera a que llegue el resultado del ensayo de la PTH, el cirujano puede continuar la intervención con el cierre de la incisión cervical¹²⁴. Si se consigue el descenso del valor de la PTH exigido según el Criterio utilizado, el procedimiento quirúrgico puede darse por concluido. Por el contrario, si no se produce el descenso esperado con la muestra obtenida a los 10 minutos, se debería de continuar con la exploración cervical en busca de tejido patológico secretor adicional, repitiendo el protocolo de toma y análisis de muestras sanguíneas, para cada glándula o glándulas adicionales extirpadas, hasta que la MIO indique que se ha extirpado todo el tejido hipersecretor¹²⁴. En las ocasiones en las que la disminución del porcentaje de PTH no sea suficiente a los 10 minutos, pero se aprecia un descenso significativo (cerca al 40%), antes de considerarlo como un falso no descenso o FN y tomar la decisión de continuar con la intervención quirúrgica, se puede optar por esperar y evaluar el resultado de la muestra postescisional obtenida a los 20-25 minutos¹²⁴. Si en esta última determinación se alcanza un gradiente de descenso $\geq 50\%$ o un valor de PTH normalizado (< 60 pg/ml), podríamos considerar que el paciente está curado y evitar así la prolongación de la cervicotomía. Este protocolo de actuación, gracias a la espera de 10-15 minutos, consigue convertir lo que en este caso habría sido un falso negativo (FN), en un verdadero positivo (VP).

Los falsos no descensos en la cifra de PTH (FN), pueden ser debidos principalmente a dos razones: por un lado, en ocasiones se produce un retraso en la cinética de degradación de la PTH y en segundo lugar, como veremos a continuación, por la aparición de “picos” de PTH producidos por la manipulación del tumor durante la disección, que va seguida de una liberación masiva de esta

hormona. En estos casos, al partir de una cifra de PTH tan elevada, es bioquímicamente imposible la degradación de la PTH hasta alcanzar el gradiente $\geq 50\%$ en solo 10 minutos, y por este motivo, se pueden producir errores en la interpretación de la MIO^{63,64}.

En el extremo opuesto están los pacientes en los que se producen los falsos descensos (FP) de la PTH, que son menos frecuentes, pero podrían aparecer principalmente en aquellos enfermos con un doble adenoma o enfermedad multiglandular. Si se ha producido un “pico” muy alto de PTH y se aplica el Criterio de Miami, puede alcanzarse éste gradiente de descenso sin haberse extirpado el segundo adenoma, ya que la exéresis de la glándula patológica mayor puede ir seguida de una caída de la PTH $\geq 50\%$ (que indicaría falsamente la curación), persistiendo otra u otras glándulas patológicas sin extirpar y motivando la aparición de un FP^{63,64,115,124}. Esta circunstancia, también podría producirse al aplicar el Criterio de Viena por la misma razón que se ha descrito, si bien es menos probable que ocurra al utilizar este Criterio, ya que toma como referencia la muestra basal estándar, que no se ve modificada por los picos de secreción.

La existencia de estos FP y FN, es la responsable de que la exactitud de esta técnica no alcance el 100%. En nuestro estudio no se observaron FP cuando aplicamos el Criterio de Viena modificado, y en cambio sí que aparecieron al tomar como referencia el Criterio de Miami (3%). En cuanto a los FN, con el Criterio de Viena modificado se produjeron un total de 4,06%, y con el de Miami un 3,55%. En la tabla 40 (página 191), se muestra un resumen de los resultados de nuestra serie en comparación con algunos de los trabajos de referencia, utilizando ambos Criterios.

En definitiva, los valores postescisionales de la PTH que no encajan con la lógica de la cinética de degradación o con una caída exponencial de la PTH, deben ser interpretados con precaución por el cirujano, cuya experiencia y forma de actuar son esenciales en la planificación y ejecución de la técnica, para de esta forma minimizar los fallos de la prueba^{62,172}.

6.3.1.3. Análisis crítico de los resultados de la MIO

La Monitorización Intraoperatoria de PTH (MIO), mide de forma fiable y segura las concentraciones plasmáticas de la hormona paratiroidea intacta (PTHi) y la cinética de su evolución y degradación durante la intervención quirúrgica.

En este trabajo se realizaron 197 determinaciones sobre un total de 189 pacientes, que como ya se ha señalado en el punto 4.2.3.3, fueron evaluados mediante la utilización del Criterio de Miami y de Viena. Los niveles de calcio postoperatorio obtenidos a las 24 horas y a los 6 meses, fueron relacionados con los criterios predictivos para confirmar la curación del paciente o identificar los errores tras la utilización de esta técnica. También se tuvo en consideración, para ratificar el resultado de la prueba, las explicaciones e interpretación que hizo el cirujano sobre el desarrollo y resultado de la intervención quirúrgica, de las que dejó constancia en la nota operatoria.

En los casos de los enfermos curados, se produjeron descensos de la cifra de PTHi estadísticamente significativos después de la extirpación del tejido secretor patológico, tanto al aplicar el Criterio de Miami como el de Viena modificado.

No obstante, los aciertos (VP y VN) y errores de la prueba (FP y FN), y en consecuencia, la sensibilidad, especificidad, exactitud y la utilidad intraoperatoria del ensayo, variaron según el Criterio utilizado.

6.3.1.4. Discusión de los resultados según los Criterios aplicados

El Criterio de Miami, es posiblemente el más difundido en la práctica clínica a la hora de interpretar la MIO en pacientes intervenidos por HPT^{58,108,109,115,116,124}. Según sus creadores, es capaz de predecir con una precisión del 97-98%, la normalización de la calcemia postoperatoria^{103,115,116,171}. En nuestra serie, este Criterio predijo correctamente el resultado operatorio en 184 de las 197 determinaciones (93,36%), por lo que hizo una interpretación errónea en 13 pacientes (6,55%). De los 184 pacientes con predicciones correctas, hubo 175 VP (88,8%), que se trata de un porcentaje similar al descrito en su trabajo por Riss⁶³ (86,77%), aunque menor que el de la serie de Carneiro¹¹⁵ (94,42%). Asimismo, se obtuvieron 9 resultados VN (4,56%), que es una cifra que duplica a la del estudio de Riss⁶³ (2,25%).

De los 13 pacientes en los que la MIO falló al aplicar este Criterio, 7 pacientes fueron FN (3,55%), porcentaje algo mayor que el de Riss⁶³ (1,93%) y de Carneiro¹¹⁵ (3%), y 6 resultaron FP (3%). Esta cifra de FP es ligeramente superior a la obtenida en otros trabajos a este respecto, en los que oscila entre el 0,9% del de Carneiro¹¹⁵ y el 2,25% de Riss⁶³.

Aunque al aplicar este Criterio no se contempla la muestra de los 25 minutos, nosotros sí la hemos querido valorar, para ver si los resultados se veían modificados. En este caso, pudimos comprobar que el resultado habría sido aún peor, porque la cifra de FP habría aumentado de 6 a 9 casos (4,56%), a expensas del grupo de los VN. Por tanto, se habría mantenido la sensibilidad de la prueba, pero habría disminuido notablemente la especificidad, hasta situarse en un porcentaje del 40%. Es decir, en este supuesto, la demora de esos 15 minutos en la interpretación de la cinética de degradación de la PTH, habría perjudicado al resultado final.

Cuando se aplica este Criterio, al tomar como referencia el valor más elevado de cualquiera de las dos muestras sanguíneas basales, evita aquella que tiene un valor más bajo y con ello los “valles” que pueden producirse en la muestra basal preexerética. De este modo, se consigue que disminuya el porcentaje de FN, pero lo hace a costa de tener un mayor número de FP. Por esta razón, en nuestra serie se produjeron 6 resultados FP, a expensas de pacientes del grupo de los 15 VN reales, que al interpretar la prueba con este Criterio quedan reducidos a 9.

El Criterio de Viena original establece la comparación de la muestra postescisional de los 10 minutos con la muestra basal “estándar” o preincisional, sin tener en cuenta la preexerética, ni otras tomas posteriores a los 10 minutos^{106,111,117-121}. En nuestra opinión, el hecho de utilizar exclusivamente estas dos muestras tiene dos inconvenientes:

1º. Al no disponer de una muestra basal preexerética, se desconoce si se han producido variaciones (“picos”) que pueden influir en los resultados.

2º. Al evaluar únicamente la muestra postescisional de los 10 minutos, en los casos en los que se han producido “picos” preexeréticos, como se parte de una cifra de PTH elevada, es posible que la degradación de la hormona no sea suficientemente rápida como para alcanzar el gradiente $\geq 50\%$ exigido en ese

intervalo de tiempo. Curiosamente, también pueden producirse errores en la evaluación si el valor de la muestra basal preincisional de referencia es muy bajo (<100 pg/ml), ya que también puede resultar difícil que se alcance el descenso $\geq 50\%$ a los 10 minutos⁶³. En cualquiera de estas situaciones, se producirán falsos no descensos (FN), que se traducen en una disminución de la sensibilidad de la prueba.

De hecho, cuando se aplicó el Criterio de Viena original en nuestra serie, se llegó a alcanzar una cifra de 20 FN (10,15%), porcentaje que es mayor que el obtenido por Agarwal¹¹⁹ (7,95%) y Riss⁶³ (7,09%), pero menor que el de Carneiro¹¹⁵ (16%). De esos 20 FN, 13 de ellos fueron debidos a “picos” de secreción, con valores de PTH situados entre 75 y 5.122 pg/ml. Los otros 7 casos, se presentaron en enfermos con valores bajos y “borderline” de PTH, en los que la causa fue una lenta degradación de la misma⁶³.

Al aplicar el Criterio de Viena, se produjeron un total de 177 predicciones correctas del resultado de la cirugía (89,81%), siendo 162 de ellas VP (82,2%) y 15 VN (7,61%). El porcentaje de VP fue menor que en el trabajo de Agarwal¹¹⁹ (88,6%), pero mayor que en el de Riss⁶³ (75,8%). Con relación al porcentaje de VN, éste fue más elevado que el de los trabajos de referencia consultados (2,27% de Agarwal¹¹⁹ y 3,78% de Riss⁶³).

A pesar de que en este caso no se produjo ningún FP, los resultados globales son inferiores a los obtenidos al utilizar el Criterio de Miami.

A diferencia del criterio original, en el Criterio de Viena modificado se recoge la muestra basal preincisional o “estándar” que se usa como referencia para la comparación, pero también se toma y tiene en cuenta la muestra basal preexerética, lo que nos permite conocer la existencia de esas posibles variaciones en el valor de la PTH. Además de la muestra postescisional de los 10 minutos, en este caso se añade otra determinación a los 25 minutos, prolongando así el tiempo para que la PTH sea degradada y se produzca un descenso de su valor, si éste no ha tenido lugar a los 10 minutos. De este modo, se consigue que muchos FN se transformen en VP, como señalan algunos autores¹²².

A pesar de aplicar las modificaciones al Criterio de Viena en nuestra serie, hubo 8 FN. En 4 pacientes, debido a “picos” de PTH extraordinariamente altos (de

3.141, 2.039, 5.122 y 4.590 pg/ml), y en los otros 4 enfermos, cuyos valores basales de PTH fueron muy bajos (de 63, 68, 79 y 111 pg/ml), a una lenta degradación de la PTH, unido a que al presentar cifras tan bajas de PTH, resulta muy difícil alcanzar un gradiente de descenso $\geq 50\%$, como hemos señalado anteriormente⁶³.

El Criterio de Viena modificado interpretó correctamente 189 de las 197 determinaciones que fueron llevadas a cabo (95,91%). Por consiguiente, se produjo una interpretación errónea del resultado operatorio en 8 casos (4,06%), que fueron considerados como FN. De los 189 pacientes cuya predicción fue acertada, hubo 174 VP (88,3%) y 15 VN (7,61%). Cuando se utilizó este Criterio no se produjo ningún falso positivo (FP). En la tabla 40, se muestra un resumen de los resultados obtenidos en función de los diferentes Criterios de Interpretación utilizados, en comparación con los de otros trabajos de referencia publicados al respecto.

	VP	VN	FP	FN
Agarwal¹¹⁹ n=88				
Criterio de Viena	77 (88,63%)	2 (2,27%)	1 (0,8%)	7 (7,95%)
Riss⁶³ n=310				
Criterio de Viena	253 (75,8%)	12 (3,87%)	2 (0,64%)	22 (7,09%)
Criterio de Miami	269 (86,77%)	7 (2,25%)	7 (2,25%)	6 (1,93%)
Carneiro¹¹⁵ n=341				
Criterio de Viena			1 (0,3%)	55 (16%)
Criterio de Miami	322 (94,42%)	69 (20,23%)	3 (0,9%)	9 (3%)
Nuestro estudio (UPV) n=197				
Criterio de Viena	162 (82,2%)	15 (7,61%)	0 (0%)	20 (10,15%)
Criterio de Viena modificado	174 (88,32%)	15 (7,61%)	0 (0%)	8 (4,06%)
Criterio de Miami	175 (88,8%)	9 (4,56%)	6 (3%)	7 (3,55%)

Tabla 40. Comparación de nuestros valores con los de otros estudios de referencia.

En definitiva, si nos fijamos en los resultados de nuestra serie, podemos afirmar que si no se hubiese tenido en cuenta la muestra de los 25 minutos y se hubiera utilizado únicamente la de los 10 minutos, la cifra de FN habría sido de 20 casos (10,15%). Es decir, la espera de tan solo 15 minutos, redujo drásticamente el número de FN en 12 casos (6 puntos porcentuales), quedando finalmente un total de 8 casos (4,06%), a diferencia de lo que sucede cuando se utiliza el Criterio de

Miami. Tal circunstancia entendemos que tiene una gran trascendencia clínica, pues el resultado de la prueba en estos casos evitaría al cirujano realizar una reexploración cervical.

El Criterio de Viena modificado mejora los resultados del de Viena original e iguala, e incluso supera (al no producir FP) a los del de Miami, en nuestro estudio. Este es el principal motivo por el que proponemos y utilizamos este Criterio en nuestro protocolo de actuación.

