



# VNIVERSITAT D VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Cirugía

## TESIS DOCTORAL

### “ RESULTADOS DEL AUTOTRASPLANTE HETEROTÓPICO DE GLÁNDULA PARATIROIDES EN EL HIPERPARATIROIDISMO MULTIGLANDULAR ”

Tesis presentada por: **ANDREA BOSCA ROBLEDO**

Licenciada en Medicina y Cirugía

Dirigida por: **JOSÉ LUIS PONCE MARCO**

**2014**





VNIVERSITAT  
ID VALÈNCIA

Doctorado de Medicina

Departamento de Cirugía

Programa de doctorado 040F Cirugía y sus especialidades  
regulado por el Real Decreto 778/1998

**RESULTADOS DEL AUTOTRASPLANTE  
HETEROTÓPICO DE GLÁNDULA PARATIROIDES EN  
EL HIPERPARATIROIDISMO MULTIGLANDULAR**

Autor: Andrea Boscà Robledo

Dirigida por: José Luís Ponce Marco



D. JOSÉ LUÍS PONCE MARCO, Doctor en Medicina y Jefe Clínico de la Unidad de Cirugía Endocrinometabólica del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

CERTIFICA

Que la licenciada en Medicina y Cirugía ANDREA BOSCA ROBLEDO ha realizado bajo mi dirección, en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, el trabajo titulado:

“RESULTADOS DEL AUTOTRASPLANTE HETEROTÓPICO DE GLÁNDULA PARATIROIDES EN EL HIPERPARATIROIDISMO MULTIGLANDULAR” que se presenta en esta memoria para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste, firmo la presente en Valencia a 7 de Octubre de 2014.

JL Ponce Marco



A ma mare i a mon pare

A Senent i a Paula

Vos estime

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. José Luís Ponce, no solamente por ser mi director de tesis sino por su ayuda, su disponibilidad, sus consejos y sus conocimientos. Siempre me ha animado a escribir, revisar, publicar y a tener esa inquietud que para nuestro trabajo es necesaria. Gracias por haberme inculcado esa manera de hacer las cosas y por hacer confiado en mi.

Al Dr. Javier Aguiló, Jefe de Servicio del Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva, por darme su apoyo desde el momento en que me conoció y ponerme de titular desde el minuto 1 del partido.

A la Dra. Eva Montalvà por saber escuchar y analizar de forma coherente todos los problemas que me han ido surgiendo desde que empecé la residencia hasta el día de hoy. Compañera del extraño mundo de la estadística, gran tutora pero mejor amiga.

Al Dr. Salvador Pous por ser la persona que más me ha influenciado a nivel quirúrgico desde mis inicios, por su forma de trabajar, su implicación con los pacientes y su manera de enseñar. Ha estado a mi lado en los buenos pero sobretodo en los malos momentos.

A todos los que en algún momento han formado parte de la Unidad de Cirugía Endocrinometabólica del Hospital La Fe, sobretodo al Dr. Manuel



Meseguer y al Dr. Jacinto Galeano por la paciencia que han tenido conmigo, sobretodo en quirófano.

A la Dra. Amparo Bernat, Nefróloga del Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva por sus correcciones en los “temas nefrológicos” que a mi se me escapan.

Al Dr. Vicente Mirabet del Banco de Tejidos y Células de Valencia y a la Dra. M<sup>a</sup>Luisa Martínez de Análisis Clínicos del Hospital La Fe por su disponibilidad y por toda la información que me han facilitado.

A todos mis compañeros del Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva porque de todos ellos sigo aprendiendo y disfrutando con mi trabajo.

A mis ex compañeros del Hospital La Fe, adjuntos, residentes y enfermeras, con quienes he compartido probablemente una de las mejores etapas de mi vida.

Al meu germà Senent per seguir cuidant-me i ser un recolzament sempre. I a Paula perquè segurament si havera tingut una germana, seria com ella. Gràcies al dos.

A ma pare i a mon pare perquè m’han donat tot el que tinc i m’han ensenyat a treballar amb constància i humilitat. Sense la meua família no havera sigut possible.



# ÍNDICE

11



<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>39</b>
1.1	<b>Perspectiva histórica de la cirugía paratiroidea .....</b>	<b>41</b>
1.2	<b>Embriología de las glándulas paratiroides.....</b>	<b>44</b>
1.3	<b>Histología de las glándulas paratiroides ..</b>	<b>47</b>
1.4	<b>Fisiología y metabolismo del Calcio .....</b>	<b>50</b>
1.5	<b>Autotrasplante de paratiroides y criopreservación de tejido .....</b>	<b>55</b>
1.5.1	<b>Historia del autotrasplante de paratiroides .....</b>	<b>55</b>
1.5.2	<b>Autotrasplante inmediato o diferido .....</b>	<b>56</b>
1.5.3	<b>Técnica quirúrgica del autotrasplante de paratiroides .....</b>	<b>57</b>

1.5.3.1	<i>Trasplante muscular antebraquial .....</i>	58
1.5.3.2	<i>Trasplante subcutáneo pre- esternal, braquial o abdominal.....</i>	59
1.5.3.3	<i>Trasplante ortotópico en el músculo esternocleidomas- toideo.....</i>	59
<b>1.5.4</b>	<b>Técnica de la criopreservación del tejido.....</b>	<b>60</b>
<b>1.5.5</b>	<b>Indicaciones y resultados del autotrasplante inmediato .....</b>	<b>61</b>
<b>1.5.6</b>	<b>Hiperparatiroidismo persistente y recurrente.....</b>	<b>62</b>
<b>1.6</b>	<b>Hiperparatiroidismo primario .....</b>	<b>67</b>

<b>1.6.1</b>	<b>HPTP familiar no MEN .....</b>	<b>68</b>
<b>1.6.2</b>	<b>HPTP asociado a tumor mandibular .....</b>	<b>69</b>
<b>1.6.3</b>	<b>HPTP como parte del síndrome MEN1...</b>	<b>70</b>
1.6.3.1	<i>Tratamiento quirúrgico del síndrome MEN .....</i>	<i>72</i>
<b>1.6.4</b>	<b>HPTP como parte del síndrome MEN2A.....</b>	<b>75</b>
1.6.4.1	<i>Tratamiento quirúrgico del síndrome MEN2A.....</i>	<i>77</i>
<b>1.7</b>	<b>Hiperparatiroidismo secundario.....</b>	<b>79</b>
1.7.1	<b>Tratamiento médico del HPT secundario.....</b>	<b>81</b>
1.7.2	<b>Tratamiento quirúrgico del HPT secundario.....</b>	<b>83</b>
<b>1.8.</b>	<b>Hiperparatiroidismo terciario .....</b>	<b>84</b>

1.8.1 Tratamiento médico del HPT	
terciario.....	86
1.8.2 Tratamiento quirúrgico del HPT	
terciario.....	87
1.9 Utilidad de la PTH intraoperatoria .....	89
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>93</b>
2.1 Hipótesis .....	95
2.2 Objetivos .....	95
<b>3 MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>97</b>
3.1 Tipo de estudio.....	99
3.2 Población y tamaño muestral .....	99
3.3 Criterios de inclusión .....	100



<b>3.4</b>	<b>Criterios de exclusión.....</b>	<b>101</b>
<b>3.5</b>	<b>Criterios diagnósticos e indicaciones quirúrgicas.....</b>	<b>102</b>
3.5.1	HPTP familiar no MEN.....	102
3.5.2	MEN 1 .....	102
3.5.3	MEN 2A.....	103
3.5.4	HPT secundario.....	104
3.5.5	HPT terciario.....	105
<b>3.6</b>	<b>Descripción de la técnica quirúrgica.....</b>	<b>106</b>
<b>3.7</b>	<b>Procedimiento de almacenamiento por criopreservación.....</b>	<b>116</b>
<b>3.8</b>	<b>Recogida de datos.....</b>	<b>120</b>
<b>3.9</b>	<b>Variables del estudio.....</b>	<b>120</b>

3.9.1	Método de análisis en el laboratorio.....	129
3.10	Estudio estadístico.....	132
3.11	Limitaciones del estudio.....	134
4.	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>135</b>
4.1	HPT secundario.....	137
4.1.1	Filiación y antecedentes personales...	137
4.1.2	Manifestaciones clínicas.....	140
4.1.3	Parámetros metabólicos preoperatorios.....	142
4.1.4	Análisis de la PTHio.....	142
4.1.5	Estudio anatomopatológico.....	145

<b>4.1.6 Estudio de la funcionalidad del injerto.....</b>	<b>146</b>
4.1.6.1 <i>PTH.....</i>	151
4.1.6.2 <i>Calcio corregido.....</i>	155
4.1.6.3 <i>Fósforo.....</i>	157
4.1.6.4 <i>FA.....</i>	159
4.1.6.5 <i>Relación entre la AP y la funcionalidad del injerto.....</i>	161
4.1.6.6 <i>Evolución de la clínica.....</i>	162
4.1.6.7 <i>Duración de la IR y la funcionalidad del injerto .....</i>	163
<b>4.1.7 Seguimiento postoperatorio.....</b>	<b>163</b>
<b>4.2 HPT terciario.....</b>	<b>167</b>
<b>4.2.1 Filiación y antecedentes personales...</b>	<b>167</b>
<b>4.2.2 Manifestaciones clínicas.....</b>	<b>170</b>

<b>4.2.3</b>	<b>Parámetros metabólicos preoperatorios.....</b>	<b>173</b>
<b>4.2.4</b>	<b>Análisis de la PTHio.....</b>	<b>173</b>
<b>4.2.5</b>	<b>Estudio anatomopatológico.....</b>	<b>176</b>
<b>4.2.6</b>	<b>Estudio de la funcionalidad del injerto.....</b>	<b>177</b>
4.2.6.1	<i>PTH.....</i>	179
4.2.6.2	<i>Calcio corregido.....</i>	183
4.2.6.3	<i>Fósforo.....</i>	185
4.2.6.4	<i>FA.....</i>	187
4.2.6.5	<i>Relación entre la AP y la funcionalidad del injerto.....</i>	189
4.2.6.6	<i>Evolución de la clínica.....</i>	190
4.2.6.7	<i>Análisis del FG.....</i>	190
<b>4.2.7</b>	<b>Seguimiento postoperatorio.....</b>	<b>192</b>

<b>4.3</b>	<b>HPTP familiar no MEN .....</b>	<b>195</b>
4.3.1	Filiación y antecedentes personales.....	195
4.3.2	Manifestaciones clínicas.....	196
4.3.3	Parámetros metabólicos preoperatorios.....	197
4.3.4.	Análisis de la PTHio.....	198
4.3.5	Estudio anatomopatológico.....	201
4.3.6	Estudio de la funcionalidad del injerto.....	201
4.3.7	Seguimiento postoperatorio.....	202
<b>4.4</b>	<b>MEN 1.....</b>	<b>203</b>
4.4.1	Filiación y antecedentes personales...	203
4.4.2	Manifestaciones clínicas.....	205

4.4.3	Parámetros metabólicos preoperatorios.....	206
4.4.4	Análisis de la PTHio.....	206
4.4.5	Estudio anatomopatológico.....	210
4.4.6	Estudio de la funcionalidad del injerto.....	210
4.4.7	Seguimiento postoperatorio.....	214
4.5	MEN 2A.....	215
5	DISCUSIÓN.....	217
5.1	HPT secundario.....	220
5.2	HPT terciario.....	241
5.3	HPT primario.....	253
5.3.1	HPTP familiar no MEN.....	253
5.3.2	MEN 1.....	258
5.3.3	MEN 2A.....	268

<b>6</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>275</b>
<b>7</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>279</b>

## LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS

<b>Aa</b>	Aminoácidos
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>AP</b>	Anatomía patológica
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>BMN</b>	Bocio multinodular
<b>CASR</b>	Receptor del sensor de calcio
<b>CMT</b>	Carcinoma medular de tiroides
<b>C-terminal</b>	Porción carboxiterminal
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>FA</b>	Fosfatasas Alcalinas
<b>FG</b>	Filtrado glomerular
<b>HPT</b>	Hiperparatiroidismo



<b>HPTP</b>	Hiperparatiroidismo primario
<b>HPTP-TM</b>	Hiperparatiroidismo primario asociado a tumor mandibular
<b>IC</b>	Intervalos de confianza
<b>IRC</b>	Insuficiencia Renal Crónica
<b>LEC</b>	Líquido extracelular
<b>M</b>	Media
<b>Md</b>	Mediana
<b>MEN</b>	Neoplasia endocrina múltiple
<b>MEN1</b>	Neoplasia endocrina múltiple tipo 1
<b>MEN2A</b>	Neoplasia endocrina múltiple tipo 2A
<b>N-terminal</b>	Porción aminoterminal
<b>PS</b>	Paratiroidectomía subtotal
<b>PT</b>	Paratiroidectomía total
<b>PT+AT</b>	Paratiroidectomía total más autotrasplante

<b>PTH</b>	Hormona paratiroidea
<b>PTHio</b>	Hormona paratiroidea intraoperatoria
<b>RI</b>	Rango intercuartil
<b>RIA</b>	Radioinmunoanálisis
<b>TH</b>	Tumor hipofisario
<b>TP</b>	Tumor pancreático
<b>Vitamina D2</b>	25-hidroxicolecalciferol
<b>Vitamina D3</b>	1,25-dihidroxicolecalciferol

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Friedrich Daniel von Recklinghausen describió la osteítis fibrosa quística.

Figura 2. Felix Mandl realizó la primera paratiroidectomía en 1925.

Figura 3. Migración del timo y las glándulas paratiroides.

Figura 4. Localización de las glándulas paratiroides respecto al tiroides y el nervio laríngeo recurrente.

Figura 5. Visión macroscópica del aumento asimétrico de las 4 glándulas paratiroides.

Figura 6. Visión microscópica. 6A. Glándulas normales con 4 aumentos. 6B. Glándulas normales con 10 aumentos. 6C. Glándulas adenomatosas con 4 aumentos. 6D. Glándulas adenomatosas con 20 aumentos.

Figura 7. Regulación del metabolismo del calcio.

Figura 8. Cuello en hiperextensión.

Figura 9. Disección y fijación del colgajo cutáneo superior.

Figura 10. Ligadura de vena tiroidea media.

Figura 11. Extracción de sangre de la vena yugular para la determinación intraoperatoria de la PTH.

Figura 12. Paratiroides inferior derecha intratímica.

Figura 13. Cierre de la línea media cervical, el platisma y la piel.

Figura 14. Disección de la glándula elegida para el trasplante y fragmentación en porciones de 1-3mm.

Figura 15. Confección de los bolsillos musculares donde se introducen los fragmentos de tejido paratiroideo.

Figura 16. Frasco estéril donde se deposita el tejido para su transporte.

Figura 17. Impreso para la manipulación y donación de tejidos en el Banco de Tejidos y Células de Valencia.

Figura 18. Sala limpia donde se encuentra la cabina de flujo laminar que se utiliza para la manipulación de las paratiroides.

Figura 19. Sala de tanques de nitrógeno líquido donde se guardan los criotubos con las muestras de tejido paratiroideo.

Figura 20. Baño termostático a 42°C donde se colocarían los criotubos en caso que fuese necesario su descongelación.