6.3.1.5. Aciertos y errores de la prueba

Los aciertos de la prueba engloban la suma de los VP y VN, y básicamente, dependen de la correcta acción del cirujano. En nuestra serie, ambos Criterios de Interpretación mostraron porcentajes de aciertos similares, que fueron del 93,36% (Miami) y del 95,91% (Viena modificado).

Este último, registró 174 casos (88,3%) en los que el cirujano extirpó con éxito la glándula (VP), por 175 (88,8%) con el de Miami. En cuanto a aquellos enfermos en los que no se extirpó todo el tejido secretor patológico, y por tanto, no se consiguió resolver el problema (VN), el Criterio de Viena fue capaz de identificar a todos ellos, que sumaron un total de 15 casos. En este sentido, al aplicar el Criterio de Miami, observamos que solo consiguió detectar 9 VN, ya que hubo 6 casos en los que sí se alcanzó un gradiente de descenso de PTH $\geq 50\%$, por lo que la prueba los identificó como positivos (curados), cuando en realidad eran FP.

Los errores o fallos de la prueba recogen la suma de los FP y FN. Su porcentaje varió desde el 4,06% del Criterio de Viena modificado, al 6,55% del Criterio de Miami. Así como los aciertos dependen básicamente de la acción y experiencia del cirujano, los errores parecen estar relacionados con la morfocinética glandular y con el Criterio de Interpretación que utilizamos para analizar de los resultados obtenidos.

Como hemos señalado en el apartado anterior, aplicando el Criterio de Miami hubo 6 FP (3%), en los que sí se produjo un descenso $\geq 50\%$ de la PTH en la muestra postescisional, pero persistiendo tejido patológico en el enfermo, por lo que en estos casos no se consiguió la curación. También se produjeron 7 FN (3,55%), es decir, aquellos pacientes en los que el gradiente de descenso fue $\leq 50\%$, y sin embargo, sí se había extirpado todo el tejido secretor patológico.

Si tomamos como referencia el Criterio de Viena modificado para interpretar los resultados, observamos que no produjo ningún FP, aunque sí aparecieron 8 FN (4,06%).

Con el fin de intentar reducir el número de errores de la prueba durante la intervención quirúrgica y aumentar la especificidad en la predicción de la resección completa del tejido paratiroideo secretor, además del Criterio de Viena modificado, en otros centros se han propuesto y utilizado otros con un nivel de exigencia mayor, a los que hemos hecho alusión (Criterios de Halle⁶³, Lúpoli¹²⁸ y Rotterdam¹⁷⁰).

Estos Criterios consiguen evitar los FP y obtienen una especificidad del 100%, pero a cambio de una menor sensibilidad, menor valor predictivo negativo y menor precisión global. Además, producen una cifra muy alta de FN (entre el 15 y 30%), lo que llevado a la práctica clínica, conduciría a más exploraciones innecesarias del cuello y una prolongación del tiempo quirúrgico, como señalan otros autores^{63,120,163,173}. Por todo ello, consideramos que no se obtiene ningún beneficio con la utilización de estos Criterios.

Por el contrario, los Criterios definidos con menor nivel de precisión como el de Roma y Charleston, consiguen un aumento de la sensibilidad, pero condicionan una mayor proporción de FP, en aquellos pacientes con enfermedad multiglandular no identificada¹⁷⁴. Dicha eventualidad tiene como consecuencia la necesidad de un mayor número de reintervenciones en estos enfermos.

El Criterio de Weber tampoco mejora los resultados de los Criterios de Miami, Roma y Charleston.

Por tanto, los Criterios de Halle, Lúpoli, Rotterdam, Weber, Charleston y Roma, que utilizan diferentes fórmulas para la interpretación de la cinética de caída de la PTH, producen peores resultados o no mejoran los de Miami y Viena modificado.

El Criterio de Viena modificado fue el que obtuvo mejores resultados al aplicarlo en nuestra serie, con una tasa de error del 4,06%, de los cuales todos fueron FN. Fue superior al de Miami, que ofreció un total de fracasos del 6,55%, de los que 7 fueron FN y 6 FP, y también al Criterio de Viena original. Consideramos que los resultados obtenidos al utilizar estos dos Criterios fueron los mejores,

afirmación que está de acuerdo con lo expuesto por los principales autores a este respecto^{63,115,124,175}.

Cabe destacar, que el resultado obtenido con esta prueba condiciona la conducta ulterior del cirujano en el manejo de estos enfermos. De ahí, la importancia de hacer una correcta interpretación de los datos analizados.

Los resultados negativos (VN y FN) obligan a prolongar la intervención, haciendo una reexploración cervical para intentar encontrar el tejido patológico residual. En estas situaciones se deberá repetir la MIO, hasta que el gradiente de caída de la PTH sea $\geq 50\%$ (o se normalicen los valores de la PTH).

Por el contrario, los FP provocan la falsa convicción de que el paciente está curado cuando en realidad no lo está, lo que hace que se dé por concluida la intervención quirúrgica y se envíe al paciente a la sala de hospitalización. Esto supone un serio contratiempo, ya que en la mayor parte de los casos nos obligará a someter a estos enfermos a una reintervención por hiperparatiroidismo persistente o recurrente.

6.3.1.6. Valores de la prueba

Los valores de la prueba, tal y como se muestra en las tablas 30 y 34 del capítulo de resultados, variaron según el Criterio aplicado. La sensibilidad global fue del 96,15% y 95,60%, la especificidad del 60% y 100% y la precisión o exactitud del 93,40% y 95,94%, para los Criterios de Miami y Viena modificado, respectivamente. No obstante, queremos resaltar que el Criterio de Viena original, con un valor igual de especificidad (100%), presentó peores resultados (89,01% de sensibilidad, y 89,85% de precisión) que los anteriores.

En nuestro estudio la sensibilidad fue prácticamente igual para el Criterio de Miami y de Viena modificado. La especificidad fue mucho menor para el Criterio de Miami, que descendió al 60%, a expensas de la cifra de FP, siendo del 100% para el de Viena, y la precisión (pacientes correctamente diagnosticados), fue mayor con el Criterio de Viena modificado que con el de Miami.

En la tabla 41, se muestra un resumen comparativo de los valores de nuestro estudio con los de Carneiro^{115,124} y Solórzano¹⁷⁵, de la Universidad de Miami, de Riss⁶³, de la Universidad de Viena y de Agarwal¹¹⁹ de la Universidad de Sidney.

Autores	Sensibilidad		Especificidad		Exactitud	
	Miami	Viena	Miami	Viena	Miami	Viena
Agarwal ¹¹⁹ U. de Sidney n=88		91,67 (83-96)		66,67 (13-98)		90,80 (82-96)
Carneiro ¹¹⁶ U. de Miami n=341	97	83	96	99	97	86
Riss ⁶³ U. de Viena n=310	97,8 (95-99)	92,0 (88-95)	54,3 (37-71)	88,6 (73-97)	92,9 (89-96)	91,6 (88-94)
Estudio UPV (Basurto) n=197	96,15 (92-98)	89,01 (92-98) * 95,60 (91-98)	60,00 (33-82)	100 (93-99) * 100 (75-99)	93,40 (89-96)	89,85 (92-98) * 95,94 (92-98)

Tabla 41. Comparación de nuestros valores con los de otros estudios de referencia.

* Los valores con asterisco corresponden a los obtenidos utilizando el Criterio de Viena original. Los resultados del Criterio de Viena de los estudios de Carneiro¹¹⁶, Riss⁶³ y Agarwal¹¹⁹, fueron llevados a cabo también con la muestra de los 10 minutos (Criterio de Viena original). Entre paréntesis figuran los intervalos de confianza (I.C 95%).

Como se puede observar en la tabla 41, al comparar nuestros resultados con los de estos trabajos, observamos que existen diferencias sustanciales. Carneiro y cols.^{115,124} y Solórzano¹⁷⁵, en base a sus resultados (97% de sensibilidad, 96% de especificidad y 97% de precisión), siguen recomendando la utilización de su Criterio (Miami), que consideran el mejor. Sin embargo, en nuestro estudio al igual que en el de Riss⁶³, no se pudieron reproducir sus valores.

En nuestra experiencia y tal y como también afirma Riss⁶³, con la aplicación del Criterio de Miami, la sensibilidad obtenida en nuestro estudio fue similar a la del de Carneiro¹¹⁵, si bien éste destaca una especificidad que alcanza el 96%, mientras que en nuestros pacientes fue solo del 60%, y Riss⁶³ señala una tasa del 54,3%. También la exactitud, del 97% descrita en el trabajo de Carneiro¹¹⁵, descendió en el de Riss al 92,90% y en el nuestro al 93,40%. Así pues, tanto la especificidad como la exactitud del Criterio de Miami, fueron menores en nuestro estudio y en el de Riss⁶³, que las obtenidas en el de Carneiro¹¹⁵.

Igualmente, existen importantes diferencias con la aplicación del Criterio de Viena. La sensibilidad obtenida al aplicarlo en los trabajos de Agarwal¹¹⁹ y de Riss⁶³ fue similar (92%). En nuestra serie fue del 89% para el de Viena original, y del 95,60% para el de Viena modificado. Sin embargo, la descrita por Carneiro¹¹⁵

en su estudio de fue notablemente menor (solo del 83%). La especificidad alcanzó un valor muy alto en nuestro estudio (100%), así como en el de Carneiro¹¹⁵ (99%), pero descendió al 88,6% en el descrito por Riss y al 66,67% en el de Agarwal. Finalmente, aplicando el Criterio de Viena, la precisión o exactitud obtenida fue similar tanto en los trabajos de Agarwal¹¹⁹ y Riss⁶³, como en el nuestro (90-92%). El Criterio de Viena modificado, en nuestra muestra se tradujo en el valor más elevado (96%). Sin embargo, esta precisión baja hasta el 86% en el estudio de Carneiro¹¹⁵ al utilizar dicho Criterio.

La evaluación conjunta de estos trabajos, muestra que los Criterios de Miami y de Viena modificado mejoran sustancialmente los resultados del Criterio de Viena original.

También hemos podido comprobar que los resultados obtenidos con el Criterio de Viena modificado son mejores a los que encontramos al utilizar el de Miami, ya que manteniendo una sensibilidad similar, obtiene una mayor especificidad y exactitud, además de que no producir ningún FP.

En este sentido, es importante destacar que estos resultados del Criterio de Viena modificado, son superponibles a los excelentes valores del Criterio de Miami, descritos en el trabajo de Carneiro¹¹⁵ (tabla 41).

La ventaja del Criterio de Miami, es que obtiene sus resultados a los 10 minutos de la exéresis, mientras que con el de Viena modificado, para poder llevar a cabo la evaluación, se debe esperar a recibir el resultado de la muestra postescisional de los 25 minutos, lo que hace que se prolongue obligatoriamente la intervención y el tiempo de utilización del quirófano en al menos 15 minutos.

Hemos visto como el Criterio de Viena modificado aumenta la especificidad de la prueba, pero a expensas de aumentar el número de FN, de modo que, en última instancia, nos puede obligar a una reexploración cervical, conduciendo necesariamente a una prolongación del tiempo quirúrgico^{63,120,128,174}. Por el contrario, el Criterio de Miami, que también ha producido FN en nuestra serie, aumenta discretamente la sensibilidad de la prueba, lo que en ocasiones puede causar la aparición de falsos positivos, que tendrán como consecuencia un mayor número de reoperaciones¹⁷³.

En definitiva, podemos afirmar que, utilizando indistintamente ambos Criterios (Viena y Miami), el descenso de PTHi tuvo valor predictivo de eficacia

quirúrgica, cuando se comparó con la muestra basal y el gradiente de descenso fue $\geq 50\%$. En todos los pacientes curados se normalizaron las cifras de la calcemia postoperatoria, con descensos estadísticamente significativos, y se mantuvieron en rangos normales durante más de 6 meses.

Entendemos que la determinación intraoperatoria de PTHi, es un certero indicador diagnóstico de eficacia terapéutica en estos pacientes⁶¹. De tal suerte, que la optimización de este procedimiento, aporta al cirujano una información fiable en tiempo real, permitiendo conocer en el mismo acto quirúrgico, que se ha logrado extirpar todo el tejido patológico secretor y por lo tanto, se ha conseguido la curación del enfermo^{113,115,124}.

Hemos podido comprobar también, que la utilidad de la MIO es protocolo y Criterio dependiente, lo que hace que sea el propio cirujano, quien decida el momento idóneo para la toma de las muestras y los criterios requeridos para interpretar la cinética de la degradación de la PTH, de una manera precisa. En función de los hallazgos obtenidos, será él mismo quien deberá tomar en el quirófano las decisiones oportunas¹⁷².

La variabilidad obtenida en los resultados de esta prueba, en función del protocolo y Criterio utilizado, permitiría profundizar en esta parte de nuestro estudio, evaluándolo con el resto de los Criterios enunciados.

6.3.2. Morfocinética glandular en la MIO

6.3.2.1. Relación con la edad

Al igual que ocurrió cuando se analizó la muestra de la serie completa, las glándulas de los pacientes <50 años, fueron de mayor peso y volumen que las de los >50 años. También fueron mayores los gradientes de descenso de la PTH en el grupo de pacientes <50 años, tanto a los 10 como a los 25 minutos, al utilizar indistintamente ambas muestras basales (“estándar” y “preexerética”). Por tanto, en nuestra experiencia existe una clara relación de la morfocinética glandular con la edad, resultado que sin embargo difiere de lo que señalan Randawa¹⁸ y Nasiri¹⁹ en sus trabajos.

6.3.2.2. Relación de la cinética de caída de la PTH con los parámetros morfológicos en la Monitorización Intraoperatoria

Una de las cuestiones que nos planteábamos para este estudio era la de analizar si existe una relación directa entre la morfología glandular y la cinética de degradación de la PTH (funcionalidad glandular) en la MIO.