Figura 21. Gammagrafía secuencial con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI con recidiva del hiperparatiroidismo a nivel del injerto.

Figura 22. Exéresis parcial de injerto en antebrazo hiperfuncionante.

Figura 23. Analizador de quimioluminiscencia IDS-iSYS PTH intacta de Immunodiagnostic Systems® utilizada para realizar la determinación de la PTH preoperatoria y los controles durante el seguimiento.

Figura 24. Analizador automático Cobas 6000 de Roche Diagnostics® para la determinación de PTHio.

Figura 25. Gráficos de barras con los tratamientos farmacológicos preoperatorios de los pacientes con HPT secundario.

Figura 26. Gráficos de barras con las manifestaciones clínicas en el HPT secundario.

Figura 27. Gráfico de barras con las enfermedades asociadas al HPT secundario.

Figura 28. Diagrama de cajas con la PTHio yugular derecha antes y después de la paratiroidectomía en el HPT secundario.

Figura 29 Diagrama de cajas con la PTHio yugular izquierda antes y después de la paratiroidectomía en el HPT secundario.

Figura 30. Gráfico circular sobre la anatomía patológica de las paratiroides en el HPT secundario.

Figura 31. Gráfico de barras con los resultados de la función paratiroidea tras la intervención quirúrgica en el HPT secundario.

Figura 32. Evolución de la PTH a lo largo de los años tras la intervención en el HPT secundario.

Figura 33. Diagrama de cajas con la evolución de la PTH tras la intervención agrupada en períodos. Se han excluido los valores preoperatorios y el valor de 2500 en el primer período, por no distorsionar la representación

Figura 34. Gráfico de líneas con la estabilidad de la PTH tras la intervención en los controles anuales del HPT secundario hasta los 15 años en algunos casos.

Figura 35. Diagrama de cajas sobre la evolución del calcio corregido agrupado en años en el HPT secundario.

Figura 36. Gráfico de líneas con la calcemia tras la intervención en los controles postoperatorios hasta los 12 años en el HPT secundario.

Figura 37. Diagrama de cajas con la evolución del fósforo tras la intervención quirúrgica agrupado en años en el HPT secundario.

Figura 38. Gráfico de líneas con la fosforemia tras la intervención en los controles postoperatorios hasta los 12 años en el HPT secundario.

Figura 39. Diagrama de cajas con la evolución de las FA tras la intervención quirúrgica agrupado en años en el HPT secundario. Se excluye el valor de 1592 preoperatorio.

Figura 40. Gráfico de líneas de las FA tras la intervención en los controles postoperatorios hasta los 12 años en el HPT secundario.

Figura 41. Recidivas postoperatorias según la anatomía patológica en el HPT secundario.

Figura 42. Representación de los períodos de tiempo agrupados y de los pacientes que los componen con el paso del tiempo (exitus y censuras) con media y DE en el HPT secundario.

Figura 43. Evolución de la mortalidad general a lo largo del seguimiento en el HPT secundario.

Figura 44. Mortalidad general en el HPT secundario.

Figura 45. Gráfico circular sobre la distribución por sexos en el HPT terciario.

Figura 46. Gráficos de barras con los tratamientos farmacológicos preoperatorios de los pacientes con HPT terciario.

Figura 47. Gráficos de barras con la clínica preoperatoria de los pacientes con HPT terciario.

Figura 48. Gráficos de barras con las enfermedades asociadas en los pacientes con HPT terciario.

Figura 49. Diagrama de cajas con la PTHio yugular derecha antes y después de la paratiroidectomía en el HPT terciario.

Figura 50. Diagrama de cajas con la PTHio yugular izquierda antes y después de la paratiroidectomía en el HPT terciario.

Figura 51. Gráfico circular con la anatomía patológica en el HPT terciario.

Figura 52. Gráfico de barras con los resultados funcionales tras la intervención quirúrgica en el HPT terciario.

Figura 53. Gráfico de puntos con la evolución de la PTH en el HPT terciario a partir del primer año tras la intervención.



Figura 54. Diagrama de cajas con los controles postoperatorios en intervalos agrupados de seguimiento de PTH en el HPT terciario.

Figura 55. Gráfico de líneas con los valores de PTH preoperatorio y controles postoperatorios por años en el seguimiento del HPT terciario.

Figura 56. Diagrama de cajas con los controles postoperatorios de calcio corregido en intervalos agrupados de seguimiento en el HPT terciario.

Figura 57. Diagrama de líneas con el calcio corregido preoperatorio y controles postoperatorios por años en el seguimiento en el HPT terciario.

Figura 58. Diagrama de cajas con los controles postoperatorios de fósforo en intervalos agrupados de seguimiento en el HPT terciario.

Figura 59. Gráfico de líneas con el fósforo preoperatorio y controles postoperatorios por años en el seguimiento en el HPT terciario.

Figura 60. Diagrama de cajas con los controles postoperatorios de las FA en intervalos agrupados de seguimiento en el HPT terciario.

Figura 61. Gráfico de líneas con las FA preoperatorias y controles postoperatorios por años en el seguimiento en el HPT terciario.

Figura 62. Gráfico de líneas con las medianas del FG del preoperatorio y durante el seguimiento en el HPT terciario.

Figura 63. Representación de los períodos de tiempo agrupados y de los pacientes con HPT terciario que los componen con el paso del tiempo (exitus y censuras) con medianas y RI.

Figura 64. Evolución de la mortalidad en el HPT terciario durante el seguimiento.

Figura 65. Gráfico circular sobre la distribución por sexos en el HPTP aislado familiar.

Figura 66. Gráfico de barras con los antecedentes de cirugía paratiroidea previa en el HPTP aislado familiar.

Figura 67. Gráficos de barras con la clínica preoperatoria de los pacientes con HPTP aislado familiar.

Figura 68. Representación de los períodos de tiempo agrupados y de los pacientes que los componen con el paso del tiempo (exitus y censuras) con mediana y RI en el HPTP familiar no MEN.

Figura 69. Gráfico circular sobre la distribución por sexos en el síndrome MEN 1.

Figura 70. Gráficos de barras con las manifestaciones del síndrome MEN1 en el momento de la intervención quirúrgica.

Figura 71. Gráfico de barras con los antecedentes de cirugía paratiroidea previa en el síndrome MEN1.

Figura 72. Gráficos de barras con la clínica preoperatoria de los pacientes con síndrome MEN1.

Figura 73. Diagrama de cajas con la PTHio yugular derecha antes y después de la paratiroidectomía en el síndrome MEN 1. Se ha excluido el valor preoperatorio alejado de 1394 pg/ml.

Figura 74. Diagrama de cajas con la PTHio yugular izquierda antes y después de la paratiroidectomía en el síndrome MEN 1. Se han excluido los valores preparatiroidectomía alejados de 1160 y 769 pg/ml.

Figura 75. Representación de los períodos de tiempo agrupados y de los pacientes que los componen con el paso del tiempo (exitus y censuras) con Md y RI en el MEN 1.

Figura 76. Gráfico de líneas con la evolución del número de pacientes con HPT secundario que se intervienen por año en nuestro centro.

Figura 77. Gráfico de líneas sobre las frecuencias acumuladas de la recurrencia del HPT secundario en el injerto tras la primera intervención.

Figura 78. Glándulas supernumerarias y ectópicas en el HPT secundario.

Figura 79. Gráfico de líneas sobre la evolución del número de pacientes con HPT terciario que se intervienen por año.

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Número de pacientes en cada patología.

Tabla 2. Etiología de la IRC en los pacientes con HPT secundario.

Tabla 3. Media y DE de las PTHio derechas e izquierdas en el HPT secundario.

Tabla 4. Característica de los pacientes con HPT tras la intervención con los valores de PTH en el momento del diagnóstico y su tratamiento.

Tabla 5. Característica de los pacientes con hipoparatiroidismo tras la intervención con valores de PTH en el momento del diagnóstico.

Tabla 6. Etiología de la IR en el HPT terciario.

Tabla 7. Medianas y RI de la PTHio en el HPT terciario.

Tabla 8. Paciente con HPT postoperatorio en el HPT terciario.

Tabla 9. Los dos casos de hipoparatiroidismo permanente postoperatorio en el HPT terciario.

Tabla 10. Las medianas y RI del FG durante el preoperatorio y los controles de seguimiento. Los valores p hacen referencia a su comparación con los valores iniciales del preoperatorio.

Tabla 11. Detalles de la intervención quirúrgica de los 7 pacientes con HPTP aislado familiar.

Tabla 12. Medianas y RI de las PTHio derechas e izquierdas en el HPTP aislado familiar.

Tabla 13. Medianas y RI de las PTHio derechas e izquierdas en el síndrome MEN 1.

Tabla 14. Detalles de la intervención quirúrgica y resultados funcionales de los 14 pacientes con síndrome MEN 1.

Tabla 15. Detalles de los pacientes con síndrome MEN 2A.

Tabla 16. Precios sobre las presentaciones del cinacalcet disponibles.

Tabla 17. Datos de algunos de los principales estudios retrospectivos sobre los resultados funcionales tras intervención quirúrgica en el síndrome MEN 1.

Tabla 18. Resultados funcionales tras intervención quirúrgica en los HPTP asociados al síndrome MEN 2A publicados por Tonelli.

# **1.INTRODUCCIÓN**





## 1.1. Perspectiva histórica de la cirugía paratiroidea

Las glándulas paratiroides fueron descritas por primera vez en 1850 por el anatomista inglés Richard Owen en un rinoceronte del zoo de Londres y posteriormente se fueron añadiendo detalles sobre su morfología, tamaño, ubicación y vascularización en humanos, sobre todo por los patólogos alemanes Rudolf Virchow y Robert Remark<sup>1</sup>. La cirugía tiroidea, impulsada sobre todo por Emil Theodor Kocher y Theodor Billroth, empezaba a asociar hipocalcemia postoperatorias que acabaron despertando más interés en conocer la función de las glándulas paratiroides en el metabolismo cálcico<sup>2</sup>. William Halsted que conocía a ambos cirujanos, afirmó que las diferencias entre los postoperatorios de sus pacientes eran por la técnica quirúrgica que tenía cada uno. Kocher, más preciso y limpio en sus disecciones, solo eliminaba la glándula tiroidea, aunque era desconocedor de las paratiroides. Las tetanias que desarrollaban sus enfermos eran más leves y temporales. Billroth en cambio, más rápido y con clampajes y ligaduras en masa, lesionaba las glándulas paratiroides y su vascularización de forma inadvertida<sup>2</sup>. Fue finalmente en el 1891 cuando el fisiólogo francés Eugène Gley, tras realizar tiroidectomías en perros, describió la relación entre la función de las glándulas paratiroides, la hipocalcemia y la tetania<sup>1</sup>. Fue a partir de entonces, cuando ya todos los cirujanos focalizaron su atención en la preservación de las paratiroides<sup>2</sup>. Por esa misma época, Friedrich Daniel

von Recklinghausen describió la clínica de la osteítis fibrosa quística o enfermedad de von Recklinghausen , siendo uno de sus hallazgos un osteoclastoma que acabó evolucionando a sarcoma. Fue posteriormente Friedrich Schlagenhauer quien atribuyó esta enfermedad a un crecimiento de las paratiroides e insistió en que debían ser eliminadas<sup>2</sup> (Figura 1).

Los experimentos con animales seguían teniendo su papel y fue en 1906 cuando en Viena, Jakob Erdheim cauterizó las paratiroides de las ratas y además de la tetania, comprobó que aparecía descalcificación dentaria. Además, describió la hiperplasia paratiroidea como tal en pacientes fallecidos por osteomalacia<sup>2</sup>.

Hasta 1925 ningún cirujano había operado una enfermedad de von Recklinghausen y fue entonces cuando Oscar Hirsch intentó extirpar un tumor paratiroideo aunque finalmente no lo consiguió. Unos meses después, Felix Mandl realizó con éxito la primera paratiroidectomía en la Clínica Hocheneegg de Viena y aunque no pudo saber si se trataba de una

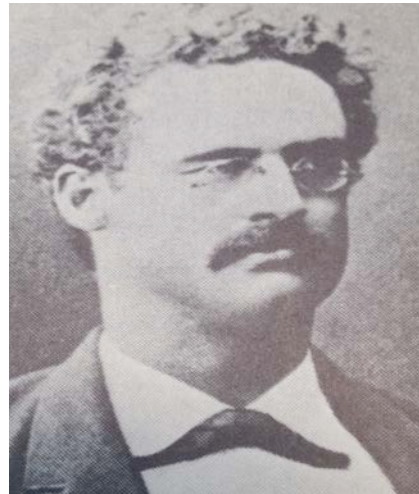


Figura 1. Friedrich Daniel von Recklinghausen describió la osteítis fibrosa quística.

paratiroides tumoral o hiperplásica, la sintomatología y los valores analíticos del paciente mejoraron de forma espectacular<sup>2</sup> (Figura 2).

Los primeros matices anatomopatológicos fueron introducidos en 1958 por Cope y colaboradores que empezaron a describir la hiperplasia de las células principales, los adenomas únicos, los adenomas dobles, los carcinomas paratiroides y las glándulas ectópicas y supernumerarias<sup>2</sup>.

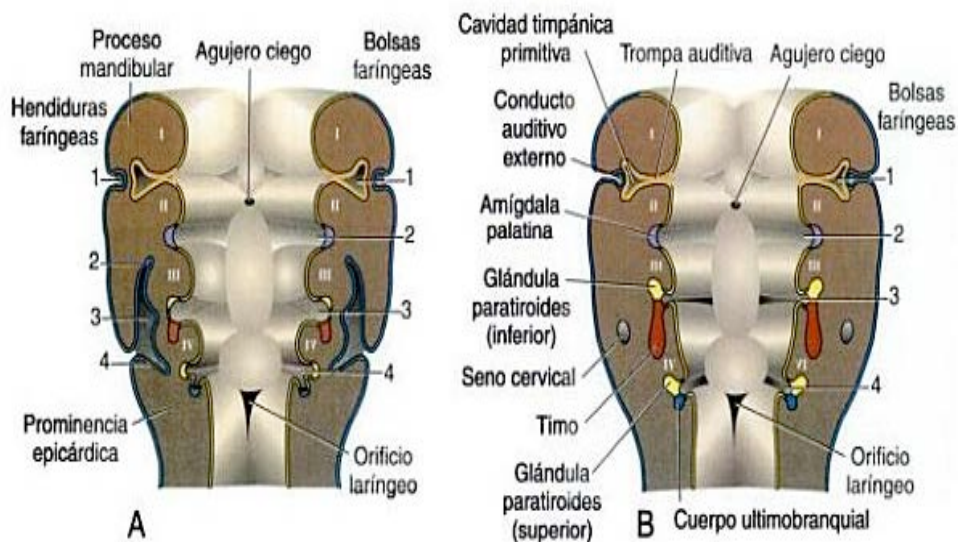


Figura 2. Felix Mandl realizó la primera paratiroidectomía

Fue a partir del 1960 cuando se inició el desarrollo de la cirugía de las paratiroides y varios grupos de todo el mundo empezaron a publicar sus resultados. Se empezó a reconocer el hiperparatiroidismo (HPT) de forma más temprana, todo ello también gracias al desarrollo de los tests de laboratorio. En la década de los 80, la cirugía paratiroidea ya había conseguido estandarizarse en muchos centros con unidades específicas de cirugía endocrina<sup>2</sup>.

## 1.2. Embriología de las glándulas paratiroides

Los primeros esbozos de las glándulas paratiroides se forman en el mesodermo a finales de la cuarta semana, naciendo de la tercera bolsa faríngea las glándulas paratiroides inferiores y de la cuarta bolsa las paratiroides superiores<sup>3</sup>. Progresivamente migran caudalmente, y las paratiroides superiores son arrastradas por el esbozo de la glándula tiroides hasta el cuello; y las paratiroides inferiores van acompañadas del timo y se dirigen hacia el tórax<sup>4</sup>. Cuando la glándula tiroides llega al cuello, las paratiroides inferiores se desprenden del timo y se quedan adyacentes a ella, quedando por debajo de las paratiroides superiores<sup>5</sup> (Figura 3).



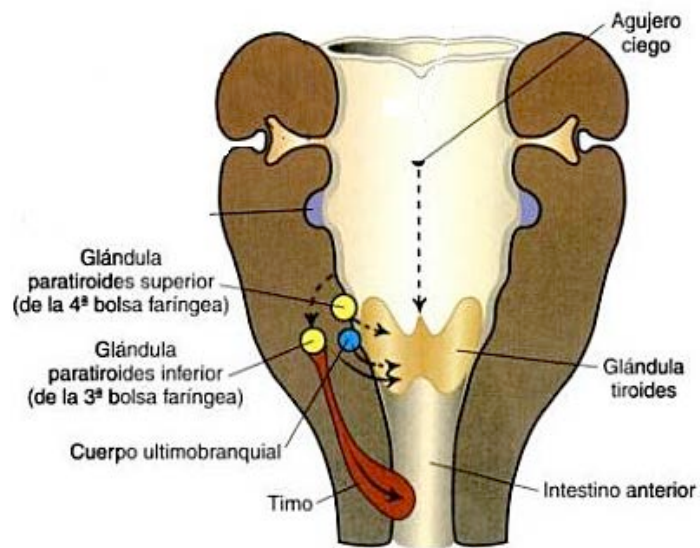


Figura 3. Migración del timo y las glándulas paratiroides<sup>3</sup>.

La localización habitual de las glándulas paratiroides superiores es, por tanto, posteromedial a los polos superiores de la glándula tiroidea, quedando a nivel posterior y superior del nervio laríngeo recurrente<sup>5</sup>. Dado que durante su desarrollo embriológico, la migración es relativamente corta, su localización es más constante y raramente es ectópica<sup>6</sup>. En los casos que sí que ocurre, se suelen ubicar en el surco traqueoesofágico,

mediastino superior y posterior, intratiroides, retroesofágicas o retrofaríngeas<sup>3</sup>.

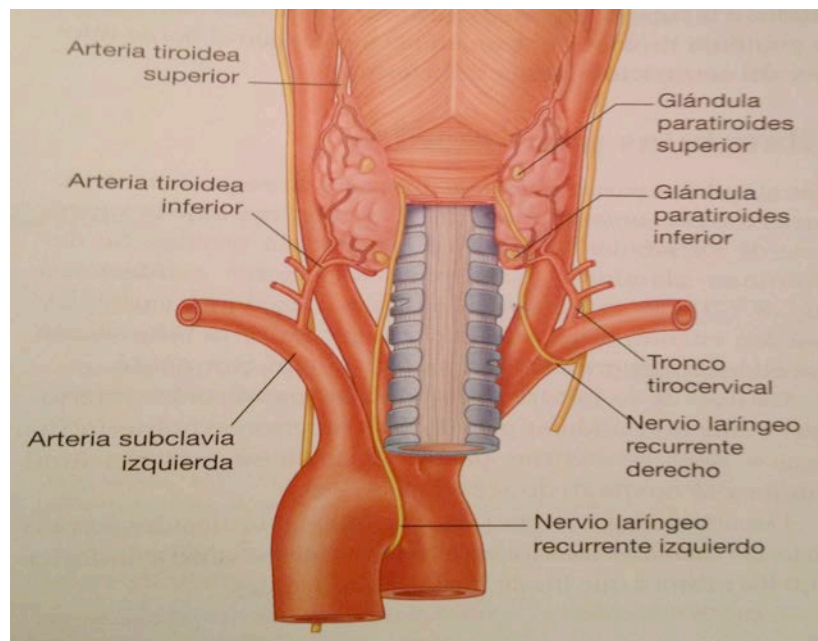


Figura 4. Localización de las glándulas paratiroides respecto al tiroides y el nervio laríngeo recurrente<sup>6</sup>.

Las glándulas paratiroides inferiores se sitúan finalmente en la superficie posterolateral o anterior a los polos inferiores del tiroides o en el ligamento tirotímico, inferiores y anteriores al cruce entre el nervio laríngeo

recurrente y la arteria tiroidea inferior<sup>4</sup>. Su localización ectópica es más frecuente, sobre todo dentro del timo entre un 20-40% de los casos<sup>3-5</sup>.

El 84% de la población tiene 4 glándulas, 13% cinco y 3% sólo 3 glándulas paratiroides, aunque se discute si son casos donde no se ha encontrado la cuarta glándula<sup>6-7</sup>. Suele existir disposición simétrica en la mayoría de los casos, 80% en las glándulas superiores y 70% en las inferiores, siendo común la asimetría de una glándula inferior ectópica en el timo<sup>7</sup>.

### **1.3. Histología de las glándulas paratiroides**

Las glándulas paratiroides tiene forma ovalada con un tamaño medio de 5 mm, aunque el límite superior se puede extender hasta 1cm<sup>8</sup>. Son de color pardo amarillento o rojizo, dependiendo de la cantidad de tejido adiposo y de su vascularización<sup>5</sup>. El peso total de las glándulas es de aproximadamente 120 mg en hombres y 142 mg en mujeres. Una glándula que pese más de 60mg probablemente es anormal<sup>5,8</sup>. Su vascularización proviene principalmente de la arteria tiroidea inferior<sup>6</sup>.



Figura 5. Visión macroscópica del aumento asimétrico de las 4 glándulas paratiroides.

Histológicamente se diferencian dos tipos de células: las células principales y las células oxífilas<sup>8</sup>. Las células principales tiene forma redondeada con citoplasma pálido, granular o vacuolado y rico en glucógeno. La intensidad de su tinción con hematoxilina-eosina depende de la cantidad de glucógeno que contenga. Además, posee gránulos secretores de hormona paratiroidea (PTH)<sup>9</sup>. Las células oxífilas tienen un citoplasma muy eosinófilo y granuloso, dada la gran cantidad de mitocondrias que poseen<sup>2,9</sup>. Sus núcleos son pequeños, esféricos y se tiñen intensamente. Apenas contienen retículos endoplasmáticos ni vacuolas neurosecretoras, por lo que son poco activas. Son escasas antes de la pubertad y van aumentando con la edad, siendo en ancianos más numerosas y pudiendo formar nódulos pseudotumorales<sup>10</sup>, difíciles de diferenciar de adenomas de pequeño tamaño<sup>2,11</sup>.



El estroma de tejido fibroadiposo va aumentando con la edad y se distribuye de forma irregular aunque en mayor proporción en los extremos de las glándulas<sup>2</sup>.

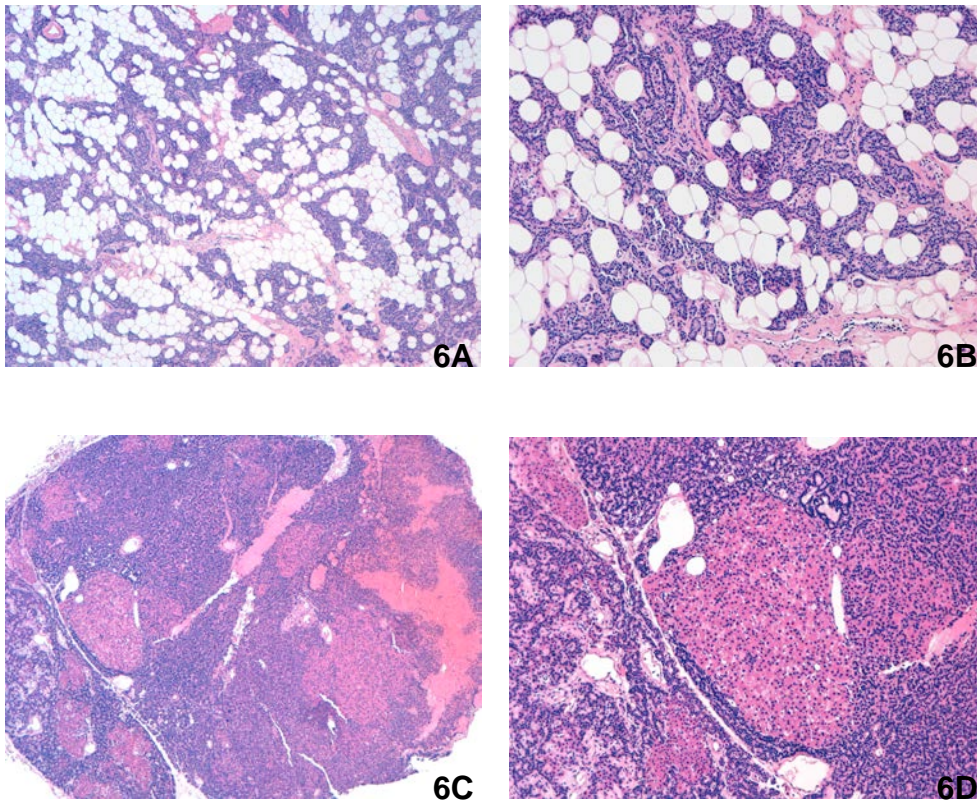


Figura 6. Visión microscópica. 6A. Glándulas normales con 4 aumentos. 6B. Glándulas normales con 10 aumentos. 6C. Glándulas adenomatosas con 4 aumentos. 6D. Glándulas adenomatosas con 20 aumentos.

## 1.4 Fisiología y metabolismo del calcio

El metabolismo del calcio y del fosfato está íntimamente relacionada con la regulación de la vitamina D, la PTH y la calcitonina<sup>12</sup>.

El control del metabolismo del calcio es esencial para el correcto funcionamiento celular, transmisión nerviosa, contracción de músculo esquelético y liso, estabilidad de membranas, estructuras óseas, coagulación y señales intracelulares entre otras funciones<sup>13</sup>. La cantidad media de calcio en un adulto es de 1 a 2 kilogramos, estando el 99% en el esqueleto en forma de sales de fosfato cálcico. El resto, sobre todo el que se encuentra en el líquido extracelular (LEC) se mantiene en unos rangos de valor constantes, entre 8.8 y 10.4 mg/dl (2.2-2.6 mmol/L)<sup>12,13</sup>. En ocasiones, el hueso funciona como sistema amortiguador de calcio, liberándolo o reteniéndolo en situaciones alteraciones plasmáticas, por exceso o por defecto.

Existen tres formas de distribuirse el calcio plasmático: iónico libre (50%), unido a albúmina y globulinas (41%), y formando complejos inorgánicos (9%), sobre todo con el fosfato<sup>6,14</sup>.

De forma muy relacionada al calcio, se encuentra el fosfato, que aunque su regulación no es tan estrecha también es importante a nivel celular, siendo componente de la membrana de fosfolípidos, participando

en la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) y del ácido ribonucleico (ARN) en el almacenamiento de energía<sup>15</sup>. Un adulto normal tiene aproximadamente 600mg de fósforo, el 85% del cual se encuentra en la estructura ósea. El fosfato plasmático se encuentra de dos formas iónicas:  $\text{HPO}_4^-$  y  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ . Sólo el 14% se encuentra unido a proteínas<sup>14</sup>. La concentración normal del fósforo en plasma es de 2.5 a 4.5 mg/dl, aunque pueden variar en función de la edad, como es en el caso de los niños y de las mujeres postmenopáusicas, donde se encuentra más elevado<sup>15</sup>.

Las ingestas diarias de calcio y de fósforo son de aproximadamente 1000 mg, variando según la edad. En el caso del calcio, es el 1,25-dihidroxicolecalciferol el que facilita la absorción en los tramos proximales del intestino delgado del 35% del total de calcio ingerido<sup>6,12</sup>, siendo el resto eliminado con las heces. Esta absorción está aumentada en los periodos de crecimiento, en el embarazo y la lactancia y está disminuida en la edad avanzada<sup>15</sup>. Además, una cantidad aproximada de 250mg de calcio se elimina en forma de secreciones intestinales. Por tanto, finalmente serán excretados en heces 900mg al día<sup>12</sup>. Normalmente, a nivel renal se reabsorbe casi la totalidad del calcio filtrado y menos del 10% se excreta por orina. En los túbulos proximales, las asas de Henle y la porción inicial de los túbulos distales y en los colectores, la reabsorción es selectiva y depende de las concentraciones en plasma. Los receptores del calcio también participan, pero se desconoce su función de forma completa<sup>15</sup>.

La absorción intestinal de fósforo es pasiva y se produce en yeyuno e ileon<sup>15</sup>. Excepto la parte que se excreta con el calcio por las heces, casi todo se absorbe en el intestino y pasa a la circulación<sup>12</sup>. No obstante, el 1,25 dihidroxicolecalciferol tiene un papel activo en la absorción intestinal de calcio y fósforo, de tal forma que su déficit provoca una hipofosfatemia inicialmente, y si la situación se mantiene o agrava, una hipocloremia<sup>14</sup>.

La excreción renal de fosfato se regula por un mecanismo de rebosamiento que consiste en que cuando bajan las concentraciones de fosfato en plasma, se reabsorbe todo el fosfato del filtrado glomerular (FG) y no se pierde por la orina. Por esto, va a ser el riñón el que regule la concentración de fosfato en plasma a través del aumento o de la disminución de su excreción modificando la velocidad de filtración glomerular<sup>12-14</sup>. En condiciones normales, sólo se excreta entre un 10-15% de la cantidad filtrada. Además, la reabsorción de fósforo a nivel del túbulo renal proximal está también condicionada por la reabsorción de sodio de forma directamente proporcional. No obstante, su regulación se realiza básicamente a nivel distal y es independiente del sodio<sup>12,15</sup>.

La PTH es secretada por las células principales de las glándulas paratiroides. Tiene como finalidad regular los niveles de calcio y los de fosfato plasmático ejerciendo sus efectos sobre el hueso, el intestino y el riñón<sup>15,17</sup>. Inicialmente, el precursor de la PTH o pre-pro-PTH está formado

por 115 aminoácidos (aa) y se encuentra en el citoplasma de la célula paratiroidea. Se introduce en el retículo endoplasmático y se eliminan 25aa, convirtiéndose en pro-PTH. Finalmente, es en el aparato de Golgi donde se segmenta la porción carboxiterminal (C-terminal) y se convierte en PTH intacta<sup>2</sup>, formada por una cadena simple de 84 aa con un peso molecular de 9600<sup>2,15</sup>.