Ya se ha comentado que el tamaño glandular guarda una importante relación con la secreción de PTH, de modo que los adenomas con mayor peso y volumen produjeron cifras más altas de PTH. Así los valores de las muestras basales “estándar” y “preexerética”, fueron aumentando progresivamente desde los primeros grupos, que tenían los valores menores tanto de peso como de volumen, hasta los grupos formados por las glándulas de mayor tamaño, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos. Este resultado, coincide con el obtenido por Biertho³⁸, quien destacaba cómo el nivel preoperatorio de PTH estaba asociado con el peso de la glándula(s) extirpada. Sin embargo Moretz²⁹, en su estudio, solo pudo objetivar una relación de la PTH de la muestra basal preexerética con el volumen estimado, pero no así con el peso de la glándula.

Esta misma asociación se observó también al analizar los valores de las muestras postescisionales de la PTH y la cinética de su degradación en la MIO. Las cifras postescisionales de la PTH (pg/ml), tanto a los 10, como a los 25 minutos, fueron incrementando progresivamente sus valores plasmáticos, desde el Grupo

1º, formado por glándulas más pequeñas, hasta el Grupo 3º con glándulas de mayor peso y volumen.

En este caso los resultados son coincidentes con los de Moretz²⁹, quien afirmaba que existía una relación directa entre el tamaño glandular y las cifras de la cinética de degradación de la PTH. En cambio, son discordantes con los de Biertho³⁸, que no pudo encontrar la asociación entre el peso de las glándulas resecadas y el porcentaje de disminución de la PTH en el ensayo.

Por otra parte, pudimos observar que los gradientes de caída se comportaron de idéntica manera, independientemente de la muestra basal de referencia sobre la que se hiciese la comparación. Cuando las muestras postescisionales se compararon con ambas muestras basales y se obtuvo el gradiente de caída de la PTH, la relación con el tamaño glandular fue directa y proporcional, tanto a los 10 como a los 25 minutos y alcanzó una significación estadística con los valores de la muestra preexerética. Las glándulas de menor peso y volumen (Grupo 1º), tuvieron unos gradientes de caída menores que las del Grupo 2º y éstas a su vez, menores que las del Grupo 3º (constituido por las glándulas de mayor tamaño).

A pesar de haber quedado demostrada la relación de la morfocinética glandular en esta prueba, según hemos podido constatar en los trabajos de otros autores, la MIO es una herramienta capaz de predecir únicamente los niveles postoperatorios de la calcemia^{118,120,121,126}. No puede por tanto, orientar al clínico sobre el tamaño macroscópico de las restantes glándulas paratiroides no extirpadas, que pueden ser normosecretoras aunque estén aumentadas de tamaño. Esta afirmación sugiere, que no todas las glándulas que presentan un aumento de tamaño funcionan de forma autónoma produciendo una hipercalcemia^{116,141}. En definitiva, la cuestión que se plantea con estos hallazgos y que aún no tiene respuesta, es doble:

1. Si los pacientes pueden tener glándulas morfológicamente aumentadas de tamaño que no sean hiperfuncionantes.
2. Cuál será la evolución natural de estas glándulas en su función secretora si no se extirpan durante la paratiroidectomía selectiva¹¹³.

6.3.2.3 Relación de la morfocinética glandular con la producción “picos” y “valles” preexeréticos. Retardo de la cinética de degradación de la PTH intraoperatoria

“Picos” y “valles” preexeréticos

Aproximadamente el 16% de los pacientes intervenidos sufren un aumento importante de los niveles de PTH intraoperatorios, debido a la manipulación del tumor durante la disección quirúrgica⁶³, lo que se traduce en que la muestra basal preexerética alcanza un nivel plasmático significativamente mayor que el del valor basal obtenido antes de la incisión quirúrgica, conocido como “pico”^{63,64,115}. En nuestra serie, el valor medio de esta cifra preexerética fue aún mayor que en otros estudios publicados al respecto⁶³. Hubo un 15,22% de “picos”, con valores de PTH >150 pg/ml (media +839±1.269 pg/ml) y otro 15,22%, con incremento de valores situados entre 50 y 150 pg/ml (media +85±25 pg/ml), por encima del valor de la basal “estándar”.

En todos estos casos (30,5% del total), resulta bioquímicamente imposible, en base a la cinética de degradación, que el gradiente de caída de la PTH alcance la cifra de ≥50% que exigen algunos autores a los 10 minutos^{58-60,63,106,108,109,111,114-121,124,127,128,170}. Por este motivo, cuando se relaciona la muestra postescisional con la muestra basal “estándar”, se producen falsos no descensos o FN^{63,64}. En otras ocasiones, cuando esta muestra postescisional se compara con la basal preexerética y se han producido esos “picos” de secreción, al tener un valor de partida muy alto, sí que puede llegar a alcanzarse un gradiente de descenso ≥50%, incluso sin haber sido extirpado todo el tejido secretor patológico, produciéndose en este caso un FP^{63,64,115,124}.

Por todo ello, es importante que los “picos” sean correctamente interpretados por parte del cirujano, y lógicamente a partir de la existencia de una muestra basal preexerética que sea capaz de detectarlos. El hecho de no recoger y utilizar conjuntamente las dos muestras basales, aumenta la incidencia de resultados FN, que pueden conducir a una prolongación innecesaria de la exploración cervical¹¹⁵, pero también aumenta la posibilidad de tener un FP cuando utilizamos el Criterio de Miami, ya que tomaba como referencia el valor basal más alto.

Hay otras ocasiones en las que nos encontramos en la situación opuesta, ya que existen determinadas circunstancias que conducen a una disminución de la cifra de PTH en la muestra preexerética, en comparación con la muestra preincisional, que es conocida como “valle”. Bien porque se produzca una ligadura precoz de la vascularización de la glándula durante la disección, o por una demora excesiva en la extracción de la muestra preexerética (por causas técnicas), que si es mayor de 3 minutos tendrá ya la PTH parcial o totalmente degradada, o incluso la simple manipulación de la glándula, que podría provocar una isquemia, tal y como señalan algunos autores^{108,161,176}, pueden conducir a la aparición de un “valle” en la muestra preexerética¹¹⁵. Si en estos casos, no se mide la PTH en la muestra preincisional y se hace la comparación únicamente con la muestra preexerética, como se describe en algunas series¹²⁶, la presencia de estos “valles” tiene como consecuencia una aparente caída insuficiente de la PTH de la muestra postescisional porque no se alcanza un gradiente de caída $\geq 50\%$, es decir, se produce un falso no descenso o FN. Por esta razón, el Criterio de Miami establece la comparación de la muestra postescisional de los 10 minutos, con la muestra basal más alta preincisional o preexerética, y así evitar las consecuencias que se producen por la posible aparición de estos “valles”. En nuestro estudio, se produjeron “valles” con caídas de PTH con relación al valor de la muestra basal preincisional en el 29% de los casos (media -117 ± 71 pg/ml), que tampoco tuvieron repercusión en la evaluación de la prueba, ya que en nuestro caso, utilizamos como referente la muestra basal preincisional o “estándar” y de este modo, evitamos las posibles caídas que puedan producirse en la muestra preexerética.

En definitiva en nuestra opinión, los “picos” en la concentración plasmática de la PTH antes de la extirpación de la paratiroides patológica, pueden plantear problemas para la interpretación de la curva de descenso de la PTH intraoperatoria, pero esto no ocurre cuando aparecen los “valles”^{63,64}. Por esta razón, consideramos esencial tomar las dos muestras basales de referencia y no solo la preincisional, como indica el Criterio de Viena original. La muestra basal preexerética ayuda a detectar la existencia de esas variaciones en la cifra de PTH, y con ello evitamos una de las posibles causas de aparición de errores en los resultados de la prueba.

En el estudio morfocinético, hemos podido comprobar que no existe relación de los “picos” y de los “valles” producidos con el peso ni con el volumen glandular, confirmando de esta manera lo que se ha señalado en los apartados anteriores, de que estas modificaciones se deben a la manipulación glandular durante la disección quirúrgica^{63,64}.

Sin embargo, al analizar nuestros resultados (tabla 39), apreciamos que sí existe una relación directa y estadísticamente significativa, entre el valor de los “picos” y de los “valles” de secreción preescisionales y otros valores derivados de la cinética glandular. Las muestras basales “estándar” y “preexerética”, tuvieron valores más altos y fueron decreciendo de forma progresiva desde el Grupo 1º (constituido por los “picos” más elevados) hasta el Grupo 4º (formado por los “valles” más intensos).

Este hecho se repite también con los valores de las muestras postescisionales de la PTH. Por lo tanto, hubo relación directa entre el valor de los “picos” y las cifras de la cinética de degradación de la PTH. Curiosamente, se comportan de forma diferente según sea la muestra basal sobre la que se haga la comparación (tabla 39 y figura 58).

Cuando las muestras postescisionales de la PTH se compararon con la basal “estándar”, la relación fue proporcional e inversa, tanto en la muestra de los 10 como en la de los 25 minutos. Los “picos” más altos tuvieron unos gradientes de caída de la PTH muy bajos, y tanto menores, cuanto mayor era el valor del “pico”. En orden inverso, los valores de los gradientes fueron aumentando conforme disminuían los valores de los “picos”.

Sin embargo, cuando las muestras postescisionales se compararon con la basal “preexerética”, la relación también fue proporcional, aunque en este caso esta relación fue directa. Los “picos” más altos tuvieron unos gradientes de caída de la PTH tanto mayores, cuanto mayor era el valor del “pico”, y fueron descendiendo progresivamente hasta llegar al Grupo 4º (de los “valles”), en el que se produjeron los valores de caída más bajos.

Esta aparente contradicción tiene una explicación lógica. En el Grupo 1º (de los “picos” más elevados), la cifra de PTH postescisional no es degradada suficientemente por ser la basal “preexerética” muy alta y sigue siendo muy elevada (a veces mayor que la propia basal “estándar”) a los 10, e incluso a los 25

minutos. Esto explica que al relacionarla con la de la basal “estándar” para establecer el gradiente de descenso, no se llegue a alcanzar y sobrepasar el 50%. Esta es la principal razón por la que se producen los FN al aplicar el Criterio de Viena, y eventualmente, con el de Miami.

En cambio, cuando la cifra de PTH postescisional se compara con la de la muestra basal “preexerética”, que tiene una cifra muy elevada de PTH (por tener un “pico”), sí que se alcanza el gradiente de descenso $\geq 50\%$, a pesar de que esta cifra postescisional sea alta, como se muestra en la tabla 39.

La detección de los “picos” en la Monitorización Intraoperatoria de la PTH, es de vital importancia, ya que como hemos podido observar, son los responsables de la aparición de FP, cuando se aplica el Criterio de Miami, y de FN, tanto si se aplica el Criterio de Viena como el de Miami.

Retardo de la cinética de degradación de la PTH intraoperatoria

Los resultados de la prueba también pueden verse afectados por un retardo en la cinética de degradación de la PTH, circunstancia que puede producirse en los pacientes con insuficiencia renal. En estos enfermos, debido a una disminución en la velocidad de eliminación de la hormona, se produce un aumento de la permanencia de la misma en el plasma¹⁷⁷, lo que puede originar como resultado un FN. En nuestra serie no se produjo en ningún caso este hecho, porque no hubo ningún paciente intervenido que padeciese una insuficiencia renal.

En algunos enfermos los niveles plasmáticos anormalmente bajos de PTH en la muestra basal (≤ 90 pg/ml), pueden dar lugar a FN, ya que al ser tan baja la concentración plasmática de la PTH, la exigencia de una caída con un valor de corte del 50% no se puede aplicar en estos casos⁶³.

Si debido a un retraso en la cinética de degradación, no se alcanza un gradiente de caída $\geq 50\%$ en la muestra de los 10 minutos (produciéndose un FN), este gradiente sí puede llegar a alcanzarse 20 o 25 minutos después de la extirpación de las glándulas hipersecretoras¹⁰⁹. En estas situaciones, de igual forma que cuando se dan los “picos”, se debe esperar a recibir el resultado de la muestra postescisional de los 20 o 25 minutos y, si como es previsible, se alcanza el descenso $\geq 50\%$, se evitará la reexploración del cuello.

Las causas por las que se producen estos retardos fisiológicos en la cinética de degradación de la PTH, no han podido ser esclarecidas ni definidas con los hallazgos obtenidos en este trabajo, por lo que podrían ser objeto de estudios ulteriores.

6.3.3. Utilidad clínica de la MIO. Importancia de la morfocinética glandular

La utilidad de la MIO en la práctica clínica se basa en que, si se cumple la exigencia de la prueba, podemos conocer intraoperatoriamente que se ha extirpado todo el tejido patológico secretor, evitando la necesidad de una reexploración posterior por enfermedad multiglandular inesperada y no tratada, y puede concluir la intervención quirúrgica con éxito. Si esta caída de la PTH no se produce, puede ser debido a la persistencia de tejido paratiroideo patológico, que deberá ser buscado, identificado y extirpado, antes de concluir la intervención^{58,59,103,108,146-148}.

La Monitorización Intraoperatoria de la PTH (MIO), junto con el apoyo de los estudios de imagen para la localización preoperatoria del adenoma, que permiten establecer un diagnóstico topográfico de certeza, ha permitido modificar el enfoque quirúrgico de esta patología. En vez de la realización de una exploración cervical bilateral tradicional obligatoria, con la identificación y extirpación de las glándulas macroscópicamente patológicas, se ha pasado a practicar los abordajes cervicales selectivos, mínimamente invasivos, y la extirpación aislada de la glándula o glándulas patológicas, guiada por la hipersecreción de la hormona, en lugar de por sus características morfológicas.

Las ventajas de estas técnicas selectivas mínimamente invasivas, frente a la cervicotomía exploradora bilateral tradicional, han sido ya expuestas previamente en los apartados 1.2.2.8 y 6.3.1 de este trabajo^{102-106,113}.

Cuando se realiza el ensayo, hay que recordar que los resultados de la prueba pueden variar según el Criterio de Interpretación utilizado, lo que deja a la decisión del cirujano la estandarización del protocolo intraoperatorio y la toma de decisiones.

Finalmente, hemos podido constatar que la morfocinética glandular condiciona los resultados de la prueba, siendo en parte responsable de la producción de los “picos” y “valles” preexeréticos, que en determinadas ocasiones pueden ser la causa de los errores de la MIO.

CONSIDERACIONES AL ESTUDIO

7. CONSIDERACIONES AL ESTUDIO

En nuestra opinión, los hallazgos obtenidos permiten esclarecer ciertos aspectos de este tipo específico de patología (HPTP), de cara a mejorar el manejo clínico de los pacientes que serán intervenidos quirúrgicamente, en los 3 momentos del peroperatorio que se han detallado:

- Antes de la intervención, porque los valores de los parámetros bioquímicos preoperatorios elevados o muy elevados, sugieren la presencia de abundante tejido patológico secretor (lesión voluminosa o enfermedad multiglandular), ayudando a afrontar con más confianza la cirugía del enfermo.

- Después de la intervención, porque los hallazgos morfocinéticos permitirían identificar a aquellos pacientes susceptibles de desarrollar una hipocalcemia postoperatoria, y así poder prevenirla y tratarla.

- En el transcurso de la intervención, al realizar la Monitorización Intraoperatoria de la PTH (MIO), porque permiten establecer sobre bases científicas, el protocolo de actuación en la misma y garantizar la extirpación de todo el tejido secretor patológico.

En definitiva, el estudio de la morfocinética glandular ayuda a conocer por qué se producen los errores de la prueba y cómo evitarlos.

En cualquier caso, a pesar de haber realizado un análisis exhaustivo de los datos de nuestros pacientes y dado respuesta a muchas de las cuestiones que nos habíamos planteado, existen ciertos aspectos que no se han podido esclarecer en este trabajo, y que son objeto de debate en la actualidad. Entendemos, que por su interés, alguno de estos temas podría ser objeto de futuros estudios:

1. WIN

El Índice de Wisconsin (WIN) se ideó con el fin de aportar información adicional sobre la probabilidad de que existan otras glándulas hiperfuncionantes adicionales, además de la extirpada. De esta manera, se podría ayudar al cirujano en la toma de decisiones intraoperatorias durante la paratiroidectomía selectiva.

En su trabajo original, Mazeh describe la utilidad de este índice basándose en los resultados obtenidos en su serie. Sin embargo, aunque en nuestro estudio encontramos que existe una relación significativa entre los valores del WIN, y el peso y volumen glandular, ésta no es lineal y no nos permite predecir con exactitud un rango de pesos glandulares esperables para cada categoría de WIN. Por tanto, consideramos que no resulta una herramienta útil para descartar la existencia de enfermedad adicional durante la paratiroidectomía selectiva.

Para explicar la diferencia existente entre nuestros resultados y los publicados por Mazeh, podríamos pensar en la aparente disparidad de los datos de nuestra serie, nada superponibles con los de su trabajo, pero puede haber también otros factores condicionantes, que no hemos conseguido identificar en este estudio. En la actualidad, la utilidad del WIN está sometida también a evaluación en otras Unidades de Cirugía Endocrina.

2. MIBI

En la gammagrafía con MIBI, existe una relación positiva entre el tamaño y la función glandular, condicionada por un mayor contenido celular. Sin embargo, el resultado global de la prueba no puede explicarse únicamente por los parámetros morfológicos macroscópicos. En este sentido, hemos podido comprobar que en ocasiones hay adenomas grandes que no captan el isótopo o que, una vez captado, no lo retienen y éste se lava a la misma velocidad que el tiroides dando lugar, en ambos casos a gammagrafías negativas. En cambio, existen pacientes cuyas glándulas patológicas son de muy pequeño tamaño, pero curiosamente sí que captan y retienen el isótopo. Es decir, en el resultado de esta prueba deben de influir también otros aspectos más sutiles, probablemente relacionados con la composición histológica y la morfocinética glandular, que aún no han sido del todo esclarecidos.

Se sabe que en la captación y retención del isótopo posiblemente influye el aumento del flujo sanguíneo, así como la actividad proliferativa celular vinculada con el marcador de replicación K-67, su composición histológica ultraestructural (contenido mitocondrial) e incluso su biología molecular.

También se ha sugerido que la expresión de la P-glicoproteína (Pgp), evaluada por inmunohistoquímica, tiene un papel importante, en los resultados

FN de la gammagrafía con Tc⁹⁹ sestamibi. En la literatura se afirma que en los adenomas paratiroides que expresan Pgp, no se acumula el Tc⁹⁹ sestamibi y existe una relación inversa significativa entre las imágenes de la gammagrafía paratiroidea con MIBI y la expresión dicha proteína.

Todos estos aspectos no aclarados por completo, suscitan una importante controversia y podrían por su interés, ser motivo de estudios ulteriores.

3. Densidad de PTH

Como hemos podido objetivar en este estudio, el tejido glandular patológico de las glándulas más pequeñas, tiene mayor capacidad secretora por miligramo de tejido que el de las mayores, y esta capacidad secretora va disminuyendo conforme aumenta el tamaño glandular.

Se desconocen las razones de este comportamiento, aunque para explicarlo se ha postulado que la capacidad de secreción de la PTH podría variar de unas células a otras. También existe una teoría, que afirma que la menor liberación de la PTH por parte de los adenomas voluminosos, puede ser debida a la menor proporción de células secretoras existentes en ellos, o a su sustitución por zonas de fibrosis, calcificación, hemorragia y degeneración quística.

En todo caso, aclarar estas dudas exigiría realizar un estudio histológico estructural y ultraestructural comparativo, e incluso completarlo profundizando en el conocimiento de la biología molecular de las glándulas.

4. MIO

La realización del estudio de la MIO, ha permitido constatar que todavía existen muchas incógnitas por resolver con respecto a cuál es el método idóneo para llevar a cabo la prueba, así como del Criterio que debemos aplicar en su interpretación para obtener los mejores resultados.

Aspectos como: la definición de la muestra basal que será utilizada como referencia (preincisional, preexerética o ambas); la vía para obtener las muestras basales de PTH (arterial, venosa central o venosa periférica); los tiempos de obtención de las muestras y número y frecuencia de las mismas; el momento de la extracción de la muestra postexerética (3, 5, 10, 15, 20 y/o 25 minutos tras la exéresis de la glándula patológica); el gradiente de caída porcentual que hay que

utilizar como punto de corte, y también la interpretación de la cinética de degradación de la PTH y su relación con la morfología glandular, condicionan los resultados de la prueba.

Todo lo señalado indica que se podría realizar un estudio destinado a estandarizar la protocolización de la técnica y a evaluar y comparar, los resultados que se obtendrían utilizando todos los Criterios enunciados en la literatura hasta el momento (Miami, Viena, Weber, Halle, Charleston, Roma, Rotterdam y Lúpoli).

5. Retardo en la cinética de degradación de la PTH

Al analizar los resultados de la MIO, hemos podido comprobar la importancia que pueden llegar a tener los retrasos en la cinética de degradación de la PTH, ya que pueden motivar la aparición de un FN y con ello, la necesidad de realizar una reexploración cervical durante la intervención quirúrgica.

Las causas por las que se producen estos retardos fisiológicos en la cinética de degradación de la PTH, no se pueden deducir ni concretar con los hallazgos de este trabajo, por lo que podrían ser objeto de estudios ulteriores, si bien para poder llevarlos a cabo, habría que acumular un número suficiente de casos en los que ocurra esta eventualidad.

CONCLUSIONES

8. Conclusiones

1. En el HPTP la morfología condiciona la cinética glandular a lo largo de todo el perioperatorio.
2. Las concentraciones plasmáticas preoperatorias de PTH, calcio y fósforo, el valor del WIN y la positividad del MIBI, guardan relación directa con el peso y volumen de las glándulas patológicas.
3. Las glándulas más pequeñas tienen mayor capacidad secretora de PTH por miligramo de tejido que las de mayor tamaño.
4. Los pacientes menores de 50 años poseen glándulas de mayor peso y volumen.
5. El tamaño y función secretora de las glándulas patológicas ha ido disminuyendo a lo largo de los años, como consecuencia de la mejora en el diagnóstico de los enfermos con HPTP.
6. No se ha podido confeccionar un “nomograma de WIN”, que permita predecir la existencia de glándulas paratiroides hiperfuncionantes adicionales.
7. El riesgo de producirse una hipocalcemia postoperatoria aumenta cuanto más elevadas sean las concentraciones plasmáticas preoperatorias de calcio, PTH, el valor del WIN, y cuando los adenomas son voluminosos.
8. Los parámetros morfológicos influyen en la cinética secretora y en la degradación de la PTH durante la MIO, condicionando los resultados de la prueba.

9. En la MIO los resultados de la prueba varían según el Criterio de Interpretación utilizado. El Criterio de Viena modificado es, en nuestra experiencia, el que obtiene mejores resultados.
10. Como consecuencia de la manipulación quirúrgica durante la realización de la MIO, se producen “picos” y “valles” preexeréticos, que pueden condicionar los fracasos de la prueba.
11. La MIO ha mejorado el enfoque terapéutico del HPT, al sustituir los criterios morfológicos por los funcionales, permitiendo al cirujano la realización de abordajes mínimamente invasivos, como alternativa a la cervicotomía bilateral tradicional.

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Rasmussen H. Textbook of Endocrinology. 1.968. Williams R. 4^a Ed. Philadelphia W. B. Saunders Company.
2. Hoehn JB, Beahrs OH, Woolner LB. Unusual surgical lesions of the parathyroid gland. Am J Surg 1.969; 118: 770-778.
3. Denham DW, Norman J. Cost-Effectiveness of Preoperative Sestamibi Scan for Primary Hyperparathyroidism Is Dependent Solely upon the surgeon's Choice of Operative procedure. J Am Coll Surg 1998; 186 (3):293-305.
4. Morris PJ, Wood WC. Oxford Textbook of Surgery. Entidades responsables del Hiperparatiroidismo primario. 2^a Ed. Año 2.000; Oxford University Press. Lippincott Williams & Wilkins.
5. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. Rev Endocr Metab Disord 2000; 1:237-245.
6. Ruda JM, Hollenback CS, Snack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 132:359-372.
7. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. Am J Surg 2006;191:418-423.
8. Sitges-Serra A, Sancho Insenser J. Guía clínica de cirugía endocrina. AEC. Editorial Arán 2009;9:119-139.
9. Eigelberger MS, Clark OH. Surgical approaches to primary hyperparathyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 2.000; 29: 479-502.
10. Mazzaglia PJ, Berber E, Kovach A, Milas M, Esselstyn C, Siperstein AE. The changing presentation of hyperthyroidism over 3 decades. Arch Surg 2008;143:260-6.
11. Ponce JL, Meseguer M, Sebastián C. Avances en el tratamiento del hiperparatiroidismo primario. Cir Esp 2.003; 74 (1): 4-9.
12. Consensus Development Conference Panel NIH Conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. Ann Intern Med 1.991; 114:593-597.

13. Castleman B, Mallory TB: The pathology of the parathyroid gland in hyperparathyroidism. *Am J Patol* 1935; 11:1-72.
14. Dubost C, Bordier PJ, Ferry J et al. The estimation of parathyroid hormone in primary hyperparathyroidism. *Nouvelle Presse Med* 1978; 7:21-25.
15. Wagner PK & Rothmund M Correlation of tumour weight and typical pathologic laboratory parameters in primary and secondary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Arch Chir* 1983; 360:133-139.
16. Williams JG, Wheeler MH, Aston JP et al. The relationship between adenoma weight and intact (1-84) parathyroid hormone level in primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 1992; 163:301-304.
17. Turgut B, Elagoz S, Erselcan T, Koyuncu A, Dokmetas HS, Hasbek Z, Ozdemir S, Aydin C. Preoperative Localization of Parathyroid Adenomas with Technetium-99m Methoxyisobutylisonitrile Imaging: Relationship with P-Glycoprotein Expression, Oxyphilic Cell Content, and Tumoral Tissue. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals* 2006; Volume 21 (6):579-590.
18. Randhawa PS, Mace AD, Nouraei SAR, Stearns MP. Primary hyperparathyroidism: do perioperative biochemical variables correlate with parathyroid adenoma weight or volume? *Clin. Otolaryngol* 2007; 32: 179-184.
19. Nasiri S, Soroush A, Hedayat A, Donboli K, Sodagari N, Mosafa S. Adenoma weight and biochemical parameters in primary hyperparathyroidism. *MJIRI* 2011; 25 (3):136- 141.
20. Hwang-Bo Y, Kim JH, An JH, Hong ES, Ohn JH, Kim EK, Khang AR, Cho SW, Park DJ, Park KS, Kim S Y, Cho BY, Shin Ch S. Association of the Parathyroid Adenoma Volume and the Biochemical Parameters in Primary Hyperparathyroidism. 2011; *Endocrinol Metab* 26 (1):62-66.
21. Rutledge R, Steigel M, Thomas CG. et al. The relation of serum calcium and immunoparathormone levels to parathyroid size and weight in primary hyperparathyroidism. 1985; *Surgery* 98: 1107-1112.
22. Zamboni WA, Folse R. Adenoma weight: a predictor of transient hypocalcemia after parathyroidectomy. *Am J Surg.* 1986; 152: 611-615.
23. Saxe AW, Lincenberg S, Hamburger SW. Can the volume of abnormal parathyroid tissue be predicted by preoperative biochemical measurement?. *Surgery* 1987; 102 (5):840-845.