Su concentración en plasma se mide clásicamente por radioinmunoanálisis (RIA), en la cual se reconoce su fragmento C-terminal o una porción medial de la molécula<sup>7-17</sup>. No obstante, existen otras técnicas de nueva generación basadas en el doble anticuerpo que reconocen las porciones C-terminal y aminoterminal (N-terminal), de esta forma al identificar la molécula entera, son más específicas<sup>15-17</sup>.

Los valores normales de PTH varían según laboratorios y se encuentran entre 15-72 pg/ml. El hígado en un 70% y el riñón en un 20% metabolizan la molécula, teniendo una vida media de aproximadamente 2-4 minutos<sup>16</sup>. Es precisamente en su vida media en lo que basa el tiempo de espera en la medida intraoperatoria de PTH durante la cirugía.

Su secreción se regula por los niveles de calcio plasmático a través de los receptores en las células principales. Al disminuir el calcio se estimula la PTH y se activa la reabsorción renal de calcio hasta cierto dintel de calcemia, empezando entonces a perderse calcio por la orina. La PTH

favorece la absorción intestinal de calcio; disminuye la reabsorción renal de fosfato y aumenta la actividad osteoclástica en el hueso, favoreciendo la salida de calcio del hueso<sup>7,15-17</sup>(Figura 7). La 25-hidroxicolecalciferol (vitamina D2) pasa a su forma activa, el 1,25-dihidroxicolecalciferol (vitamina D3) en el riñón.



Figura 7. Regulación del metabolismo del calcio.

La función más importante de la vitamina D3 es la absorción del calcio a nivel de la mucosa intestinal y por tanto, a nivel óseo estimula la calcificación de la matriz ósea<sup>12,14-15</sup>. Su déficit provoca el raquitismo y la osteomalacia en los niños y adultos respectivamente<sup>9-12</sup>.

La calcitonina es una hormona hipocalcemiante, muchos menos importante en los humanos que en los animales, que se comporta de forma antagónica a la PTH. Es secretada por las células parafoliculares o células C del tiroides en los casos de elevación del calcio plasmático<sup>14-15</sup>. Su acción se basa en inhibir la actividad de los osteoclastos en el hueso y aumentar la excreción de calcio y fosfatos por los riñones. Ambas acciones producen un descenso del calcio plasmático, aunque su papel no está claramente definido. A nivel práctico, se utiliza como marcador tumoral en los casos de carcinoma medular de tiroides (CMT)<sup>6-15</sup>.

## **1.5 Autotrasplante de paratiroides y criopreservación de tejido**

### **1.5.1 Historia del autotrasplante de paratiroides**

El primer trasplante de paratiroides se realizó en el 1892 por el grupo de Anton von Eiselsberg en Viena, ayudante de Billroth<sup>1-18</sup>. Colocaron las paratiroides en el peritoneo y en la pared posterior del músculo recto de gatos y mostraron que se había formado neovascularización en los injertos y que no aparecía la tetania, pero sí al retirarlos<sup>1-18</sup>. En el año 1909, Halsted y colaboradores en Baltimore publicaron el autotrasplante de paratiroides en perros, ubicando el tejido trasplantado debajo de la piel del abdomen y en el parénquima tiroideo, con un 61% de éxitos<sup>2-19</sup>.

El primer autotrasplante ortotópico se realizó en 1926 tras una tiroidectomía parcial, dejando la glándula paratiroides en el músculo esternocleidomastoideo por el equipo de Frank Lahey y aunque finalmente no funcionó, los años siguientes varios grupos lo intentaron y sí que se pudo demostrar que años después del autotrasplante, las glándulas eran funcionantes.

Pero no fue hasta 1975, cuando se publicaron los resultados del trasplante de glándulas paratiroides en antebrazo de humanos por Wells y colaboradores<sup>18-20</sup> realizado en pacientes con HPT secundario. Evidenciaron un aumento de PTH en el brazo del autotrasplante con respecto al contralateral<sup>18</sup>. Desde entonces, han existido varias técnicas del autotrasplante de paratiroides, tanto ortotópico como heterotópico en diferentes localizaciones.

### **1.5.2 Autotrasplante inmediato o diferido de glándulas paratiroides**

El autotrasplante inmediato se define como el implante de tejido autólogo paratiroideo fresco en el momento de la intervención por el riesgo elevado de desarrollar hipoparatiroidismo tras la cirugía<sup>21</sup>. Puede realizarse en el mismo campo de la intervención o en otro alejado.



El autotrasplante diferido también implanta tejido autólogo paratiroideo pero de forma tardía, tras una primera cirugía paratiroidea en la que se criopreservó el tejido glandular. Se realiza en los casos de hipoparatiroidismo permanente postquirúrgico y suele realizar en un campo distinto al cervical.

### **1.5.3 Técnica quirúrgica del autotrasplante de paratiroides**

La técnica del autotrasplante más extendida en la actualidad fue descrita por Wells en el 1979<sup>20</sup>. Tras el abordaje cervical con una incisión de Kocher, se identifican las cuatro paratiroides. Al realizar la disección de las glándulas, debe evitarse su manipulación excesiva para no devascularizarlas en exceso<sup>18</sup>. Puede comprobarse intraoperatoriamente con cortes por congelación que se trata de tejido paratiroideo en caso de dudas. La glándula paratiroides elegida para el autotrasplante debe ser la que macroscópicamente sea más normal, las más pequeñas son frecuentemente más óptimas y funcionales<sup>22</sup>. Se colocan en un recipiente con suero salino frío a 4°C hasta que se vayan a implantar<sup>20,23</sup>.

Cuando se finaliza la cirugía a nivel cervical, se procede al implante del tejido. Existen varias opciones en cuanto a la localización de los injertos, aunque la más utilizada es la que implanta el tejido a nivel

muscular antebraquial<sup>16</sup>. Los resultados entre estas diferentes localizaciones a largo plazo han sido similares<sup>22</sup>, aunque sin estudios comparativos entre ellos.

#### *1.5.3.1 Trasplante muscular antebraquial*

Una vez elegida la glándula a trasplantar, se segmenta en porciones de entre 1 y 3 mm<sup>18,24</sup>. Se realiza una incisión longitudinal de aproximadamente 2 cm en la superficie flexora del antebrazo no dominante o del contrario a la fístula arteriovenosa en los nefrópatas<sup>18,23</sup>. La disección traspasa la aponeurosis muscular y llega hasta el músculo braquioradial donde se realizan dos o tres “bolsillos” para colocar entre 15 y 25 fragmentos de paratiroides con un peso aproximado de 60 a 100 mg<sup>22,24</sup>.

Es muy importante realizar una buena hemostasia ya que los hematomas musculares podrían producir la necrosis de los fragmentos paratiroides. Cada “bolsillo” se cierra con puntos no absorbibles o ganchos metálicos<sup>18,22</sup> con dos objetivos: evitar la extrusión del injerto y dejarlos marcados en caso de ser necesario un nuevo abordaje por HPT recurrente<sup>18</sup>.

Una de sus ventajas más importantes es la facilidad de estudio del injerto con la medición de los niveles de PTH en cada brazo y poder conocer si los estados de HPT postoperatorios son dependientes del

injerto o de otra glándula a nivel cervical<sup>22</sup>. Además, en el manejo de las recurrencias del HPT dependiente del injerto, el abordaje del antebrazo es mucho más sencillo que el del cuello<sup>26</sup>.

#### *1.5.3.2. Trasplante subcutáneo preesternal, braquial o abdominal*

El implante paratiroideo se coloca a nivel del tejido celular subcutáneo en el tercio medio de región preesternal, en la región antebraquial o a nivel del tejido adiposo abdominal<sup>22,27-28</sup>. Los grupos que defienden la localización subcutánea observan más facilidades para su exéresis en los casos de recurrencia y menos secuelas que tras las resecciones musculares<sup>29</sup>.

#### *1.5.3.3 Trasplante ortotópico en el músculo esternocleidomastoideo*

La principal ventaja de este tipo de trasplante es que se realiza en el mismo sitio de la cirugía, cosa que posteriormente va a dificultar el estudio del injerto a nivel individual. Además, en los casos que deba realizarse una nueva intervención quirúrgica, el riesgo de lesión tanto del injerto como de otras estructuras cervicales es mayor<sup>22,23</sup>.

Se realiza en los casos de cirugía tiroidea (tiroidectomía subtotal, total con o sin vaciamiento cervical<sup>23</sup>) por patología maligna o benigna en los cuales la disección tiroidea haya comprometido la viabilidad del tejido paratiroideo en vistas de prevenir un hipoparatiroidismo permanente<sup>30</sup>.

#### **1.5.4. Técnica de la criopreservación del tejido**

La criopreservación de tejido paratiroideo fue utilizada por primera vez por Wells y colaboradores en 1974 y desde entonces, cada vez son más los centros que la practican<sup>20,21</sup>. El tejido paratiroideo elegido se coloca en una solución de dimetilsulfóxido al 10%, hasta introducirlo en un recipiente con nitrógeno líquido<sup>23</sup> para almacenarlo de forma indefinida a -196°C<sup>1,18,20</sup>. La congelación del tejido debe realizarse lo antes posible, para evitar toxicidad celular por las temperaturas demasiado elevadas<sup>18</sup>. En caso de necesitarse de forma diferida por insuficiencia paratiroidea, se descongela con agua a 37°C hasta que no queden restos de hielo y se baña para eliminar el dimetilsulfóxido<sup>18</sup>. Se implanta de la misma forma que en el autotrasplante inmediato.

Toda la técnica debe realizarse con la mínima manipulación y esterilidad estricta para evitar contaminaciones del tejido<sup>18,21</sup>.

Las tasas de supervivencia del injerto criopreservado que se realizaron en animales de experimentación en los años 90 mostraron buenos resultados, con éxito de hasta el 80% a los 9 meses en ratas<sup>20</sup>. Tras múltiples estudios, algunos autores han llegado a la conclusión que los resultados difieren mucho entre grupos, según la técnica y la enfermedad de base<sup>21</sup>. Guerrero y colaboradores en 2008 realizaron un estudio sobre el tiempo de criopreservación y la viabilidad del tejido.

Observaron que en el grupo en el que se criopreservaba durante menos de 24 meses, llegaba a un 71% de viabilidad, descendiendo al 1% en el grupo que sobrepasaba los 24 meses<sup>31</sup>. Al poco tiempo, Borot y su equipo en Francia publicó que los resultados eran buenos, siempre que se realiza el autotrasplante en los primeros 24 meses de la primera cirugía<sup>32</sup>. Por tanto, estos hallazgos sugieren que existe un tiempo límite para la criopreservación, que podría ser hasta los 2 años y que no se deberían almacenar indefinidamente los tejidos<sup>21,32</sup>.

McHenry y colaboradores en 1997 aportaron que los motivos por los cuales hay fallo del trasplante son el descenso de hasta un 70% del número total de células por miligramo de tejido paratiroideo, debido a la muerte celular por la congelación y la descongelación. Además, añadieron que el mismo proceso de criopreservación, alteraba la función celular<sup>33</sup>.

Está indicada siempre que se realiza paratiroidectomía total con autotrasplante (PT+AT) o en paratiroidectomía subtotal (PS) para reducir el hipoparatiroidismo permanente potencial.

### **1.5.5 Indicaciones y resultados del autotrasplante inmediato**

Las tasas de éxito del autotrasplante de paratiroides se encuentran entre el 75% y el 99% en los HPT de origen renal, descendiendo al 61% en

los HPT primarios<sup>20,21</sup>. La hipocalcemia postoperatoria inicial debe ser tratada con soportes de calcio y vitamina D<sup>20</sup>. En los casos donde no haya hipocalcemia inicial, debe sospecharse la existencia de una glándula supernumeraria que haya pasado desapercibida durante la cirugía<sup>18</sup>.

El tiempo que tarda el injerto en ser funcionante varía entre 2-3 semanas hasta 6-12 meses según series<sup>20</sup>. Además, los criterios de normalidad funcional del injerto también son variables según los grupos con distintos valores de PTH y diferenciaciones si se trata de pacientes dializados.

La incidencia de hipoparatiroidismo permanente en los centros que de forma rutinaria realizan autotrasplante está entre el 0 y el 9,5% en los HPT secundario y entre el 0 y el 9,7% en los terciarios<sup>18,34</sup>.

#### *1.5.5.1 HPT persistente y recurrente*

En los pacientes donde se haya realizado la PT+AT, el concepto de HPT persistente se aplica a aquellos casos donde la cirugía paratiroidea inicial haya sido incompleta, es decir, no se han resecado las cuatro glándulas, no se ha realizado timectomía o existen glándulas supernumerarias ectópicas en otra localización<sup>26,35</sup>. Los pacientes no presentan mejoría de su sintomatología tras la cirugía y las alteraciones analíticas con elevación del calcio y la PTH vuelven a ser similares a las

del preoperatorio antes de los 6 meses siguientes a la cirugía. Se diagnostican en los primeros 6 meses tras la intervención y no llegan a tener valores correctos de PTH durante ese periodo en ningún momento.

El HPT recurrente aparece tras una cirugía inicial correcta que llega a tener un resultado adecuado, pero con el tiempo aparece hipertrofia de una glándula supernumeraria no identificada en la primera cirugía a nivel cervical o mediastínico o hipertrofia del injerto localizado en el antebrazo<sup>26,36</sup> pasados los 6 meses de la intervención quirúrgica.

En 1991, Casanova y colaboradores publicaron un método para diagnosticar si la recurrencia procedía del injerto en el brazo en los casos que se realizara la PT+AT. La prueba consistía en realizar una isquemia total del brazo que tenía el injerto tras la administración de lidocaína intravenosa y de dos torniquetes neumáticos, realizándose un implantectomía transitoria<sup>37</sup>. En los casos de hipertrofia del implante, los niveles séricos de PTH descendían de forma importante a partir de los primeros 5 minutos; los casos de origen cervical o mediastínico, no había cambios significativos en la PTH intacta. Posteriormente, se han descrito modificaciones del test original de Casanova para hacerlo más sencillo y rápido, realizándose sólo isquemia parcial sin anestesia local, con compresión superior a la presión sistólica del brazo del implante<sup>36</sup>.

Según las series, las tasas de HPT recurrente dependientes del injerto varían entre 0 y 14,3% en el HPT secundario y entre 0 y 3,2% en el terciario, siendo en todos los casos muy accesible el abordaje del tejido trasplantado en el antebrazo<sup>18,31,38</sup>, con tasas de éxito entre el 70 y 100% de los casos<sup>26</sup>.

En líneas generales, se ha aceptado que en el tejido a trasplantar debería evitarse la hiperplasia nodular por tener mayor riesgo proliferación y acabar produciendo una recurrencia dependiendo del injerto<sup>37</sup>. No obstante, en algunas series se han descrito recurrencias muy altas en tejido con hiperplasia difusa. Por ello, simplemente la discriminación entre hiperplasia difusa y nodular no es suficiente para elegir el tejido a implantar<sup>38</sup>.

Una de las causas raras de HPT recurrente o persiste es la paratiromatosis<sup>39,40</sup>. Fue descrita por primera vez en 1975 por Palmer y colaboradores que observaron una hipercalcemia recurrente tras la primera cirugía. Al explorarlo una segunda vez, observaron múltiples nódulos muy pequeños de apariencia benigna en el lecho quirúrgico<sup>41,42</sup>. Después de estos hallazgos, varios cirujanos empezaron a describir esta misma situación en casos aislados de HPT recurrente, sobre todo en los nefrópatas en los que se había realizado paratiroidectomía<sup>39,41</sup>.



La paratiromatosis se puede definir como el hallazgo de una siembra "miliar" de tejido paratiroideo adherido al músculo o al lecho quirúrgico, de coloración amarillenta y de consistencia blanda, pero sin llegar a infiltrar planos profundos<sup>39,40,42</sup>. Aparece tras cirugía paratiroidea en casos de HPT por síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN 1) y en el HPT secundario<sup>39,40</sup>. Es más frecuente en mujeres y suele aparecer hipercalcemia o calcemia normal si el paciente es insuficiente renal<sup>40</sup>, pero siempre con elevación de PTH.

Se han descrito casos sin cirugía paratiroidea previa, en los cuales se ha postulado que la causa podría ser la hiperplasia de restos de tejido paratiroideo durante el desarrollo embriológico, lo que se conoce como paratiromatosis tipo I<sup>40,41</sup>. El resto de casos, los más frecuentes, se trata de paratiromatosis tipo II en la cual existe una disrupción del tejido con rotura capsular por la manipulación durante la paratiroidectomía, produciéndose un vertido o siembra de tejido que se queda en el lecho quirúrgico<sup>40-43</sup>. Cuando ese tejido sea estimulado y crezca, aparecerá de nuevo el HPT<sup>41-43</sup>.

A nivel anatomopatológico, se evidencian múltiples nidos de tejido paratiroideo benigno formado por células principales y oxífilas, sin estroma adiposo. Es importante realizar el diagnóstico diferencial con el carcinoma paratiroideo, donde sí que se observan múltiples mitosis, pleomorfismos,

calcificaciones focales, áreas de necrosis coagulativa o zonas con invasión vascular<sup>16,40,42-44</sup>.

Debe tratarse de forma agresiva con resecciones en bloque de la fascia, músculo y tejido circundante, incluyendo siempre todas las zonas nodulares sugestivas de pequeños implantes palpables<sup>39,40</sup>. En los casos a nivel cervical, se recomienda realizar hemitiroidectomía del lado afecto<sup>40</sup>. Las lesiones suelen ser muy numerosas, de pequeño tamaño y suelen estar fuertemente adheridas a tejidos circundantes y a la cicatriz, siendo dificultosa su resección<sup>40,41,44</sup>. La implantectomía parcial o total está asociada con múltiples reintervenciones en escasos periodos de tiempo comparado con la resección en bloque<sup>39</sup>. El tratamiento médico no suele obtener buenos resultados en la paratiromatosis, aunque hay casos con buena respuesta a cinacalcet<sup>37,43</sup>.

Para minimizar el riesgo de paratiromatosis, debe evitarse romper o lesionar la cápsula glandular. Este riesgo se ve aumentado en los casos de paratiroidectomías subtotales, donde la glándula hiperplásica se rompe y las células paratiroides hiperplásicas podrían implantarse en el lecho quirúrgico<sup>42</sup>. Algunos grupos han sugerido sellar la superficie de la glándula con adhesivos ricos en fibrina<sup>45</sup>, aunque todavía no existe suficiente experiencia como para realizarlo de forma sistemática.

## 1.6 HPT primario (HPTP)

El HPTP es causado por un exceso de PTH circulante debido al aumento en la producción hormonal en una o varias glándulas paratiroides, provocando finalmente hipercalcemia<sup>13,23,46</sup>. Su incidencia es de 20-30 casos por 100.000 habitantes/año<sup>1,16</sup> y en el 95% de los casos aparece de forma esporádica<sup>46</sup>. En estos casos, la etiología es desconocida y sólo existen algunos casos con antecedentes de radioterapia en el cuello<sup>22</sup>.

La causa del HPTP es un adenoma único en un 80% de los casos<sup>5,16,22</sup>, menos del 5% son adenomas dobles, menos del 1% carcinoma paratiroideo y en el 15% restante las 4 glándulas son patológicas<sup>16</sup>. Es en estos casos de más de dos glándulas patológicas donde más de la mitad de los casos son hereditarios<sup>23</sup>. Es conveniente utilizar el término de enfermedad multiglandular en lugar de hiperplasia, ya que la proliferación es monoclonal<sup>2,5,23</sup>, como los adenomas.

Las entidades que se engloban dentro de los HPTP hereditarios son<sup>1,23</sup>:

- HPTP familiar aislado.
- HPTP asociado a tumor mandibular (HPTP - TM).
- HPTP como parte del síndrome MEN 1.
- HPTP como parte del síndrome MEN 2A.

- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

Su manejo es diferente y es importante tener el diagnóstico correcto para planear la estrategia quirúrgica.

### **1.6.1 HPTP aislado familiar**

Es una enfermedad autosómica dominante en la cual la única manifestación que aparece es el HPTP con afectación multiglandular<sup>23,47</sup>. Se diagnostica cuando aparece este HPTP en un pariente de primer grado dentro de una familia donde ya se ha diagnosticado un HPTP, sin otras endocrinopatías<sup>22</sup>.

Su presentación clínica y genética es muy heterogénea. Se ha relacionado con mutaciones en el gen MEN1, el gen receptor del sensor de calcio (CASR) y el gen HRPT2 todas ellas responsables también de los otros HPTP hereditarios<sup>46,47</sup>. Por ello, se ha llegado a pensar que el HPTP aislado familiar es una variante fenotípica del resto de HPTP hereditarios<sup>23</sup>, que aparece a edades más tempranas. Por lo tanto, el diagnóstico de HPTP aislado familiar se realiza por exclusión<sup>48</sup>.

Las mutaciones en el gen MEN1 y CASR aparecen en pacientes más jóvenes, con enfermedad multiglandular e hipercalcemia leve, mientras que las mutaciones en el gen HRPT2, la clínica del HPTP es

severa, similar a la que aparece en el carcinoma paratiroideo y en el HPTP-TM. En otras muchas ocasiones, no aparecen alteraciones genéticas concretas<sup>49,50,51</sup>.

El manejo del HPTP aislado familiar no está bien definido y se está empezando a realizar diagnóstico genético para determinar el tipo de cirugía. En los casos de mutaciones del gen MEN1, algunos autores prefieren realizar PS con remanente de 20-30mg de tejido paratiroideo<sup>46,49</sup> y criopreservación de tejido<sup>52</sup>. Otros grupos se decantan por la PT+AT<sup>49</sup>.

Las tasas de recurrencia y persistencia son más elevadas en los casos donde la cirugía es menos agresiva<sup>46,47,49</sup>. En las mutaciones de HRPT2, hay también controversias, ya que algunos autores afirman que esta mutación debería ser considerada por si sola como marcadora de potencial malignidad y la cirugía debería ser más agresiva<sup>52</sup>. Además de la PT, debe asociarse una hemitiroidectomía del lado sospechoso<sup>49,52</sup>. No obstante, existe poca literatura con series cortas de pacientes para definir de forma clara el tratamiento según cada mutación.

### **1.6.2 HPTP - TM**

Es una enfermedad autosómica dominante donde coexiste tumor paratiroideo y fibroma osificante de mandíbula o de maxilar, aunque pueden aparecer en otras partes del esqueleto<sup>53</sup>. Se relaciona en más de

la mitad de los casos con la mutación del gen HRPT2, gen supresor situado en 1q que codifica la parafibromina<sup>23,52</sup>, con función no totalmente conocida pero que tiene un papel importante en la transcripción génica<sup>54,55</sup>.

Aparece carcinoma de paratiroides en un 15% de los pacientes que presentan la mutación<sup>23,54</sup>. Además, presentan riesgo elevado de tumor de Wilms, enfermedad poliquística renal, hipernefomas, hamartomas de distintas localizaciones, seminoma, adenocarcinoma pancreático y tumores tiroideos tipo Hürthle<sup>23,51,53,55</sup>.

El tratamiento quirúrgico es controvertido dado el riesgo de desarrollar carcinoma paratiroideo, pero en general se realiza PS con seguimiento postoperatorio estrecho más que realizar la PT de entrada<sup>54</sup>.

### **1.6.3 HPTP como parte del síndrome MEN 1**

El síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN1) o síndrome de Werner es una rara enfermedad autosómica dominante que representa sólo el 2-4% de todos los hiperparatiroidismos primarios<sup>56</sup>. Su prevalencia se estima en aproximadamente 2-10 casos por 100.000 habitantes en la población general<sup>57</sup>.

El gen MEN-1 se localiza en el brazo largo del cromosoma 11 en la posición 13 (11q13) y codifica la proteína menina. Este gen supresor de tumores está implicado en la transcripción y en la estabilidad génica, y sus mutaciones en la línea germinal son altamente penetrantes. Aproximadamente, el 99% de los enfermos desarrollarían alguna neoplasia endocrina<sup>58</sup>. Se caracteriza porque hasta en un 78-94% de los casos desarrollaran un HPT, siendo la manifestación más prevalente y la primera en aparecer<sup>59,60</sup>. Además, pueden aparecer otros tumores como tumores neuroendocrinos duodenopancreáticos, adenomas pituitarios, adenomas suprarrenales, tumores neuroendocrinos del estómago, bronquio y timo<sup>59</sup>. Los tumores que van a marcar el pronóstico y la supervivencia son los tumores duodenopancreáticos, insulinomas, gastrinomas, glucagonomas, vipomas y somatostatatomas<sup>59</sup>.

El screening genético es necesario para el diagnóstico temprano que se relacionará con menor morbilidad y con mejores resultados a largo plazo<sup>61,62</sup>. Se puede realizar el diagnóstico clínico si el paciente presenta dos de los tres tumores más relacionados con el síndrome MEN 1 (HPT, tumores neuroendocrinos duodenopancreáticos y tumores pituitarios). Actualmente puede establecerse el diagnóstico definitivo con la secuencia de ADN del gen MEN1. Los pacientes con el síndrome MEN1 y portadores de la mutación deben realizarse revisiones periódicas para detectar de forma temprana nuevas tumoraciones y reducir morbimortalidad<sup>59,62</sup>.

El HPT es la expresión clínica más frecuente del síndrome MEN1 y suele aparecer entre la tercera y quinta década de la vida<sup>46</sup>. Se caracteriza por la hiperplasia difusa de paratiroides con aumento glandular asimétrico y no necesariamente sincrónico<sup>46,56,63</sup>. No obstante, los tumores solitarios, sobre todo los adenomas, pueden ser diagnosticados siendo muy raros los carcinomas paratiroides<sup>57</sup>. Además, existe una tasa muy elevada de glándulas supernumerarias, superando el 20% de los pacientes<sup>46</sup>.

### *1.6.3.1 Tratamiento quirúrgico del síndrome MEN1*

El abordaje quirúrgico del síndrome MEN1 es complejo debido a la variabilidad en la extensión de la afectación glandular y por tanto, de la extensión de la cirugía<sup>63</sup>. Las dos opciones que se contemplan son la PS, dejando un fragmento de la paratiroides más normal<sup>59</sup> y la PT+AT<sup>63,64</sup>. Un tipo de cirugía menos agresiva está sujeta a elevadas tasas de recurrencia y persistencia de la enfermedad<sup>57,59,63</sup>. La mayoría de las recurrencias aparecen dentro de los primeros 2-3 años<sup>63</sup> y en muchos casos son por no reconocer el síndrome MEN1 de entrada. También pueden ir ligadas a la escasa experiencia del equipo quirúrgico, a la no realización de examen intraoperatorio de las glándulas resecaadas para confirmarlas, la ausencia de cuantificación de PTH intacta tras la resección en el mismo acto operatorio y de la variabilidad del diagnóstico genético y clínico<sup>57,64,65</sup>.



Debe destacarse en ambos procedimientos, la necesidad de realizar tiemectomía cervical y de eliminar el tejido graso periglandular en todos los casos de MEN1 para eliminar las posibles glándulas supernumerarias, reducir al máximo las posibilidades de recurrencia y eliminar el riesgo teórico de carcinoide tímico en este síndrome<sup>57,63</sup>.

Todos los pacientes requieren temporalmente aportes de calcio para mantener la calcemia<sup>64</sup>. Este periodo siempre es más largo en las paratiroidectomías totales y puede llegar a ser de hasta 4-6 semanas<sup>66</sup>.

Los grupos que defienden la realización de PS justifican las bajas tasas de hipocalcemias e hipoparatiroidismos permanentes que suelen tener los pacientes. En 2006, Lee y colaboradores analizó 11 casos de 6 familias diagnosticadas de síndrome MEN1 con PS y paratiroidectomías selectivas, observando tan solo una recurrencia y un hipoparatiroidismo permanente<sup>56</sup>. Dos décadas antes, Rizzoli observó en sus 61 pacientes, una recurrencia del 21% a los 5 años y del 41% a los 10 años<sup>67</sup> y Kraimps en 1992 recogió 42 pacientes entre síndrome MEN1 y MEN2A con recurrencias del 35% y persistencias del 14% a los 8 años, sin haber usado la anatomía patológica intraoperatoria<sup>68</sup>. La mayoría de los grupos que la realizan apuntan que según va aumentando el tiempo de seguimiento, aumentan las tasas de recurrencia. Otros factores relacionados podrían ser la técnica incorrecta, edad de intervención,

cantidad de glándula remanente y realizar o no timectomía<sup>69</sup>. La glándula remanente debe estar bien vascularizada y marcarse con una sutura no absorbible o clip para facilitar una futura exploración<sup>70</sup>.

Wells, pionero en el autotrasplante de glándulas paratiroides en humanos, describió a 36 pacientes con HPT familiar y no familiar, con una tasa de hipoparatiroidismo permanente del 5,6%, persistencia del 3% y recurrencia del 30% dependientes del injerto, sobre todo en los casos familiares<sup>66</sup>. Concluyó que la PT+AT era la opción quirúrgica óptima para los casos de hiperparatiroidismos familiares y en pacientes que se someten a reexploraciones por persistencia o recurrencia de la enfermedad<sup>66</sup>. La cantidad de tejido trasplantado también se ha discutido y algunos grupos prefieren trasplantar menos fragmentos (entre 10-20) por las elevadas tasas de recurrencia del MEN1<sup>70</sup>. No obstante, las mayores críticas de este tipo de procedimiento son las tasas de hipoparatiroidismo permanente, que ha descendido en algunos grupos tras la criopreservación sistemática y el trasplante diferido<sup>70,71</sup>. Hellman en 1998 describió un grupo de 15 pacientes con un 47% de hipoparatiroidismos, un 20% de recurrencias pero sin persistencias<sup>72</sup>.

Además, en las recurrencias procedentes del injerto, no siempre es sencilla la exéresis en antebrazo y no se sabe cual es la cantidad de tejido

a eliminar, corriendo el riesgo de mantenerse la recurrencia o de aparecer hipoparatiroidismo<sup>70</sup>.

Tanto la PS como la PT+AT deben excluir las glándulas supernumerarias y tejido ectópico, incluyendo la resección del tejido graso del compartimento central cervical y timectomía en todos los MEN 1. Ambos procedimientos tienen el riesgo de hipoparatiroidismo permanente por necrosis isquémica y debería contemplarse siempre que se puede la criopreservación de tejido y el trasplante diferido<sup>70</sup>.