24. Saadeh G, Licata A, Esselstyn C. et al. Relationship of parathyroid adenoma volume and biochemical function. 1989; *Horm Res* 32:142–144.
25. Wallfelt C, Ljunghall S, Bergstrom R, Rastad J, Akerstrom G. Clinical characteristics and surgical treatment of sporadic primary hyperparathyroidism with emphasis on chief cell hyperplasia. *Surgery* 1990; 107: 13–19.
26. Mollerup CL, Bollerslev J, Blichert-Toft M. Primary hyperparathyroidism: incidence and clinical and biochemical characteristics. A demographic study. *Eur. J. Surg.* 1994; 160: 485–9.
27. Bindlish V, Freeman JL, Witterick IJ et al. Correlation of biochemical parameters with single parathyroid adenoma weight and volume. *Head Neck* 2002; 24:1000–1003.
28. Hamidi S, Aslani A, Nakhjavani M, Pajouhi M, Hedayat A, Kamalian N. Are biochemical values predictive of adenoma's weight in primary hyperparathyroidism?. *ANZ J. Surg.* 2006; 76: 882–885.
29. Moretz WH, Watts TL, Virgin FJ, Chin E. Correlation of Intraoperative Parathyroid Hormone Levels With Parathyroid Gland Size. *Laryngoscope* 2007; 117:1957–1960.
30. Calva-Cerqueira D, Smith BJ, Hostetler ML, Lal G, Menda Y, O'Dorisio TM, Howe JR: Minimally invasive parathyroidectomy and preoperative MIBI scans: correlation of gland weight and preoperative PTH. *J Am Coll Surg* 2007; 205 (4 Suppl):S38-44.
31. Mazeh H, Chen H, Levenson G, Sippel R S. Creation of a “Wisconsin Index” Nomogram to Predict the Likelihood of Additional Hyperfunctioning Parathyroid Glands During Parathyroidectomy *Ann Surg* 2013; 257: 138–141.
32. Sepahdari AR, Bahl M, Harari A, Kim H J, Yeh MW, Hoang J K. Predictors of Multiglandular Disease in Primary Hyperparathyroidism: A Scoring System with 4D-CT Imaging and Biochemical Markers. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015 Jan 2. [Epub ahead of print].
33. Broulik P D, Stepan J J, Hradec E, Marek J, Pacovsky V. Correlation between mass of parathyroid adenoma and biochemical indicators of bone turnover in patients with primary hyperparathyroidism. *Exp. Clin Endocrinol* 1986; 88 (3): 360-364.

34. Mozes G, Curlee K, Rowland C, van Heerden J, Thompson G, Grant C, et al. The predictive value of laboratory findings in patients with primary hyperthyroidism. *J Am Coll Surg*. 2002; 194:126-30.
35. Locchi F, Tommasi M, Brandi M.L, Tonelli F, Meldolesi U.A controversial problem: Is there a relationship between parathyroid hormone level and parathyroid size in primary hyperparathyroidism? *The International Journal of Biological Markers* 1.997; 12 (3):106-111.
36. Goñi I, Manzor M, León A, Solar A, Ruiz C. Correlación entre el nivel preoperatorio de parathormona y el volumen y peso del adenoma de glándula paratiroides extirpado, en pacientes con hiperparatiroidismo primario mejorados. *Rev Chil Cir* 2014; 66 (1): 59-62.
37. Carnaille B, Oudar C, Pattou F, Quievreux J, Proye C. Improvements in parathyroid surgery in the intact 1-84 pth assay era. *Aust NZJ Surg* 1998; 68, 112-116.
38. Biertho LD, Kim C, Wu HS, Unger P, Inabnet WB. Relationship between sestamibi uptake, parathyroid hormone assay, and nuclear morphology in primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2004;199:229-233.
39. Kiyici S, Cander S, Oz Gul O, Sigirli D, Kaan Unal O, Duran C, Saraydaroglu O, Ersoy C, Tuncel E, Erturk E , Imamoglu S. Preoperative parathyroid hormone levels are correlated with parathyroid adenoma volume and bone mineral density but not serum calcium levels. *Minerva Endocrinol* 2011; 36(2):123-8.
40. Hedback G, Oden A, Tisell L.E. Parathyroid adenoma weight and the risk of death after treatment for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1995; 117, 134-139.
41. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins REC. 99mTc-sestamibi a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun* 1989; 10:791-794.
42. 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 technetiu-99m-sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med* 1992; 33: 1.801-1.807.
43. Gómez Palacios A, Gómez Zabala J, Gutiérrez M^aT, Expósito A, Barrios B, Zorraquino A, Taibo MA, Iturburu Utilidad del MIBI, ECO y TAC en el diagnóstico topográfico preoperatorio del hiperparatiroidismo (HPT). *Cir Esp* 2006; 80(6): 378-384.

44. Gómez Palacios A, Gómez Zabala J, Barrios B, Gutiérrez M^aT, Expósito A, Zorraquino A, Taibo MA, Escobar A, Iturburu I. Valor del diagnóstico topográfico preoperatorio en el hiperparatiroidismo (HPT). *Rev Calidad Asistencial* 2007; 22 (1): 106-112.
45. Lee VS, Wilkinson RH, Leight GS Jr, et al. Hyperparathyroidism high risk surgical patients: evaluation with double-phase Technetium-99m sestamibi imaging. *Radiology* 1995;197:627- 33.
46. Piñero A, Rodríguez JM, Ortiz S, Soria T, Bermejo J, Claver MA, Canteras M, Parrilla P. Relation of biochemical, cytologic, and morphologic parameters to the result of gammagraphy with technetium 99m sestamibi in primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122:851-5.
47. Light VL, McHenry CR, Jarjoura D, et al. Prospective comparison of dual-phase technetium-99m-sestamibi scintigraphy and high resolution ultrasonography in the evaluation of abnormal parathyroid gland's. *Am Surg* 1996: 62:562-8.
48. Cermik TF, Puyan FO, Sezer A, et al. Relation between Tc-99m sestamibi uptake and biological factors in hyperparathyroidism. *Ann Nucl Med* 2005; 19 (5):387.
49. Kaplan EU, Bardem S, Sugimoto J, Fredland A. Relation of postoperative hypocalcemia to operative techniques: Deleterious effect of excessive use of parathyroid biopsy. *Surgery* 1982; 92:827-34.
50. Wexler MJ. Surgical considerations in hyperparathyroidism: Current concepts. *Can J Surj* 1978; 21:290-4.
51. Anderberg B, Gillquist, Larsson L, Lundsstrom B. Complications to subtotal parathyroidectomy. *Acta Chir Scand* 1981; 147:109-13.
52. Edis AJ, Beahrs OH, vanHeerden JA, Akwari OE. Conservative versus liberal approach o parathyroid neck exploration. *Surgery* 1977; 82:466-73.
53. Westerdahl J, Lindblom P, Valdemarsson S et al. Risk factors for postoperative hypocalcemia after surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2000; 135, 142–147.
54. Strickland PL, Recabaren J. Are preoperative serum calcium, parathyroid hormone, and adenoma weight predictive of postoperative hypocalcaemia? *Am J Surg* 2002; 68, 1080–1082.

55. Sarfati E, Casanova D, Dubost Cl. Traitement chirurgical de l'hyperparathyroïdie primaire. *Annales d'Endocrinologie* 1994; 55: 165-170.
56. Clark OH. Presidential address: "asymptomatic" primary hyperparathyroidism: is parathyroidectomy indicated?. *Surgery* 1994; 116: 947-953.
57. Kronenberg HM, Bringham FR, Segre GV, Potts JR. Parathyroid hormone biosynthesis and metabolism. En Bilezikian JP, Levine MA, Marcus R. editores. *The parathyroids*. Nueva York: Raven Press 1994; 125-137.
58. Irvin GL, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *Am J Surg* 1991; 162: 299-302.
59. Irvin GL. Chasin' hormones. *Surgery* 1999; 126: 993-997.
60. Irvin GL, Carneiro DM. Management changes in primary hyperparathyroidism. *JAMA* 2000; 284: 934-936.
61. Gómez Palacios A, Taibo MA, Gutiérrez M^aT, Gómez Zabala J, Barrios B, Iturburu I. La determinación peroperatoria de PTHi como factor predictivo de curación en el hiperparatiroidismo (HPT). *Cir Esp* 2006; 79 (2):114-119.
62. Bieglmayer C, Prager G, Niederle B. Kinetic analyses of parathyroid hormone clearance as measured by three rapid immunoassays during parathyroidectomy. *Clin Chem* 2002; 48:1731-8.
63. Riss P, Kaczirek K, Heinz G, Bieglmayer C, Niederle B. A "defined baseline" in PTH monitoring increases surgical success in patients with multiple gland disease. *Surgery* 2007; 142:398-404.
64. Yang GP, Levine S, Weigel RJ. A spike in parathyroid hormone during neck exploration may cause a false-negative intraoperative assay result. *Arch Surg* 2001; 136:945-9.
65. Durán Sacristán H, Arcelus Imaz I, García-Sancho Martín, González Hermoso F, Alvarez Fernández Represa J, Ferrández Portal L, Méndez Martín J. *Tratado de Patología y Clínica Quirúrgicas*. Interamericana 1992;Vol 1, 2^a Edición pp: 959-970.
66. Owen R. On the anatomy of the Indian Rhinoceros (Rh. Unicornis, L). *Trans Zool Soc Lond* 1862; 4:31.
67. Sandström I. On a new gland in man and several mammals (glandulae parathyroideae). *Ups Läk Förh* 1880; 15:441.

68. Mandl F. Therapeutischer versuch beim einem falle von ostitis fibrosa generalisata mittels exstirpation eines epithelk orperchen tumors. Zentrabl Chir 1926; 5:260.
69. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. World J Surg 2000; 24:891.
70. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery 1984; 95:14.
71. Wang C. The anatomic basis of parathyroid surgery. Ann Surg 1976; 183:271.
72. Potts JT, Juppner H. Parathyroid hormone: Molecular biology and regulation. In: Principles of Bone Biology, Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA (Eds), Academic Press, San Diego 1996. p.325.
73. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. J Clin Endocrinol Metab 1983; 56:572.
74. Diaz R, El-Hajj Fuleihan G, Brown EM. Regulation of parathyroid function. In: Handbook of Physiology, Section 7: The Endocrine System, Fray GGS (Ed), Oxford University Press, New York 1999.
75. Ghada El-Hajj Fuleihan, Brown E M. Parathyroid hormone secretion and action. In: UpToDate; Rosen Clifford J and Mulder, Jean E (ED), 2014.
76. Brown EM, Pollak M, Seidman CE, et al. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. N Engl J Med 1995; 333:234.
77. Habener JF, Kemper BW, Rich A, Potts JT Jr. Biosynthesis of parathyroid hormone. Recent Prog Horm Res 1976; 33:249.
78. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl- terminal ligands. Endocr Rev 2005; 26:78.
79. Ghada El-Hajj Fuleihan, Jüppner Harald. Parathyroid hormone secretion and their clinical use. In: UpToDate. Rosen Clifford J and Mulder Jean E, (ED), 2014.
80. D'Amour P, Räkel A, Brossard JH, et al. Acute regulation of circulating parathyroid hormone (PTH) molecular forms by calcium: utility of PTH fragments/PTH(1-84) ratios derived from three generations of PTH assays. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:283.

81. Dunlay R, Hruska K. PTH receptor coupling to phospholipase C is an alternate pathway of signal transduction in bone and kidney. *Am J Physiol* 1990; 258:F22.
82. Hruska KA, Moskowitz D, Esbrit P, et al. Stimulation of inositol trisphosphate and diacylglycerol production in renal tubular cells by parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1987; 79:230.
83. Abou-Samra AB, Jueppner H, Westerberg D, et al. Parathyroid hormone causes translocation of protein kinase-C from cytosol to membranes in rat osteosarcoma cells. *Endocrinology* 1989; 124:1107.
84. Naveh-Many T, Friedlaender MM, Mayer H, Silver J. Calcium regulates parathyroid hormone messenger ribonucleic acid (mRNA), but not calcitonin mRNA in vivo in the rat. Dominant role of 1,25-dihydroxyvitamin D. *Endocrinology* 1989; 125:275.
85. Ghada El-Hajj Fuleihan. Strontium ranelate-a novel therapy for osteoporosis or a permutation of the same? *N Engl J Med* 2004; 350:504.
86. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006; 21:171.
87. Rao DS, Honasoge M, Divine GW, et al. Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: pathogenetic and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1054.
88. Erbil Y, Barbaros U, Tükenmez M, Issever H, Salmashoglu A, Adalet I, et al. Impact of adenoma weight and ectopic location of parathyroid adenoma on localization study results. *World J Surg* 2008; 32:566-571.
89. Duh QY, Clark OH, Kebebew E. Atlas de técnicas quirúrgicas endocrinas. Elsevier Saunders 2010.
90. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Semin Nucl Med* 2005; 35 (4):266.
91. Lane MJ, Desser TS, Weigel RJ, et al. Use of color and power Doppler sonography to identify feeding arteries associated with parathyroid adenomas. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171(3):819.
92. Akin M, Atasever T, Kurukahvecioglu O, Dogan M, Gokaslan D, Poyraz A, Koksall H, Taneri F. Preoperative detection of parathyroid adenomas with Tc-99m MIBI

- and Tc-99m pertechnetate scintigraphy; histopathological and biochemical correlation with Tc-99m MIBI uptake. *Bratisl Lek Listy* 2009; 110(3):166-169.
93. Mehta N, Ruda JM, Kapadia S, Boyer PJ, Hollenbeak CS, Stack BC. Relationship of Technetium Tc 99m Sestamibi Scans to Histopathological Features of Hyperfunctioning Parathyroid Tissue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131:493-498.
94. Bleier BS, LiVolsi VA, Chalian AA, Gimotty PA, Botbyl JD, Weber RS. Technetium Tc 99m Sestamibi Sensitivity in Oxyphil Cell-Dominant Parathyroid Adenomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132:779-782.
95. O'Doherty MJ, Kettle AG, Wells P, et al. Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: Preoperative localization and tissue uptake studies. *J Nucl Med* 1992; 33 (3):313.
96. Melloul M, Paz A, Koren R, et al. 99mTc-MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas and its relation to tumour size and oxyphil cell abundance. *Eur J Nucl Med* 2001; 28 (2):209.
97. Sun SS, Shiau YC, Lin CC, et al. Correlation between P-glycoprotein (P-gp) expression in parathyroid and Tc-99m MIBI parathyroid image findings. *Nucl Med Biol* 2001; 28(8):929.
98. Kao A, Shiau YC, Tsai SC, et al. Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile imaging for parathyroid adenoma: Relationship to P-glycoprotein or multidrug resistance-related protein expression. *Eur J Nucl Med MolImag* 2002; 29 (8):1012.
99. Kaplan EL, Yashiro T, Salti G. Primary hyperparathyroidism in the 1990s. Choice of surgical procedures for this disease. *Ann Surg* 1992; 215:300-17.
100. Gómez Palacios A, García M, Barrios B, Gutiérrez M^aT, Gómez Zabala J, Expósito A, Roca B, Ruiz S, Escobar A, Iturburu I, Casanova D. Hiperparatiroidismo primario y crisis hipercalcémica aguda tóxica. *Cir Esp.* 2012; 90(10):660-666.
101. Van Heerden JA, Grant CS. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: An institutional perspective. *World J Surg* 1991; 15:688-92.
102. Inabnet WB 3rd, Dakin GF, Haber RS, Rubino F, Diamond EJ, Gagner M. Targeted parathyroidectomy in the era of intraoperative parathormone monitoring. *World J Surg* 2002; 26:921-925.