#### **1.6.4 HPTP como parte del síndrome MEN 2A**

El síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN2) o síndrome de Sipple es un síndrome autosómico dominante provocado por la mutación en el protooncogen RET localizado en el brazo largo del Cromosoma 10 y que codifica el receptor de una tirosinquinasa<sup>65</sup>.

Tiene una penetrancia de más del 95% para el CMT<sup>65,73</sup>. Existen tres formas de síndrome MEN2 asociadas a diferentes mutaciones del mismo gen:

- Síndrome MEN 2A: CMT asociado a feocromocitoma unilateral o bilateral, HPTP o ambos.

- Síndrome MEN 2B: CMT con o sin feocromocitoma unilateral o bilateral, neuromas mucocutáneos y hábito marfanoide.
- CMT familiar: aislado o asociado a otras endocrinopatías con baja incidencia<sup>74</sup>. Aparece en al menos 10 miembros sin aparecer feocromocitoma o HPTP, con varios portadores mayores de 50 años<sup>75</sup>.

El síndrome MEN 2A es la forma más frecuente, representando el 55% del total<sup>74</sup>, con el CMT en casi el 100% de los pacientes, feocromocitoma en el 40-50% e HPTP en el 10-30% de los casos<sup>65,74,76</sup>. La primera manifestación es el CMT que se diagnostica entre los 5 y los 25 años<sup>74</sup>, siendo la causa más común de muerte en estos pacientes<sup>76</sup>. A diferencia de los casos esporádicos, el CMT del MEN 2A es multifocal y bilateral y gracias al diagnóstico genético, se están realizando tiroidectomías profilácticas antes de los 5 años de edad<sup>75</sup>.

El HPTP del MEN2A normalmente se diagnostica en la tercera década de la vida<sup>68</sup>. La predisposición a padecerlo es más elevada en las familias con la mutación del codón 634 en el exón 11 del Cromosoma 10 del mismo gen RET<sup>68,73,74</sup>. Suele ser leve, poco agresivo y asintomático y se diagnostica con determinaciones anuales de PTH y calcio<sup>46</sup>. En algunas ocasiones se observan glándulas patológicas con niveles de PTH normales<sup>65</sup>.

#### *1.6.4.1 Tratamiento quirúrgico del síndrome MEN 2A*

Mientras que no hay duda de que la tiroidectomía total con o sin vaciamiento ganglionar central y funcional bilateral es el tratamiento necesario para el CMT<sup>75</sup>, el manejo quirúrgico del HPT siempre ha sido controvertido por varios motivos<sup>76</sup>:

- Series cortas de pacientes con HPTP asociado al síndrome MEN2A con periodos breves de seguimiento, por lo que es más complejo extraer conclusiones claras.
- La enfermedad paratiroidea no es siempre uniforme ni sincrónica y tiene distintas formas de comportarse, pudiendo haber en un momento concreto tan solo una glándula enferma (27-48%), un adenoma doble (8%) o ser multiglandular (48%)<sup>65,76</sup>.
- La tasa de glándulas de localización ectópica llega a ser del 43% y de glándulas supernumerarias hasta el 8,6%<sup>65,77</sup>.
- La predisposición a tener HPTP no es constante en todas las familias y va ligada en muchos casos a la mutación en concreto del codón 634<sup>73</sup>.

La línea general para el manejo quirúrgico del HPTP en el MEN 2A es que en los casos donde se esté realizando la tiroidectomía total y se evidencie una glándula enferma, se debe extirpar y dejar el resto intactas. Si se encuentran todas las glándulas enfermas, la PS o PT+AT son las opciones a elegir, dependiendo del equipo quirúrgico<sup>74,77</sup>. No obstante, la mayoría de grupos optan por cirugías más conservadoras de las paratiroides en los síndromes MEN2A<sup>73</sup> por las razones antes mencionadas y por evitar el hipoparatiroidismo<sup>77</sup>. En los casos de tiroidectomías profilácticas durante la infancia, no es habitual encontrar enfermedad paratiroidea en ese momento ni en los siguientes 10 años de seguimiento, por lo que la preservación es apropiada<sup>73,77</sup>.

Uno de los estudios sobre el HPTP en el MEN2A con más volumen fue el desarrollado en nueve centros europeos entre el 1972 y 1993 que incluía 67 pacientes<sup>46,76</sup>. En el 75% de los casos, se diagnosticó el CMT y el HPTP a la vez, mientras que sólo en el 4% apareció primero el HPTP. Todos los HPTP estaban diagnosticados a nivel bioquímico e histológico, aunque el 84% eran asintomáticos. Se realizó exéresis de una glándula en el 42% de los pacientes, 31% PS y 16% PT+AT. Globalmente, la tasa de curación fue del 94%, de los cuales un 13% acabó con hipoparatiroidismo permanente. En un 3% hubo persistencia de la enfermedad y el otro 3% desconocían los resultados. La recurrencia a los 8 años de seguimiento fue del 12%, aunque en el 50% de ellos se había realizado PS o PT+AT<sup>46,76,77</sup>.

Por todo esto, se concluyó que puede ser curativa la resección simple de las glándulas enfermas en la mayoría de los casos de MEN2A<sup>78</sup>.

El grupo de Gertner y colaboradores defienden que si está diagnosticado a nivel bioquímico de HPTP debe realizarse una exploración bilateral cervical y PT+AT si existe hiperplasia asimétrica de las paratiroides. En caso negativo, las glándulas deben marcarse con un clip por el riesgo elevado de persistencia y recurrencia del HPTP<sup>79</sup>.

Kraimps y su grupo realizaron un estudio retrospectivo en Francia en 1996 que incluía a 56 pacientes y concluyeron que la resección limitada a las glándulas macroscópicamente enfermas era suficiente y que cirugías más amplias como la PS o PT+AT tenían elevadas tasas de hipoparatiroidismo<sup>76,80</sup>.

## **1.7 HPT secundario**

El HPT secundario está causado por el fallo en los mecanismos de regulación de la homeostasis del calcio<sup>13</sup>. Aparece sobre todo en la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) aunque se puede ver en la osteomalacia, el raquitismo, la malabsorción con bajos niveles de calcitriol o en la ingesta crónica de sales de litio<sup>16,35,81</sup>.

La fisiopatología del HPT secundario en la IRC es compleja, pero se basa en varias situaciones. Existe una retención de fósforo por parte del riñón enfermo<sup>22</sup>. Hay un descenso del calcitriol en sangre por la disminución de secreción renal de calcitriol y el descenso de la hidroxilación de la Vitamina D, con descenso en la absorción cálcica y consecuente hipocalcemia<sup>22</sup>. Además, está vinculado el gen Klotho que potencia la actividad del Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 (FGF 23), producido principalmente por el hueso y liberado al plasma, cuya acción principal a nivel renal es inhibir la reabsorción de fósforo y la expresión de la alfa-1-hidroxilasa, inhibiendo así la síntesis de vitamina D. Todo ello conlleva una hiperfosfatemia y una hipocalcemia que estimula la secreción compensatoria de PTH y la hiperplasia de las células principales paratiroides<sup>13,16</sup>.

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal, al corregir parcialmente la uremia, han aumentado la supervivencia de los pacientes con IRC por lo que el HPT secundario es más frecuente<sup>82,83</sup>. En ocasiones, los efectos clínicos del HPT pueden llegar a ser más severos de por sí que la propia IRC<sup>83</sup>. Además, la duración de la IRC y la diálisis contribuyen a la severidad del HPT<sup>84</sup>.



La sintomatología leve del HPT secundario suele controlarse con tratamiento médico, pero los casos persistentes a largo plazo se benefician de la intervención quirúrgica<sup>39,85,86</sup>.

Las manifestaciones clínicas del HPT secundario varían en frecuencia y severidad, siendo la enfermedad ósea la más prevalente<sup>81</sup>. La forma histológica clásica de la osteodistrofia renal es la osteítis fibrosa quística. Se presenta en más del 90% de los pacientes con grados variables de afectación, donde aparece un aumento de remodelado óseo y fibrosis medular<sup>87</sup>. Progresivamente se va reduciendo la masa ósea, aparece osteopenia y aumentan las fracturas patológicas. Los casos de osteomalacia actualmente son muy raros.

### **1.7.1 Tratamiento médico del HPT secundario**

El tratamiento médico y dietético puede controlar el HPT secundario en algunos pacientes<sup>86,87</sup>. Se basa en la administración de metabolitos activos de la Vitamina D, entre los que se encuentran ergocalciferol, calcitriol, doxercalciferol y paricalcitol; siendo el calcitriol el más usado en nuestro medio. Se ha demostrado su eficacia, tanto en la forma oral como intravenosa, en inhibir la síntesis y secreción de PTH, en prevenir la hiperplasia paratiroidea y la progresión de la enfermedad ósea<sup>87,13</sup>. No obstante, los análogos de la vitamina D presentan algunos riesgos como son la elevación de calcio y fosfatos a través del aumento de su absorción

intestinal; que el exceso de supresión de PTH provoque una disminución del recambio óseo con hueso adinámico y mayor probabilidad de calcificaciones extraóseas; y finalmente, el desarrollo de resistencias hasta en un 30% de los pacientes<sup>87,88</sup>.

Además de los análogos de la vitamina D, los calcimiméticos son fármacos nuevos que aumentan la sensibilidad de los receptores de los canales de calcio en las paratiroides. El cinacalcet está disponible de forma oral y se usa en pacientes con IRC terminal. Ha demostrado que descende los niveles de PTH sin elevar significativamente el calcio, los fosfatos o el producto Ca x P, hasta más del 30% de su valor de base, pudiendo mantenerse más de 3 años<sup>13,87</sup> y con una buena relación de coste-efectividad medida en varios países y en sistemas de salud diferentes<sup>89</sup>. Se podría decir que tiene un beneficio potencial ya que se siguen realizando estudios que intentan demostrar su eficacia en cuanto a la osteodistrofia renal, las fracturas patológicas y el descenso de mortalidad de causa cardiovascular, aunque deben seguir realizándose sobre todo con comparaciones con los análogos de la vitamina D y a largo plazo<sup>13,87,90</sup>.

La hiperfosfatemia también se ve implicada en los estadios finales de IRC y provoca de forma independiente aumento de la mortalidad<sup>91</sup>. Está implicada en el desarrollo de enfermedades y calcificaciones

cardiovasculares por lo que también se administran quelantes de fósforo<sup>91,92</sup>, que contienen o no calcio. Existen varios quelantes que no contiene calcio disponibles en España, como son el sevelámero o clorhidrato de sevelámero (Renagel®), el carbonato de sevelámero (Renvela©) y el carbonato de lantano (Fosrenol©). En todos los casos se trata de una base intercambiadora de iones de fósforo, por cloruro o carbonato, por lo que se reduce la absorción de fosfatos en el intestino y se favorece su excreción fecal<sup>93</sup>. No provoca cambios en el recambio óseo ni en la mineralización en comparación con los calcimiméticos, pero sí que aumenta la arquitectura trabecular ósea, respecto a los que no lo toman<sup>91-93</sup>.

### **1.7.2 Tratamiento quirúrgico del HPT secundario**

Las probabilidades de que finalmente un paciente con HPT secundario requiera cirugía son bajas, aproximadamente entre el 5-10% ya que la mayoría de controlan con tratamiento médico<sup>94</sup>. Las indicaciones para realizar tratamiento quirúrgico son:

- Clínica: calcifilaxis, empeoramiento de los síntomas esqueléticos, prúrito, calcificaciones extraesqueléticas, miopatía sintomática no filiada, aterosclerosis acelerada y las enfermedades cardiovasculares<sup>35,86</sup>.
- Aumento continuo de PTH, calcio y fosfatos a pesar del tratamiento médico.

En general se recomienda realizar la paratiroidectomía en los HPT secundarios en fases precoces de la IRC antes de que se indique el trasplante renal, ya que las cifras elevadas de PTH en el post-trasplante inmediato aumentan la posibilidad de que aparezca necrosis tubular aguda<sup>95</sup>.

El tratamiento quirúrgico correcto provoca la disminución importante de la PTH, que alivia la sintomatología y reduce la mortalidad<sup>39</sup>. La decisión suele depender del equipo quirúrgico, estado clínico del paciente, si es candidato a trasplante renal, edad, expectativa de vida, costes y posibilidades de preservación<sup>39,86</sup>. La técnica a realizar depende de los grupos de trabajo, siendo en su mayoría de ocasiones la PS o la PT+AT, para prevenir el hipoparatiroidismo. Las tasas de curación con la PT+AT son variables pero se encuentran entre el 75% y el 99% según series, sin largos seguimientos<sup>20,21</sup> y el hipoparatiroidismo permanente postoperatorio entre el 0 y el 9,5%<sup>18,34</sup>

## **1.8 HPT terciario**

El HPT terciario se define como la persistencia de la PTH elevada tras un año del trasplante renal funcionando en pacientes que sufrían HPT secundario<sup>96-98</sup>. Las cifras altas persistentemente de PTH, asociadas con

frecuencia a hipercalcemia, no se explican por los aportes de calcio o vitamina D administrados al paciente. Habitualmente no mejoran con tratamiento médico y acaban necesitando intervención quirúrgica. Ocurre entre el 5-30% de los receptores según series<sup>16,95,98-100</sup>. Antiguamente se creía que tras el trasplante renal, la hiperplasia paratiroidea podía regresar hasta convertirse en tejido normal<sup>101</sup>, pero se ha demostrado que no siempre ocurre. En 1963 se describió por primera vez el término de HPT terciario por parte del grupo del Hospital General de Massachusetts y un año después, el Dr. Mc Phaul y colaboradores publicaron el manejo de la enfermedad realizando una PS<sup>101</sup>.

La alteración que la produce es la proliferación autónoma de las cuatro glándulas paratiroideas con hipersecreción de PTH<sup>98</sup>. Es decir, a pesar de la corrección de la IRC y por tanto, del estímulo primario de la secreción de PTH, la hiperplasia paratiroidea persiste y es autónoma<sup>16</sup>. No obstante, en la literatura se aporta que entre un 2-32% de los casos tienen enfermedad limitada a una o dos glándulas, cosa que afectaría al manejo y a la técnica quirúrgica a emplear<sup>98,102</sup>.

La causa de esta alteración es desconocida pero puede estar relacionada con la duración de la enfermedad renal, del tiempo de diálisis antes del trasplante y la severidad del HPT previo<sup>101,103</sup>. Un dato que sí es conocido es que el HPT persistente en los pacientes con IRC en diálisis

conlleva a desarrollar la hiperplasia difusa de las glándulas paratiroides y ésta progresa a hiperplasia nodular, que representa finalmente la transformación monoclonal de las células paratiroides y el desarrollo del HPT terciario<sup>84</sup>.

Clínicamente puede ser asintomático y solo detectarse anomalías analíticas. No obstante, lo más frecuente son las poliartralgias, el prurito, la HTA, la pancreatitis, el insomnio, las calcificaciones de tejidos vasculares o blandos, miopatía con debilidad muscular y la hipercalciuria que puede provocar necrosis tubular aguda, aumentar el riesgo de nefrolitiasis y pérdida del injerto<sup>103-105</sup>.