103. Garner SC, Leight GS Jr. Initial experience with intraoperative PTH determinations in the surgical management of 130 consecutive cases of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1999; 126:1132-1138.
104. Prager G, Riss P, Bieglmayer C, Niederle B The role of intraoperative quick PTH measurements in primary hyperparathyroidism. *Ann Ital Chir* 2003; 74 (4):395-399.
105. Burkey SH, Van Heerden JA, Farley DR, Thompson GB, Grant CS, Curlee KJ. Will directed parathyroidectomy utilizing the gamma probe or intraoperative parathyroid hormone assay replace bilateral cervical exploration as the preferred operation for primary hyperparathyroidism? *World J Surg* 2002; 26:914-920.
106. Miura D, Wada N, Arici C, Morita E, Quan-Yang Duh, Clark O.H. Does Intraoperative Quick Parathyroid Hormone Assay Improve the Results of Parathyroidectomy?. *World J Sur* 2002; 26:926-930.
107. Chen H, Mack E, Starling JR. Radioguided parathyroidectomy is equally effective for both adenomatous and hyperplastic glands. *Ann Surg* 2003; 238:332-337.
108. Irvin GL, Dembrow VD, Prudhomme DL. Clinical usefulness of an intraoperative "quick parathyroid hormone" assay. *Surgery* 1.993; 114: 1019-1023.
109. Irvin GL 3rd, Carneiro DM, Solorzano CC. Progress in the operative management of sporadic primary hyperparathyroidism over 34 years. *Ann Surg* 2004; 239:704-708.
110. Carneiro DM, Solorzano CC, Irvin GL 3rd. Recurrent disease after limited parathyroidectomy for sporadic primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2004; 199:849.
111. Johnson LR, Doherty G, Lairmore T, et al. Evaluation of the performance and clinical impact of a rapid intraoperative parathyroid hormone assay in conjunction with preoperative imaging and concise parathyroidectomy. *Clin Chem* 2001; 47:919-925.
112. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Massi M, Picone A, Minuto MN. Results of video-assisted parathyroidectomy: Single institution's six-year experience. *World J Surg* 2004; 28:1216-1218.
113. Inabnet WB. Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring. *World J Surg* 2.004; 28: 1212-1215.

114. Vignali E, Picone A, Materazzi G, Steffe S, Berti P, Cianferotti L, et al. A quick intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of patients with primary hyperparathyroidism: a study of 206 consecutive cases. *Eur J Endocrinol* 2002; 146:783-8.
115. Carneiro DM, Solorzano CC, Nader MC, Ramirez M, Irvin GL III. Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: which criterion is the most accurate? *Surgery* 2003; 134(6):973-979 (discussion 979-981).
116. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Ambrosini CE, Fregoli L, Donatini G. Endoscopic bilateral neck exploration versus quick intraoperative parathormone assay (qPTHa) during endoscopic parathyroidectomy: A prospective randomized trial. *Surg Endosc* 2008; 22:398-400.
117. Libutti SK, Alexander HR, Bartlett DL, et al. Kinetic analysis of the rapid intraoperative parathyroid hormone assay in patients during operation for hyperparathyroidism. *Surgery* 1999; 126:1145-1151.
118. Gordon LL, Snyder WH 3rd, Wians F Jr, Nwariaku F, Kim LT. The validity of quick intraoperative parathyroid hormone assay: an evaluation in seventy-two patients based on gross morphologic criteria. *Surgery* 1999; 126:1030.
119. Agarwal G, Barakate MS, Robinson B, et al. Intraoperative quick parathyroid hormone versus same-day parathyroid hormone testing for minimally invasive parathyroidectomy: a cost-effectiveness study. *Surgery* 2001; 130:963-70.
120. Gauger PG, Agarwal G, England BG, et al. Intraoperative parathyroid hormone monitoring fails to detect double parathyroid adenomas: a 2-institution experience. *Surgery* 2001; 130:1005-1010.
121. Perrier ND, Ituarte PH, Morita E, et al. Parathyroid surgery: separating promise from reality. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1024.
122. Di Stasio E, Carrozza C, Pio Lombardi C, et al. Parathyroidectomy monitored by intra-operative PTH: the relevance of the 20 min end-point. *Clin Biochem* 2007; 40:595.
123. Lombardi C P, Raffaelli M, Traini E, Di Stasio E, Carrozza C, De Crea C, Zuppi C, Bellantone R. Intraoperative PTH monitoring during parathyroidectomy: the need for stricter criteria to detect multiglandular disease. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393:639-645.

124. Carneiro-Pla D. Contemporary and Practical uses of Intraoperative Parathyroid hormone Monitoring. *Endocr Pract.* 2011; 17 (Suppl 1):44-53.
125. Chiu B, Sturgeon C, Angelos P. Which intraoperative parathyroid hormone assay criterion best predicts operative success? A study of 352 consecutive patients. *Arch Surg* 2006; 141:483.
126. Weber KJ, Misra S, Lee JK, Wilhelm SW, DeCresce R, Prinz RA. Intraoperative PTH monitoring in parathyroid hyperplasia requires stricter criteria for success. *Surgery* 2004; 136:1154-9.
127. Thier M, Nordenström E, Bergenfelz A, Westerdahl J. Surgery for patients with primary hyperparathyroidism and negative sestamibi scintigraphy--a feasibility study. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394:881.
128. Lúpoli GA, Fonderico F, Panico A, et al. Stricter criteria increase the validity of a quick intraoperative parathyroid hormone assay in primary hyperparathyroidism. *Med Sci Monit* 2009; 15:CR111.
129. Lew JI, Solórzano C C, Irvin III GL. Long-term Results of Parathyroidectomy for Hypercalcemic crisis. *Arch Surg* 2006; 141: 696-699.
130. Cannon J, Lew JI, Solórzano CC. Parathyroidectomy for Hypercalcemic crisis. 40 years' experience and long-term outcomes. *Surgery* 2010; 148: 807-813.
131. Starker LF, Björklund P, Theoharis C, Long III WD, Carling T, Udelsman R. Clinical and Histopathological Characteristics of Hyperparathyroidism-induced Hypercalcemic crisis. *World J Surg* 2011; 35: 331-335.
132. Phitayakorn R, Mc Henry CR. Hyperparathyroid crisis: use of biphosphonates as a bridge to parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 1.106-1.115.
133. Kelly TR, Zarconi J. Primary hyperparathyroidism: Hypercalcemic crisis. *Am J Surg* 1981; 142: 539-542.
134. Gough I R, Norman W, Thompson N W, Eckhauser F. The value to the surgeon of parathyroid hormone assays in primary hyperparathyroidism. *Aust NZ J Surg.* 1988; 58:381-386.
135. Bonjer HJ, Bruinig HA, Valkerna R, et al. Single radionuclide scintigraphy with ^{99m} technetium sestamibi and ultrasonography in hyperparathyroidism. *Eur J Surg* 1997; 163:27-32.

136. Yamaguchi S, Yachiku S, Hashimoto H, et al. Relation between technetium 99m-methoxyisobutylisonitrile accumulation and multidrug resistance protein in the parathyroid glands. *World J Surg* 2002;26 (1):29.
137. Trigonis C, Hamberger B, Farnebo LO, Abarca J, Gramberg PO. Primary hyperparathyroidism Changing trends over fifty years. *Acta Chir Scand* 1983; 149:675-9.
138. Cetani F, Picone A, Cerrai P et al. Parathyroid expression of calcium-sensing receptor protein and in vivo parathyroid hormone-Ca (2+) set-point in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4789-94.
139. Mun HC, Conigrave A, Wilkinson M, Delbridge L. Surgery for hyperparathyroidism: does morphology or function matter most? *Surgery* 2005; 138: 1111-20.
140. Carneiro DM, Irvin GL 3rd. Late parathyroid function after successful parathyroidectomy guided by intraoperative hormone assay (QPTH) compared with the standard bilateral neck exploration. *Surgery*. 2000; 128:925-929.
141. Genc H, Morita E, Perrier ND, et al. Differing histologic findings after bilateral and focused parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2003; 196:535-540.
142. LiVolsi VA. Parathyroids: morphology and pathology. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA (eds). *The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts*. 2nd edn. Academic Press 2001; 1-16.
143. Kaplan EL, Sugimoto J, Young H, Fredland A. Postoperative hypoparathyroidism: diagnosis and management. In: Kaplan EL, ed. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. New York: Churchill Livingstone 1983; 282-73.
144. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: Clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med* 1988; 84:654-60.
145. Farnebo F, Enberg U, Grimelius L et al. Tumor-specific decreased expression of calcium sensing receptor messenger ribonucleic acid in sporadic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3481-3486.
146. Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA, Gaz RD, Wang C. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery* 1988; 104:1121-1127.

147. Bergenfelz A, Norden NE, Ahren B. Intraoperative fall in plasma levels of intact parathyroid hormone after removal of one enlarged parathyroid gland in hyperparathyroid patients. *Eur J Surg* 1991; 157: 109-112.
148. Rodríguez I, Páramo C, Gil P, Alvarez E, Luna R, García-Mayor RV. Valor de la monitorización intraoperatoria de las concentraciones séricas de paratirina en el tratamiento quirúrgico convencional de hiperparatiroidismo primario. *Med Clin (Barc)* 2004; 122 (13): 493-495.
149. Sokoll LJ, Drew H, Udelsman R. Intraoperative parathyroid hormone analysis: A study of 200 consecutive cases. *Clin Chem*. 2000; 46:1662-1668.
150. Starr FL, DeCresce R, Prinz RA. Use of intraoperative parathyroid hormone measurement does not improve success of bilateral neck exploration for hyperparathyroidism. *Arch Surg*. 2001;136: 536-42.
151. Carneiro DM, Irvin GL 3rd. New point-of-care intraoperative parathyroid hormone assay for intraoperative guidance in parathyroidectomy. *World J Surg*. 2002; 26:1074-1077.
152. Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Cichon S, Nowak W. Utility of intraoperative bilateral internal jugular venous sampling with rapid parathyroid hormone testing in guiding patients with a negative sestamibi scan for minimally invasive parathyroidectomy a randomized controlled trial. *Langenbecks Arch Surg*. 2009; 394:827-835.
153. Taylor J, Fraser W, Banaszkiwicz P, Drury P, Atkins P. Lateralization of parathyroid adenomas by intra-operative parathormone estimation. *J R Coll Surg Edinb*. 1996; 41: 174-177.
154. Ito F, Sippel R, Lederman J, Chen H. The utility of intraoperative bilateral internal jugular venous sampling with rapid parathyroid hormone testing. *Ann Surg*. 2007; 245:959-963.
155. Udelsman R, Osterman F, Sokoll LJ, Drew H, Levine MA, Chan DW. Rapid parathyroid hormone measurement during venous localization. *Clin Chim Acta* 2000; 295: 193-198.
156. Carneiro-Pla D. Effectiveness of "office"- based, ultrasound-guided differential jugular venous sampling (DJVS) of parathormone in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2009; 146:1014-1020.

157. Perrier ND, Ituarte P, Kikuchi S, et al. Intraoperative parathyroid aspiration and parathyroid hormone assay as an alternative to frozen section for tissue identification. *World J Surg.* 2000; 24:1319-1322.
158. Doppman JL, Krudy AG, Marx SJ, et al. Aspiration of enlarged parathyroid glands for parathyroid hormone assay. *Radiology.* 1983; 148:31-35.
159. Pelizzo MR, Losi A, Boschin IM, et al. Rapid intraoperative parathyroid hormone assay in fine needle aspiration for differential diagnosis in thyroid and parathyroid surgery. *Clin Chem Lab Med.* 2010; 48:1313-1317.
160. Fischer S, Flentje D, Kelleback C, Schmidt-Gayk J, Buhr H, Hertman C. Intraoperative and Postoperative PTH Secretion Mode in Patients With Hyperparathyroidism. *World J Surg* 1990; 14:349-354.
161. Jaskowiak NT, Sugg SL, Helke J, Koka MR, Kaplan EL. Pitfalls of intraoperative quick parathyroid hormone monitoring and gamma probe localization in surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 2002; 137:659-68; discussion 68-9.
162. Obiols G, Catalán R, Alasá C, Baena JA, Fort JM, Gémar E, Mesa J. Utilidad de la determinación intraoperatoria de parathormona en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario por adenoma de paratiroides. *Med Clin (Barc)* 2003; 121(8): 287-291.
163. Maier GW, Kreis ME, Renn W, Pereira PL, Haring HU, Becker HD. Parathyroid hormone after adenectomy for primary hyperparathyroidism. A study of peptide elimination kinetics in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3852-3856.
164. Martin M, De la Cruz Vigo F, Martinez JI, Larrodera ML, Ortega G. Utilidad de las determinaciones intraoperatorias de la parathormona plasmática en la cirugía del hiperparatiroidismo. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 201-206.
165. Starr FL, DeCresce R, Prinz RA. Normalization of intraoperative parathyroid hormone does not predict normal postoperative parathyroid hormone levels. *Surgery* 2000; 128:930-5.
166. Starr FL, DeCresce R, Prinz RA. Use of intraoperative parathyroid hormone measurement does not improve success of bilateral neck exploration for hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2001; 136: 536-42.

167. Woodrum DT, Saunders BD, England BG, Burney RE, Doherty GM, Gauger PG. The influence of sample site on intraoperative PTH monitoring during parathyroidectomy. *Surgery*. 2004; 136:1169-1175.
168. Beyer TD, Chen E, Ata A, DeCresce R, Prinz RA, Solorzano CC. A prospective evaluation of the effect of sample collection site on intraoperative parathormone monitoring during parathyroidectomy. *Surgery*. 2008; 144: 504-509.
169. Moalem J, Ruan DT, Farkas RL, et al. Prospective evaluation of the rate and impact of hemolysis on intraoperative parathyroid hormone (IOPTH) assay results. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17:2963-2969.
170. de Vos tot Nederveen Cappel R, Bouvy N, de Herder W, de Rijke Y, van Toor H, Bonjer J. Novel Criteria for Parathyroid Hormone Levels in Parathyroid Hormone-Guided Parathyroid Surgery. *Arch Pathol Lab Med*. 2007; 131:1800-1804.
171. Chen H, Pruhs Z, Starling JR, Mack E. Intraoperative parathyroid hormone testing improves cure rates in patients undergoing minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery*. 2005; 138:583-587.
172. Carter AB, Howanitz PJ. Intraoperative testing for parathyroid hormone: a comprehensive review of the use of the assay and the relevant literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:1424-42.
173. Miller BS, England BG, Nehs M, Burney RE, Doherty GM, Gauger PG. Interpretation of intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with baseline parathyroid hormone levels of <100 pg/mL. *Surgery*. 2006; 140: 883-889.
174. Mortier PE, Mozzon MM, Fouquet OP, Soudan BC, Huglo DG, Cussac JF, et al. Unilateral surgery for hyperparathyroidism: indications, limits, and late results—new philosophy or expensive selection without improvement of surgical results? *World J Surg* 2004; 28: 1298-304.
175. Solórzano C, Carneiro-Pla D, Carty S E. Intraoperative parathyroid hormone monitoring. In: *UpToDate*, Carty, Sally E and Collins Kathryn, (ED), 2015.
176. Mc Henry CR, Pollard A, Walfish PG, Rosen IR. Intraoperative parathormone level measurement in the management of hyperparathyroidism. *Surgery* 1.990; 108:801-808.

177. Niederle B, Roka R, Woloszczuk W, Klaushofer K, Kovarik J, Schernthaner G. Successful parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a clinical follow-up study of 212 consecutive patients. *Surgery* 1987; 102:903-9.

TABLAS Y FIGURAS

1. Índice de Tablas

1. Estudios previos que relacionan el tamaño del adenoma y los parámetros.....	8
2. Criterios más utilizados para interpretar la cinética de degradación de la PTH	42
3. Características demográficas y analíticas de las variables epidemiológicas.....	63
4. Comparación de parámetros según la edad.....	87
5. Comparación de parámetros según el sexo.....	88
6. Evolución de las variables epidemiológicas a lo largo de los años del estudio	89
7. Cálculo del volumen glandular en función del número de ejes utilizados	93
8. Relación de la calcemia con el peso y volumen glandular	94
9. Relación de la fosforemia con el peso y volumen glandular	96
10. Correlación de los niveles de PTH con la calcemia, fosforemia	97
11. Relación entre el Índice Wisconsin (WIN) y el peso y volumen glandular	100
12. Ratios WIN/peso y volumen	101
13. Resumen de la relación de las variables epidemiológicas cuantitativas	102
14. Relación del resultado gammagráfico con el peso, volumen y el resto	103
15. Relación pormenorizada de la positividad gammagráfica (MIBI).....	103
16. Peso glandular y parámetros bioquímicos y funcionales (MIBI).....	106
17. Peso glandular y parámetros bioquímicos y funcionales (MIBI).....	106
18. Relación del volumen glandular con los parámetros bioquímicos	107
19. Comparación de los adenomas solitarios con las hiperplasias.....	110
20. Comparación de los adenomas solitarios con los adenomas dobles.....	110
21. Comparación de enfermedad uniglandular con enfermedad multiglandular	111
22. Resultados de los análisis univariantes y multivariantes	113
23. Resultados de los análisis univariantes y multivariantes	114
24. Hipocalcemia hallada en los subgrupos de las variables epidemiológicas.....	116
25. Hipocalcemia vs normocalcemia. Comparación de parámetros.....	118
26. Descenso de la calcemia. Comparación de parámetros.....	120
27. Resultados de los análisis multivariantes	123
28. Variables relacionadas con la hipocalcemia postoperatoria	124

29. Influencia de la manipulación cervical sobre los valores intraoperatorios	126
30. Resultados de la prueba según el criterio utilizado. Criterios de Miami y Viena	129
31. Resultados finales de la prueba.....	132
32. Aciertos de la prueba	132
33. Errores de la prueba.....	133
34. Valores de la prueba según los Criterios de Miami y Viena modificado	134
35. Intervalos de confianza según el Criterio utilizado (95% I. C.)	135
36. Influencia de la edad en la MIO.....	137
37. Peso de la glándula extirpada y cinética de caída de la PTH en la MIO.....	138
38. Volumen de la glándula extirpada y cinética de caída de la PTH en la MIO	139
39. “Picos” y “valles” de la PTH en la muestra preexerética	142
40. Comparación de nuestros valores con los de otros estudios de referencia	191
41. Comparación de nuestros valores con los de otros estudios de referencia	195

2. Índice de Figuras

1. Estructura del receptor CaSR, según Ghada El Hajj Fuleihan ⁷⁵	15
2. Representación esquemática de la 1-84 PTH, según Ghada El Hajj Fuleihan ⁷⁹	17
3. Fisiología de la PTH.....	21
4. Patogenia del Hiperparatiroidismo Primario	26
5. Radiografía de cráneo. Imágenes de osteolisis (“osteoclastomas”).....	30
6. Radiografía de pelvis. Osteoporosis y deformidad ósea	30
7a. Gammagrafía planar. Adenoma inferior derecho	32
7b. Variante tomográfica (SPECT). Adenoma inferior izquierdo	32
7c. Detección con Pin Hole. Adenoma ectópico en mediastino superior Ad(SPECT).....	33
8. Ecografía cervical.....	33
9. TAC cervical	34
10. Enfermedad multiglandular	38
11. Paratiroidectomía subtotal (intervención de Bloom)	38
12. Adenoma solitario, de 2×1,2×0,7 cm, extirpado mediante abordaje selectivo	39
13. Gran adenoma extirpado igualmente mediante abordaje selectivo.....	39
14. Gammagrafía SPECT. Adenoma de mediastino superior.....	39
15. Abordaje mediastínico por adenoma ectópico.....	39
16. Sonda utilizada para la cirugía radioguiada.....	40
17. El azul de metileno tiñe de forma selectiva las glándulas paratiroides	41
18. Gradiente de caída $\geq 50\%$ de la cifra de PTH.....	43
19. Esquema terapéutico de la crisis hipercalcémica aguda por HPP	49
20. Relación entre la edad y el tamaño glandular	88
21A. Evolución de la concentraciones plasmáticas de la PTH, Ca y P	90
21B. Evolución del tamaño glandular a lo largo de los años del estudio	90
22. Correlación entre la calcemia preoperatoria y el peso y volumen glandular	95
23. Relación entre la calcemia preoperatoria y el peso y volumen glandular	95
24. Correlación de la fosforemia con el peso y volumen glandular	96
25. Correlación de la PTH con la calcemia y fosforemia.....	97

26. Correlación de la PTH con el Índice de Wisconsin (WIN)	98
27. Correlación de la PTH con el peso y volumen glandular	98
28. Correlación del WIN con el peso y volumen glandular.....	100
29. Ratios WIN/peso y WIN/volumen glandular	101
30A. Relación del resultado gammagráfico con el peso y volumen glandular	104
30B. Positividad de la gammagrafía (MIBI) según el peso glandular.....	104
31. Correlación del peso glandular con la cifra plasmática de calcemia y fosforemia	107
32. Relación del peso glandular con los valores del WIN y ratio WIN/peso	108
33. Correlación del peso glandular con la concentración plasmática de PTH	109
34. Diferencias morfológicas de las hiperplasias con los adenomas	112
35. Correlación del peso y volumen de los grupos normocalcémico e hipocalcémico	119
36. 4 Grupos de “descenso de calcemia” (mg)	121
37. Peso y volumen según el nivel de “descenso de la calcemia”	122
38. PTH preoperatoria según el nivel de “descenso de la calcemia”	122
39. Calcemia y fosforemia preoperatorias según el nivel de “descenso de la calcemia”	122
40. Valor del WIN según el nivel de “descenso de la calcemia”	123
41. Comparación de las cifras basales de PTHi	126
42. Gradientes de caída de la PTH en los pacientes curados.....	128
43. Gradientes de caída de la PTH y resultados de la prueba (Miami).....	129
44. Gradientes de caída de la PTH y resultados de la prueba (Viena)	130
45. Aciertos de la prueba.....	133
46. Errores de la prueba	134
47. Valores de la prueba. Sensibilidad y Especificidad	135
48. Valores de la prueba. VPP y VPN de los distintos Criterios analizados.....	135
49. Valores de la prueba. Exactitud de los distintos Criterios analizados	136
50. Influencia de la edad sobre el peso y volumen glandular.....	137
51. Influencia de la edad sobre los gradientes de caída de la PTH.....	137
52. Valores de las muestras basales en función del peso glandular.....	140
53. Valores de las muestras postexeréticas (10 y 25 minutos) en función del peso.....	140
54. Gradientes de caída de la PTH a los 10 y 25 minutos en función del peso	141

55. Correlación de los “picos” con el peso y volumen glandular.....	145
56. Correlación de los valores de los “picos” con los de las muestras basales	145
57. Correlación de los valores de los “picos” con las muestras postexeréticas.....	146
58. Correlación de los gradientes de caída de la PTH” con los “picos” a los 10 y 25 min.....	146

ANEXOS

ANEXO I

DE: DR. ANTONIO ESCOBAR MARTINEZ
SECRETARIO DEL CEIC H.U. BASURTO

A: DR. JESUS GOMEZ
CIRUGIA

BILBAO, 16 DE ABRIL DE
2015

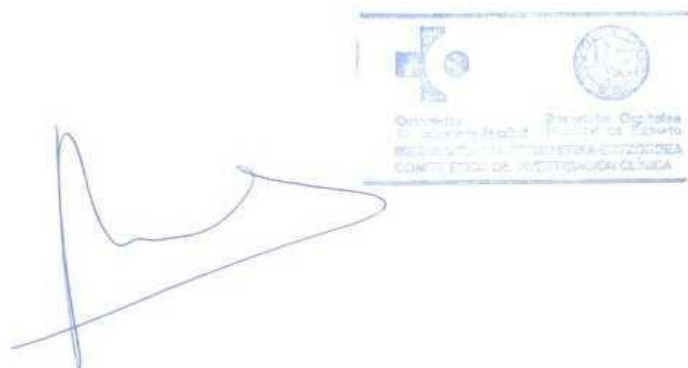
Estimado Dr. Gomez:

Le comunicamos que en la reunión del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) celebrada el día **15 DE ABRIL DE 2015**, fue aprobado el estudio titulado:

“MORFOCINÉTICA GLANDULAR EN EL HIPERPARATIROIDISMO
PRIMARIO “

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. JESUS GOMEZ ZABALA
OSI BILBAO BASURTO
SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL Y AP. DIGESTIVO

INFORME FAVORABLE



The image shows a handwritten signature in blue ink over a rectangular official stamp. The stamp contains the Osakidetza logo, the Hospital de Basurto logo, and the text: "Osakidetza - Servicio Central de Basurto", "HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO", and "COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA".

Atentamente

FDO.: DR. ANTONIO ESCOBAR MARTINEZ
SECRETARIO
CEIC HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO
OSI BILBAO BASURTO

ANEXO II

Base de datos de HIPERPARATIROIDISMO.

HISCLI	Nombre		
Tfno.	Mes y año de intervención	Sexo	Edad

Días de estancia hospitalaria:

1. TIPO de LESION (Diagnóstico)

Hiperparatiroidismo primario	(1)
Hiperparatiroidismo secundario	(2)

2. DATOS CLINICOS

Meses de evolución:

Hallazgo casual (hipercalcemia): S

Hipercalcemia aguda (T) / N = no.

Síndrome urológico:

Nefrolitiasis	(L) / N = no
Netrocalcinosis	(C) / N = no

Síndrome osteoarticular:

Dolor	(D) / N = no
Osteitis fibroquística	(O) / N = no
Osteoporosis	(P) / N = no.

Síndrome digestivo:

Esteñimiento	(E) / N = no
Ulcus	(U) / N = no
Pancreatitis	(P) / N = no

Hipertensión (H) / N = no.

Síndrome Metabólico: (M) / N = no

Densitometría ósea: (D) = Valor / F = Falta este dato

3. DATOS ANALITICOS Preoperatorios (Valores patológicos máximos detectados).

Vit D3 (OH 25) Preoperatoria	:	
Albúmina Preoperatoria	:	

Calcemia Preoperatoria :
Fósforo Preoperatorio :
Magnesio Preoperatorio :
PTH Preoperatoria
Calciuria:
Fosfaturia:
Fosfatasa alcalina

4. DIAGNOSTICO de LOCALIZACIÓN: Positivo (1). Negativo (3)

MIBI:

Incidencias (Valorar si es muy positivo, solo positivo o dudoso). ¿Interpreta bien el médico de M.N los datos?