### **1.8.1 Tratamiento médico del HPT terciario**

El tratamiento es complejo y tiene dos objetivos principales: mantener la función del injerto y conseguir la regulación de la homeostasis del calcio y la PTH a largo plazo<sup>100</sup>.

En principio, el tratamiento médico con suplementos de Vitamina D puede manejar temporalmente el HPT, pero no siempre es efectivo<sup>16</sup>, ya que los pacientes acaban siendo refractarios a ello<sup>105</sup>. Los suplementos de fosfatos para el manejo de la hipofosfatemia deben usarse con moderación ya que puede acabar provocando nefrocalcinosis e hiperfosfatemia. Tampoco se administran suplementos de calcio porque los pacientes

suelen ser normo o hipercalcémicos<sup>105</sup>. El cinacalcet puede ser efectivo y bien tolerado, y se han descrito series con calcemias normalizadas mantenidas durante 10 semanas<sup>103</sup>, pero un porcentaje alto de pacientes siguen presentando síntomas de hipercalcemia<sup>104</sup>.

La duración de la diálisis, la causa del fallo renal y el tratamiento inmunosupresor no se ha demostrado que influyan en que un paciente requiera paratiroidectomía. Los valores de PTH, creatinina, fósforo y fosfatasas alcalinas (FA) tampoco se han relacionado directamente. Únicamente los niveles de calcio postrasplante ha demostrado que influyan en la necesidad de paratiroidectomía<sup>98</sup>.

### **1.8.2 Tratamiento quirúrgico del HPT terciario**

Aunque en principio se pensaba que la paratiroidectomía no afectaba a la función del injerto, hay estudios que demuestran lo contrario<sup>103</sup>. En el postoperatorio de algunos pacientes se observa un aumento de creatinina, pero no se sabe exactamente cual es el mecanismo que lo provoca. Este fenómeno podría estar relacionado con los cambios de FG debido a las alteraciones en la hemodinámica renal por el cese de la acción de la PTH. Al haber una disminución tan importante de la PTH tras la paratiroidectomía, hay una caída significativa del aclaramiento de Creatinina. No obstante, los niveles de creatinina suelen volver a valores normales con el tiempo<sup>103,106,107</sup>.

El tratamiento quirúrgico en el HPT terciario está indicado en las siguientes situaciones<sup>35,95,105,108</sup>:

- Hipercalcemia severa (calcio >11,5-12 mg/dL)
- Hipercalcemia persistente (calcio > 10,2 mg/dL entre los 3 meses y el año tras la cirugía)
- Osteopenia severa con baja densidad ósea.
- HPT sintomático: fatiga, prurito, artralgias, fracturas patológicas, pancreatitis, calcifilaxis o calcificaciones vasculares, ulcus péptico, cambios en el estado mental (letargia, irritabilidad extrema) y nefrolitiasis.

Algunos grupos consideran que los valores de PTH >450-500 pg/ml, las glándulas paratiroides >1cm por ecografía, hipofosfatemia o una gammagrafía MIBI positiva también deberían indicar la paratiroidectomía<sup>95</sup>.

Las dos técnicas quirúrgicas más frecuentes son la PS y la PT+AT siendo los resultados postoperatorios similares<sup>96,101,105</sup>. La mayoría de los grupos añaden la timectomía transcervical para reducir las posibilidades de recurrencia por una quinta glándula intratímica<sup>94,105</sup>. Otros grupos sólo la realizan si no se encuentra alguna de las paratiroides inferiores<sup>96,105</sup>. Los abordajes selectivos de una o dos glándulas son controvertidos y las tasas de recurrencia y persistencia de la enfermedad aumentan hasta cinco veces más<sup>105,109</sup>. Los porcentajes de recurrencia en la PS son del 20%<sup>94</sup> y del 0 al 8% en la PT+AT, teniendo los valores más altos en los casos de



hiperplasia nodular e índice de proliferación elevado<sup>105</sup>. La tasa de hipoparatiroidismo permanente en la PT+AT es entre el 0 y el 9,7%<sup>18,34</sup>. Por todo ello, tampoco existe consenso entre cual de las dos técnicas es mejor y sigue siendo la experiencia del equipo quirúrgico la que determina cual se realiza en cada caso.

### **1.9 Utilidad de la PTH intraoperatoria (PTHio)**

La paratiroidectomía selectiva en los casos de HPTP se ha beneficiado de la posibilidad de conocer de forma rápida los valores de PTHio circulante y hoy en día se realiza de forma rutinaria<sup>110</sup>, evitando así las exploraciones bilaterales innecesarias. Dado que se trata de una enfermedad uniglandular en un 80-85% de los casos por adenoma único, su extirpación queda confirmada con el descenso de la PTH<sup>111</sup>, con una sensibilidad del 98% y especificidad del 91%. No obstante, no hay consenso sobre los criterios exactos de curación con los porcentajes de descenso y el tiempo mínimo de espera, las técnicas de ensayo para su determinación ni sobre si pueden beneficiarse otros tipos de HPT que no sean el primario<sup>110</sup>.

Los criterios más utilizados de curación con la PTHio son los criterios de Miami y se cumplen cuando hay un descenso de más del 50%

de la PTH con respecto a las tomas previas a los 10 minutos de la extirpación<sup>111,112</sup> con técnicas de RIA clásicas.

Se han publicado resultados confusos sobre el uso de la PTHio en los HPT secundarios y terciarios. En los casos de pacientes nefrópatas, al haber un retraso en el aclaramiento renal de la PTH, su monitorización es compleja y puede ser errónea al ser cuantificada por técnicas clásicas de RIA<sup>112</sup>. Se puede producir una sobreestimación de la PTH por reactividad cruzada con algunos grupos de aminoácidos (aa) de la PTH, los cuales se acumulan en la IR y se cuantifican como tal<sup>112</sup>. Para minimizar este efecto han aparecido nuevas técnicas de laboratorio con tiempos estimados de 20-40 minutos que detectan la molécula entera, sin reactividad cruzada con grupos de aa<sup>112,113</sup>.

Lo que sí que parece más claro es que los casos de HPT secundario tiene otros criterios de curación que difieren del resto<sup>113,114</sup>. Es cuestionable que los niveles de la PTH deban volver a la normalidad tras la cirugía ya que niveles bajos de la PTH se han asociado a enfermedad ósea adinámica y que los niveles ligeramente elevados son necesarios para mantener el remodelado óseo en este tipo de pacientes<sup>113,115</sup>.

Las recomendaciones varían según los grupos y van desde un descenso de más del 70% a los 10 minutos de la resección, sin importar el tipo de ensayo para su detección de la PTH intacta o entera<sup>113</sup> o de

descenso del >85% a los 40 minutos <sup>114</sup>. No obstante, todos los expertos coinciden en que deben realizarse estudios prospectivos de coste efectividad para validar todos los criterios <sup>112-114</sup>.

En el HPT terciario, dada la falta de consenso en la monitorización de la PTHio en el HPT secundario y su papel dudoso como marcador de éxito de la paratiroidectomía, hay algunos grupos que han dejado de realizarla <sup>97,105</sup>. Siguiendo los criterios de Miami, se ha descrito una sensibilidad del 94% para la PTHio. El grupo de Pitt y colaboradores describe en su casuística de 72 enfermos que el 76% de sus pacientes mantiene criterios de curación siguiendo estos criterios y que si se amplía el tiempo de espera a 25 minutos, el porcentaje subiría al 96%, aumentando la sensibilidad al 99%. Es por esto que actualmente se cree que se podría modificar el punto de corte del % de descenso de la PTH o bien aumentar el tiempo de extracción para conseguir una sensibilidad mayor<sup>97</sup>. Otros grupos como el de Weber y Milas aconsejan que el punto de corte de la PTHio sea por debajo de 200pg/mL para conseguir altas tasas de curación<sup>116,117</sup>.

También se ha descrito que el uso de la PTHio ha modificado el manejo quirúrgico en un 16% de los casos de HPT terciario tras 10 minutos de resección<sup>99</sup> y hasta en un 25% a los 25 minutos<sup>97</sup>. Además, como se ha descrito que hasta en un 32% se trata de adenomas simples o dobles,

también podrían beneficiarse de una paratiroidectomía selectiva guiada por la PTHio como en los HPT primarios<sup>92,97,102</sup>.

## **2. OBJETIVOS**



## **2.1 Hipótesis**

El autotrasplante heterotópico de paratiroides con criopreservación de tejido tras la paratiroidectomía es un tratamiento efectivo para la sustitución de la función paratiroidea en los casos de HPT multiglandular.

## **2.2 Objetivos**

- Analizar nuestra serie de pacientes intervenidos desde 1995 hasta 2012 con una paratiroidectomía total con autotrasplante de paratiroides y criopreservación de tejido en las patologías con afectación multiglandular: HPTP familiar, síndrome de MEN1, síndrome de MEN2A, HPT secundario y HPT terciario.
  
- Valorar la corrección y la estabilidad de los parámetros metabólicos tras la intervención quirúrgica ( PTH, calcio corregido, fósforo y Fosfatasas Alcalinas (FA) ) en estos grupos de pacientes.

- Conocer la funcionalidad del autoinjerto de paratiroides en antebrazo a largo plazo, en los diferentes tipos de HPT con afectación multiglandular estudiados.
  
- Evaluar la tasa de hipoparatiroidismo permanente tras la cirugía y la utilidad de la implantación de las muestras criopreservadas de tejido paratiroideo.
  
- Estimar los valores de la PTHio en todos los tipos de HPT señalados y conocer su utilidad al analizar las persistencias de la enfermedad tras los primeros 6 meses de la intervención y las recurrencias a largo plazo por glándulas ectópicas o afectación del injerto.



### **3. MATERIAL Y MÉTODO**



### **3.1. Tipo de estudio**

Se trata de un estudio observacional retrospectivo que incluye un total de 129 pacientes con HPT multiglandular realizado en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe de València, con un seguimiento prospectivo comprendido entre 1 de enero de 1995 al 31 de diciembre de 2012.

Estrictamente, se trata de una serie ambispectiva dividida en 5 grupos según su patología donde la mayoría de los datos se han recogido de forma retrospectiva, pero con el seguimiento a largo plazo se obtiene la información de forma prospectiva.

### **3.2. Población y tamaño muestral**

Los 129 pacientes fueron remitidos a la Unidad de Cirugía Endocrinometabólica desde los servicios de Nefrología y Endocrinología del Hospital Universitari i Politècnic la Fe o desde otros centros directamente por presentar indicación quirúrgica de su enfermedad de base. No se ha estimado el tamaño muestral ya que se trata de una serie de casos de distinta enfermedades de base.

Las patologías estudiadas que han sido subsidiarias de PT+AT y criopreservación de tejido y el número de pacientes de cada grupo son:

HPTP familiar no MEN	7
HPTP MEN I	14
MEN IIA	3
HPT Secundario	81
HPT terciario	24
	129 pacientes

Tabla 1. Número de pacientes en cada patología.

### 3.3 Criterios de inclusión

De los pacientes con HPT tratados en nuestra Unidad incluimos en el estudio:

- A. Los pacientes con HPT multiglandular con indicación quirúrgica de un PT+AT y criopreservación de tejido como primera opción tras indicarse el tratamiento quirúrgico.
- B. Los pacientes con HPT en los que inicialmente se realizó una PS o selectiva pero que tras confirmarse persistencia o recurrencia del HPT, se realizó la PT+AT como tratamiento definitivo.

### **3.4 Criterios de exclusión**

Se excluyen de estudio:

- A. Los pacientes con el diagnóstico de HPT multiglandular en los que se haya realizado PS definitiva. En nuestro centro, desde que se inició el estudio, han sido menos de 20 pacientes con HPT multiglandular en los que se ha realizado este procedimiento, por lo que no procedía realizar comparaciones entre estos pacientes y los que se realiza la PT.
- B. Los pacientes con el diagnóstico de HPT por adenoma único en los que se realiza paratiroidectomía selectiva.
- C. Los pacientes con diagnóstico de HPT multiglandular en los que se haya realizado PT sin autotrasplante ni criopreservación de tejido.

## **3.5 Criterios diagnósticos e indicaciones quirúrgicas**

### **3.5.1 HPTP familiar no MEN**

En estos casos, lo complicado es llegar a su diagnóstico. Se define como el HPT diagnosticado en un pariente de primer grado dentro de una familia donde ya se ha diagnosticado un HPTP, sin otras endocrinopatías relacionadas, es decir, sin ser un síndrome de MEN. En el momento del diagnóstico, se indica la intervención quirúrgica.

### **3.5.2 MEN 1**

Se debe realizar una buena historia familiar para detectar todos los casos de HPT familiar posible. En todos los pacientes, se ha estudiado y si procede, tratado antes de la paratiroidectomía, la afectación pancreática o suprarrenal. Es muy importante insistir en la historia familiar y en clínica asociada al resto de endocrinopatías. Sólo se podrá realizar el diagnóstico clínico si el paciente presenta al menos dos de las tres glándulas endocrinas relacionadas con el síndrome MEN 1. En todos los pacientes de la familia, se realiza el estudio genético para detectar la mutación del gen de la Menina en Cromosoma11q13.

En los casos de segundas generaciones, se individualizan los pacientes para elegir el momento de la intervención, ya que suele diagnosticarse de forma precoz y en fases asintomáticas.

El momento de la intervención quirúrgica no está claramente definido. Las ventajas de una cirugía precoz son que se minimizan los efectos del HPT y de una paratiroidectomía tardía que suele ser más simple y con menos recidivas, por el tamaño y fácil localización de las glándulas . En general, nosotros hemos intervenido a los pacientes en el momento en que se ha diagnosticado el HPT, que suele ser la primera manifestación de síndrome.

### **3.5.3 MEN 2a**

Estos pacientes ya suelen estar diagnosticados y seguidos de forma estrecha por el riesgo de CMT desde edades muy tempranas. En los casos que se vaya a realizar la tiroidectomía profiláctica, no se recomienda de forma sistemática realizar la paratiroidectomía y sólo hacerlo cuando se encuentren glándulas patológicas de forma evidente. En el resto de casos, cuando ya exista confirmación de elevación de calcio y PTH o clínica de HPT, es el momento de indicar la intervención.

Nuestros tres enfermos sometidos a PT+AT se encontraban asintomáticos, pero fue la necesidad de realizar el vaciamiento ganglionar el que obligó a realizar esta técnica.

### **3.5.4 HPT secundario**

Se indica el tratamiento quirúrgico cuando el tratamiento médico no consigue controlar el HPT secundario. En los últimos años está habiendo un claro descenso del número de enfermos que se someten a esta intervención tras la aparición de los calcimiméticos. A nivel clínico, se indica la cirugía si aparece una o más de las siguientes manifestaciones:

- A. En los casos de empeoramiento de la sintomatología esquelética y pérdida de masa ósea en progresión.
- B. Prurito
- C. Calcificaciones extraesqueléticas.
- D. Niveles de PTH mayores de 500 pg/ml con clínica positiva.
- E. Hipercalcemias mayores de 10 mg/dl,
- F. Ausencia de enfermedad ósea adinámica (reducción del remodelado óseo sin aumento en la formación de osteoide, con



niveles bajos de PTH por la excesiva supresión del calcio y el calcitriol).