ECO:

TAC

Uso eficaz de la sonda isotópica (E) / N = No eficaz

5. DATOS OPERATORIOS

Puntuación ASA:

Cirujano

- | | |
|---------------------|---------------------|
| 1. Dr. G. Palacios. | 2. Dra. Leturio. |
| 3. Dra. B. Roca | 4. Dr. Barrios |
| 5. Dra. Gutiérrez. | 6. Dra. A. Expósito |
| 7. Otro Staff | 8. MIR |

Duración de la intervención: minutos.

Técnica quirúrgica desarrollada

a) Abordaje

1. Selectivo
2. Cervicotomía exploradora

b) CMA: S (=Si). N (=No).

c) Fallo CMA.: S (Si) . Especificar causa

Datos analíticos de apoyo intraoperatorio y control postoperatorio.

Pth basal: Pth basal homolateral: Pth basal
contralateral:
Pth basal preexerética:
Pth 10 m.: Gradiente de caída (en %):
Pth 25 m.: Gradiente de caída (en %)
PTH a las 24 hs de la IQ :
Calcemia Postop 24 hs :
Albúmina basal:
Ca basal:
Ca 10 m.: Gradiente de caída (en %)
Ca 25 m.: Gradiente de caída (en %)
P basal:
P 10 m.: Gradiente de caída (en %)
P 25 m.: Gradiente de caída (en %)

Biopsia intraoperatoria;

Positiva (1).

Negativa (2)

6. ANATOMIA PATOLOGICA

Número de glándulas afectadas.

Localización:

- 1 Superior derecha.
2. Superior izquierda.
- 3 Inferior derecha.
- 4 Inferior izquierda.
- 5 Ectópica.
6. Todas

Peso (en mgr):

Tamaño (en mm):

Volumen total de la pieza:

Tipo histológico:

Adenoma (1)

Adenoma doble (2)

Microadenoma	(3)
Hiperplasia	(4)
Carcinoma	(5)

Predominio de células principales (P)

Hay células oxífilas (S)

Hay células oncocíticas (S)

7. POSTOPERATORIO

Voz: Normal (1). Disfonía (2).

Calcemias postoperatoria (Valor mínimo registrado previo al alta):

Calciterapia postoperatoria S / N.

Cirugía asociada, efectuada en la glándula tiroides.

1. Lobectomía derecha.
2. Lobectomía izquierda.
3. Tiroidectomía subtotal.
4. Tiroidectomía total.
5. Enucleación de nódulo tiroideo.

Patología tiroidea asociada.

1. Hiperplasia nodular.
2. Bocio quístico.
3. Adenoma.
4. Adenoma de células de Hürthle.
5. Carcinoma
6. Tiroiditis linfocitaria.

Complicaciones:

Meses de evolución del cuadro clínico (número real).

Tipo de cirugía efectuada en la hiperplasia de las 4 glándulas:

1. Paratiroidectomía subtotal (Bloom).
2. Paratiroidectomía total

Reoperados (SI).

Tiempo transcurrido desde la intervención anterior:

OBSERVACIONES.

Si se ha reoperado, rellenar una nueva hoja de protocolo con el nuevo episodio.

ANEXO III



DOCUMENTO DE COMPROMISO

El doctorado es una actividad académica y profesional que permite adquirir competencias científicas de alto nivel, así como competencias genéricas valorables en oficios de responsabilidad en todos los sectores socioeconómicos. Implica la consecución de un proyecto de investigación original e innovador, la puesta en marcha y ejecución de un plan personal de formación continuada como apoyo al proyecto de investigación de la persona que lo realiza.

Este documento define los derechos y los deberes respectivos y los compromisos recíprocos de los miembros firmantes con la finalidad de asegurar la consecución de los objetivos anteriormente definidos durante el periodo de elaboración de la Tesis Doctoral, y lo firman (*hórrase lo que no proceda*):

El doctorando/La doctoranda: **JESUS GOMEZ ZABALA**

El tutor/La tutora: **IGNACIO MIGUEL ITURBURU BELMONTE**

El Director/La Directora: **IGNACIO MIGUEL ITURBURU BELMONTE**

El Co-director/La Co-directora (en su caso): **ANGEL GOMEZ PALACIOS**

La persona coordinadora del Programa de Doctorado: **AGUSTIN MARTINEZ IBARGUEN**

Nota: en caso de co-dirección de la Tesis, se hablará de dos personas Co-Directoras, sin prevalencia de ninguna de ellas.

Este acuerdo deberá ser firmado por todas las partes, en un periodo no superior a seis meses desde el momento de la matriculación en el Programa de Doctorado.

1. Colaboración mutua

Las partes se comprometen a establecer una colaboración mutua para alcanzar los siguientes objetivos:

- La presentación del plan de investigación.
- El seguimiento y evaluación anual del mismo.
- La elaboración y defensa de la Tesis Doctoral.

Todo ello de acuerdo con los procedimientos y los plazos establecidos en la Normativa de Gestión de las Enseñanzas de Doctorado de la UPV/EHU.

2. Obligaciones y dedicación del Tutor o Tutora

Corresponderá al tutor o tutora velar por la interacción del doctorando o doctoranda con la Comisión Académica del Programa de Doctorado. El Tutor o la Tutora es responsable de la



adecuación de la formación y de la actividad investigadora a los principios del Programa de Doctorado y de la Escuela de Máster y Doctorado. Para ello:

- Manifiesta conocer la legislación relacionada con las enseñanzas de doctorado y, en particular, la normativa referida a su desarrollo en la UPV/EHU y al Programa de Doctorado.
- Se compromete a seguir con regularidad el plan de investigación, revisar regularmente el documento de actividades personalizadas, velar por la interacción del doctorando o doctoranda con la Comisión Académica del Programa de Doctorado, así como todas aquellas funciones que se especifican en el Reglamento Provisional de Régimen Interno de la Escuela de Máster y Doctorado y en la Normativa de Gestión de las Enseñanzas de Doctorado al amparo del RD 99/2011.

3. Obligaciones de los Directores y Directoras de Tesis

De acuerdo con la Normativa de Gestión de las Enseñanzas de Doctorado, el Director o Directora de la Tesis es el máximo responsable en la conducción del conjunto de las tareas de formación e investigación del doctorando o doctoranda, de la coherencia e idoneidad de dichas actividades, del impacto y novedad en su campo de la temática de la Tesis Doctoral y de la guía en la planificación y su adecuación, en su caso, a la de otros proyectos y actividades donde se inscriba el doctorando o doctoranda. Por todo lo anterior:

- Manifiestan conocer la legislación relacionada con las enseñanzas de doctorado y, en particular, la normativa referida a su desarrollo en la UPV/EHU y el Programa de Doctorado.
- Se comprometen a seguir con regularidad su desarrollo, orientándolo y enfocando el plan de investigación mientras se desarrolla. Al mismo tiempo, procurarán que el doctorando o la doctoranda tome la iniciativa y gane autonomía a lo largo del proyecto.
- Procurarán que el plan de investigación sea de la máxima calidad científica en su área y tenga un carácter original, formador, innovador y que sea realizable en los términos que haya propuesto el doctorando o la doctoranda, además de coherente con la línea de investigación a la cual se vincule.
- Se comprometen a revisar regularmente el documento de actividades personalizadas y a ejercer todas aquellas funciones que se especifican en el Reglamento Provisional de Régimen interno de la Escuela de Máster y Doctorado de la UPV/EHU y en la Normativa de Gestión de las Enseñanzas de Doctorado al amparo del RD 99/2011.

4. Obligaciones y dedicación del doctorando o doctoranda

La persona matriculada en el Programa de Doctorado se compromete a:

- Formalizar su matrícula cada curso académico en los plazos establecidos en el calendario.
- Presentar el plan de investigación en el plazo establecido.
- Desarrollar los estudios de doctorado en el marco de lo que establece la normativa aplicable mediante el seguimiento y evaluación anual del plan de investigación y la realización de las actividades formativas indicadas por las personas que dirigen la Tesis, de acuerdo con los compromisos que resultan de este documento.
- Informar al Director o Directora regularmente de la evolución del trabajo, de los resultados obtenidos, y de los problemas que se le puedan plantear en el desarrollo.

- Observar los comentarios que le hagan el Director o Directora.
- Asumir la responsabilidad de la veracidad del contenido del documento de actividades

A estos efectos la dedicación del doctorando o de la doctoranda será la que haya autorizado la Comisión Académica del Programa de Doctorado.

5. Obligaciones y dedicación de la Comisión Académica

Las obligaciones de la Comisión Académica para con los doctorandos y las doctorandas matriculadas en el Programa de Doctorado serán las siguientes:

- Asignar a cada doctorando o doctoranda, su correspondiente tutor o tutora.
- Evaluar el plan de investigación y el documento de actividades.
- Autorizar la realización de los estudios de doctorado a tiempo parcial y la prórroga del plazo para presentar la Tesis Doctoral, así como conceder la baja temporal en el Programa de Doctorado.
- Autorizar la presentación de la Tesis Doctoral e informar a Escuela de Máster y Doctorado y a la Comisión de Postgrado sobre las propuestas de los tribunales de tesis que autorice el consejo de departamento

6. Confidencialidad

El doctorando o la doctoranda se obliga a mantener en secreto todos los datos e informaciones de carácter confidencial que el director o la directora de la tesis, el tutor o la tutora, o cualquier otro miembro del equipo investigador en que esté integrado, le proporcionen o revelen por cualquier medio, así como a emplear la información obtenida exclusivamente en la realización de la Tesis Doctoral.

Asimismo, el doctorando o la doctoranda se obliga a no revelar ni transferir a terceros, ni siquiera en los casos de cambio en la dirección de la tesis, información del trabajo ni materiales producto de la investigación, propia o del grupo, en que haya participado, sin haber obtenido, de manera expresa y por escrito, la autorización correspondiente del anterior Director o Directora de Tesis.

7. Régimen de propiedad intelectual / industrial

Los derechos de los autores y autoras de las Tesis Doctorales gozan de la protección regulada en el RD Legislativo 1/1996, de 12 de abril, que aprueba el texto refundido de Propiedad Intelectual, y en cualquier otra norma que resulte aplicable.

La propiedad intelectual de la memoria de la Tesis Doctoral es del doctorando o doctoranda. Los resultados de la investigación contenida en la Tesis Doctoral son propiedad del doctorando

o doctoranda así como del Director o Directora de la Tesis Doctoral y del Director o Directora del grupo de investigación o proyecto de investigación en el que se haya desarrollado la Tesis Doctoral.

En el caso de que exista una relación contractual del doctorando o doctoranda con la Universidad, los derechos de explotación de los resultados de la Tesis Doctoral serán propiedad de la Universidad. En el caso de Tesis Doctorales realizadas en colaboración con empresas u otras entidades de I+D+i, se deberá acordar por escrito el porcentaje correspondiente a cada parte de los derechos de explotación de los resultados de la Tesis Doctoral. Dicho acuerdo deberá estar firmado por un representante de la empresa o entidad y por el director o la directora de la Tesis Doctoral.

La UPV/EHU y las Universidades participantes que conceden los títulos, en el caso de los Programas de Doctorado Interuniversitarios o en cotutela, podrán guardar y proteger la Tesis, ya sea como una copia impresa o electrónica, siguiendo sus respectivos procedimientos.

La Tesis Doctoral se remitirá a la biblioteca de la UPV/EHU para su publicación en el repositorio institucional de la UPV/EHU, respetando los posibles acuerdos de confidencialidad existentes y amparando la publicación de la misma al periodo de vigencia acordado con todos los derechos reservados o mediante la licencia de Creative Commons seleccionada.

8. Modificación y resolución de conflictos

Las partes tratarán de resolver todo desacuerdo en relación con el presente acuerdo de modo conciliador. Si no consiguen solucionarlo, el conflicto entre los firmantes del presente acuerdo deberá informarse a la Comisión Académica del Programa de Doctorado, que buscará la mejor forma de resolverlo.

En caso de presentarse algún conflicto derivado del incumplimiento de alguno de los extremos a los que se extiende el presente compromiso, o por alguna otra causa relacionada con la realización de la Tesis Doctoral, incluido el cambio en la dirección de dicha Tesis, las partes acuerdan someterse a la decisión que adopte la Comisión Académica del Programa de Doctorado correspondiente, que contará con el Visto Bueno de la Escuela de Máster y Doctorado de la UPV/EHU. Contra este acuerdo se podrá presentar reclamación ante la Comisión de Postgrado de la UPV/EHU, y contra el acuerdo adoptado por esta Comisión se podrá interponer recurso de alzada ante el Rector, en los términos previstos en la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

Si el Programa de Doctorado es un programa interuniversitario, las partes deberán atenerse a las disposiciones particulares mencionadas en el convenio de colaboración que los signatarios de este documento deberán conocer.

9. Compromisos éticos

El doctorando o la doctoranda se compromete a respetar los principios éticos de investigación que correspondan a su ámbito de conocimiento.

10. Vigencia

Este documento tendrá efectos desde la fecha de la firma hasta la lectura de la Tesis Doctoral. No obstante, quedará sin efectos en caso de incumplimiento de alguna de las cláusulas previstas en el presente documento o en la Normativa de Gestión de las Enseñanzas de Doctorado al amparo del RD 99/2011.

Y en prueba de conformidad las partes firman el presente Compromiso Doctoral de Tutela y Supervisión, entregándose un ejemplar original a la Escuela de Master y Doctorado para su archivo. Así mismo, el doctorando doctoranda subirá el documento escaneado al aplicativo GAUR.

En Leioa a 20 de mayo de 2016

DOCTORANDO/
DOCTORANDA



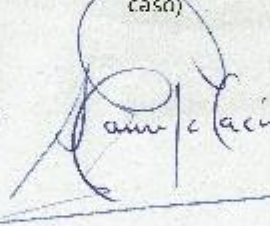
Jesus Gomez Zabala

DIRECTOR /
DIRECTORA



Ignacio M. Iturburu
Belmonte

CO-DIRECTOR/CO-
DIRECTORA (en su
casa)



Angel Gomez Palacios

TUTOR/TUTORA



Ignacio M. Iturburu
Belmonte

RESPONSABLE DEL
PROGRAMA DE DOCTORADO



Agustin Martinez Ibarguen