G. Hiperfosfatemia mayor de 6 mg/dL.

### **3.5.5 HPT terciario**

Los pacientes con HPT terciario se intervienen cuando aparece:

- A. Riego de producción de nefrolitiasis por hipercalcemia.
- B. Episodio de pancreatitis aguda.
- C. Cambios en el estado mental.
- D. Calcifilaxis o calcificaciones vasculares.
- E. Enfermedad ósea progresiva.

La hipercalcemia aislada y la PTH elevada ligeramente no son una indicación quirúrgica, a no ser que empiece a haber deterioro de la función del injerto. En esos casos, se indica la paratiroidectomía.

La hipercalcemia severa con calcio >11,5 mg/dL en el postoperatorio inmediato o persistente con calcio > 10,2 mg/dL entre los 3 meses y el año tras la cirugía también son indicaciones de

paratiroidectomía. Los valores de PTH >300-400 pg/ml ya deben hacer sospechar un HPT terciario.

### **3.6. Descripción de la técnica quirúrgica**

En todos nuestros pacientes se realiza PT+AT en antebrazo y criopreservación de tejido. Además, todos ellos han sido informados del procedimiento y de la autorización a realizar la intervención, la criopreservación del tejido y su posterior almacenamiento en un banco de tejidos (Hoja de Consentimiento informado).

Se requiere de anestesia general con intubación orotraqueal. No se utilizan de forma rutinaria ningún tipo de fármacos, pero debe tenerse en cuenta algunas consideraciones si son HPT secundarios o terciarios a nivel de dosis de fármacos, nefrotoxicidad y manejo de fluidos.

El paciente se coloca en decúbito supino con una almohada dura a nivel de los hombros de forma transversal y con un rodete blando debajo de la cabeza para conseguir una buena extensión cervical (Figura 8). El brazo donde se vaya a realizar el autotrasplante debe colocarse separado del cuerpo, completamente perpendicular sobre un apoyabrazos. La zona cervical anterior debe estar preparada, completamente rasurada si precisa. En los casos que se sospeche una glándula mediastínica ectópica, debe prepararse también la región torácica anterior.

El cirujano se coloca en el lado por el que va a empezar la paratiroidectomía, inicialmente a la derecha del paciente. El primer ayudante se coloca enfrente y el segundo junto a la cabeza del enfermo.



Figura 8. Cuello en hiperextensión.

Se realiza una incisión de Kocher cervical anterior o cervicotomía anterior transversa, a unos dos-tres centímetros del hueco esternal con una ligera concavidad craneal y de forma simétrica, para un buen resultado estético. Se va profundizando hasta llegar a la fascia cervical superficial y el músculo platisma que se secciona, dejando por debajo un plano fibroareolar avascular. Se disecciona el plano y se realizan dos colgajos cutáneos; el colgajo superior hasta llegar a borde superior del cartílago tiroides y el inferior hasta el hueco supraesternal. Se fijan ambos colgajos a los paños quirúrgicos con seda para una mejor exposición del campo operatorio (Figura 9). En este punto, hay que tener especial cuidados con las venas yugulares anteriores, que pueden ser un punto de sangrado.

Una vez bien expuesto el campo, se realiza una incisión en la línea media de los músculos pretiroideos hasta llegar al istmo de la glándula tiroides y exponer ambas celdas tiroideas. Los bordes mediales de los músculos esternohioides y de los esternotiroideos

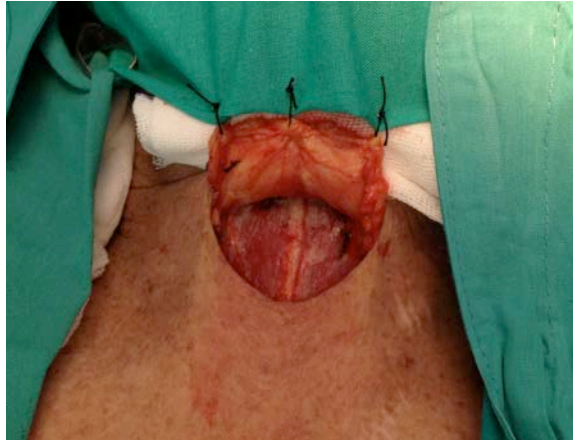


Figura 9. Diseción y fijación del colgajo cutáneo superior.

se disecan de las adherencias laxas que suelen haber a la glándula y se retraen. No se suelen seccionar los vientres musculares de forma rutinaria. Seguidamente se va separando el plano muscular del tiroides, hasta llegar al borde más lateral glandular e identificar y ligar la vena

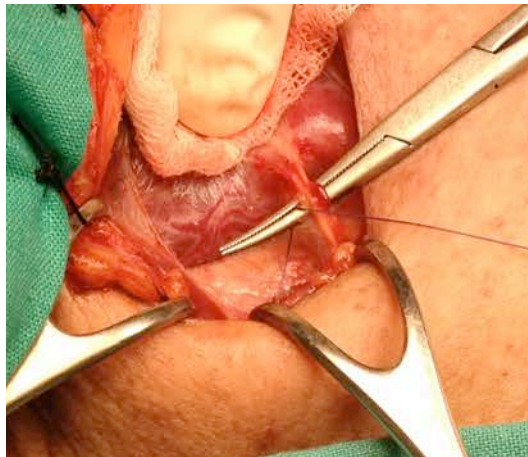


Figura 10. Ligadura de vena tiroidea media.

tiroidea media para luxar el tiroides y exponer bien la localización más frecuente de las paratiroides (Figura 10). Las paratiroides inferiores suelen encontrarse cerca de la unión del nervio laríngeo recurrente con la arteria tiroidea inferior. Hay que intentar tener un buen plano tiroideo posterior para localizar el nervio laríngeo recurrente y evitar su lesión.

Antes de extirpar alguna de las paratiroides, se procede a la extracción de una muestra sanguínea de PTH de cada vena yugular y se remite a laboratorio (Figura 11).

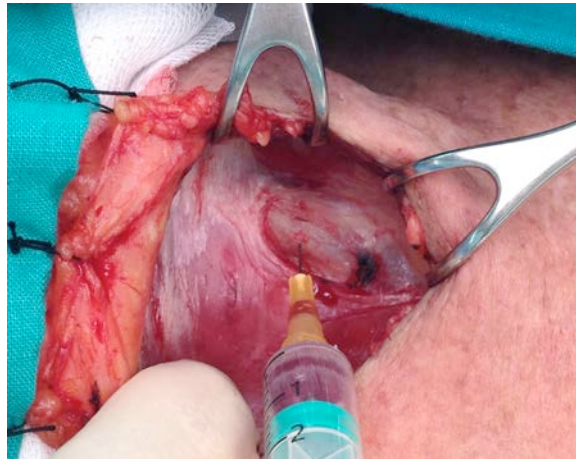


Figura 11. Extracción de sangre de la vena yugular para la determinación intraoperatoria de la PTH.

En el caso de que no se visualicen alguna de las 4 paratiroides en sus posiciones habituales, hay que buscarlas en primer lugar a nivel tímico, para o retroesofágico, a nivel intratiroideo, en la celda carotidea y en el mediastino supero-anterior (Figura 12).

En caso de dudas de si se trata o no tejido paratiroideo, se puede remitir para examen anatomopatológico y confirmación intraoperatoria. Se extraen las 2 glándulas de ese lado y se procede a la misma disección del lado contralateral. Normalmente, las glándulas se encuentran aumentadas de tamaño y deben extirparse íntegramente, sin romper la cápsula, para evitar la paratiromatosis.

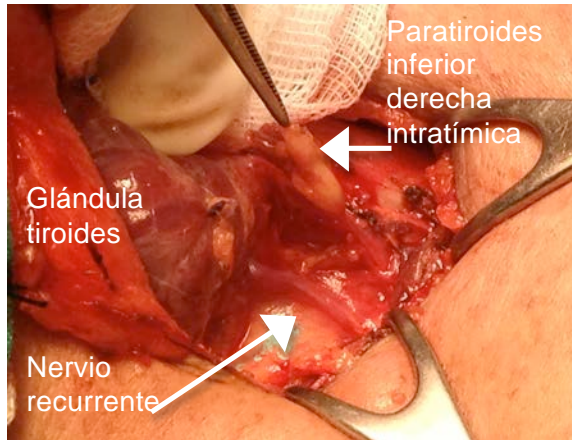


Figura 12. Paratiroides inferior derecha intratímica.

La glándula paratiroides elegida para el autotrasplante es la que por aspecto y tamaño sea más normal. Se deja en una batea con suero fisiológico frío a la temperatura de 4°C.

De forma rutinaria, se realiza resección de las prolongaciones cervicales del timo con disección roma por las posibilidades de hallar una glándula supernumeraria intratímica.

Se procede a una nueva extracción de PTH de forma bilateral tras pasar aproximadamente unos 15 minutos tras la exéresis de la última glándula paratiroides. Debe confirmarse el descenso de la PTH superior al 80% de sus valores intraoperatorios previos. Hay que revisar la hemostasia del campo quirúrgico y habitualmente, no se deja ningún drenaje.

Posteriormente, se cierra la línea media aproximando la musculatura pretiroidea en dos planos y el platisma con sutura absorbible de 3/0. La piel con sutura intradérmica absorbible de 5/0 (Figura 13).

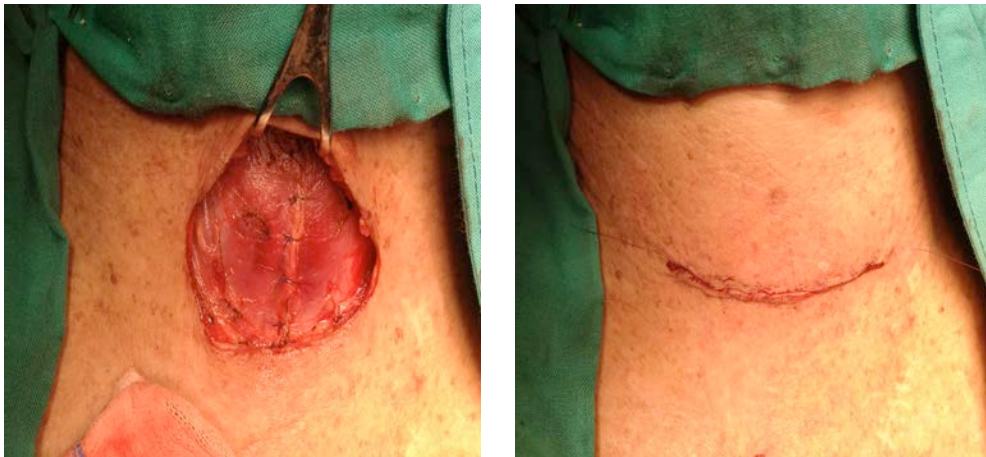


Figura 13. Cierre de la línea media cervical, el platisma y la piel.

Después se procede al autotrasplante de la glándula en antebrazo. Hay que fragmentar con bisturí frío la glándula a trasplantar en fragmentos

de entre 1 y 3mm. Previamente se debe disecar bien la glándula y retirar el tejido graso que haya alrededor (Figura 14).



Figura 14. Disección de la glándula elegida para el trasplante y fragmentación en porciones de 1-3mm.

Se realiza una incisión en el antebrazo de unos 2-3cm. Se prefiere del brazo no dominante, pero en los casos de HPT secundario hay que elegir el contrario a la fístula arteriovenosa. Cuando se abre la aponeurosis muscular, se crean 3 o 4 pequeños huecos entre las fibras musculares del braquioradial o flexor y se dejan los fragmentos milimétricos de la glándula, entre unos 20-30, con un peso aproximado de 40-50mg.



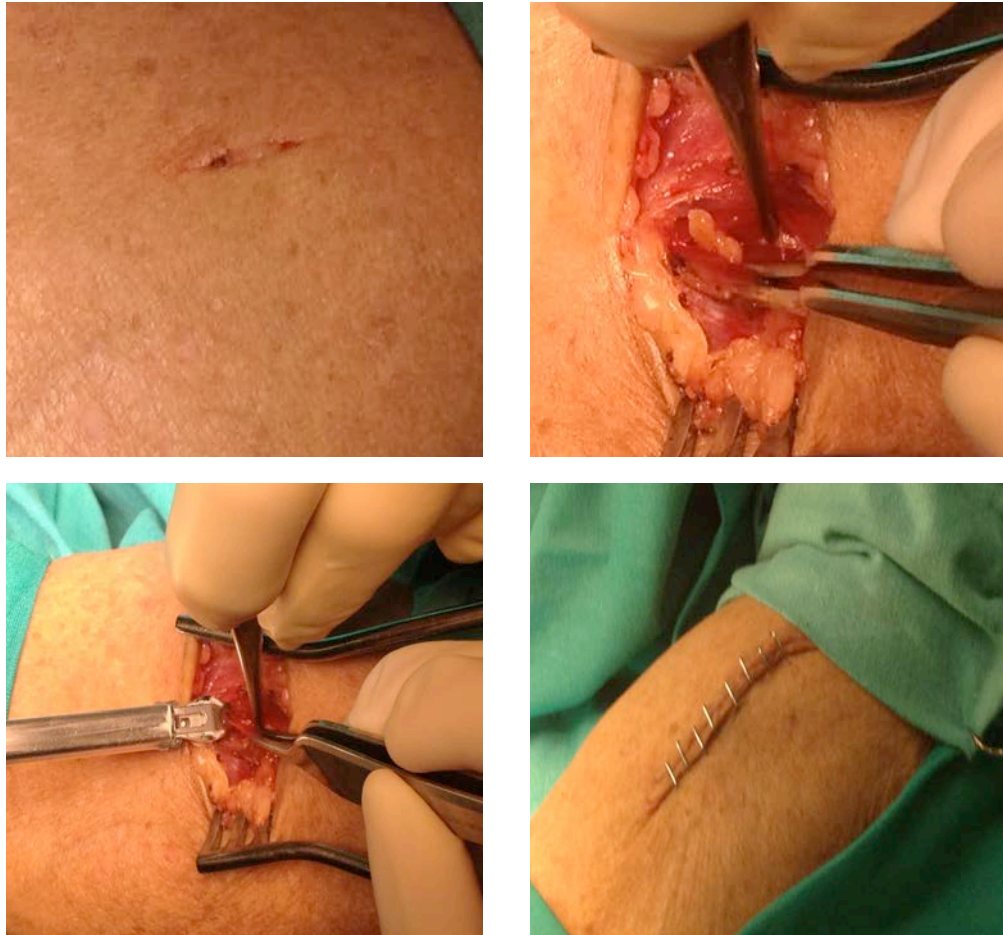


Figura 15. Confección de los bolsillos musculares donde se introducen los fragmentos de tejido paratiroideo.

Como referencia para posibles reintervenciones, se marca con una sutura no absorbible, normalmente con seda de 4/0 y con clip metálico. Se

cierra la piel con grapas (Figura 15).

La glándula elegida para criopreservar debe fragmentarse en porciones de 1 a 3mm<sup>3</sup> aproximadamente en frasco estéril y embebido en solución salina fisiológica, entre 2 y 6°C (Figura 16). Además, se debe realizar una extracción de sangre del donante:

- Dos tubos sin anticoagulante para efectuar pruebas de serología y almacenar en la seroteca.
- Un tubo con EDTA para pruebas analíticas complementarias, debidamente etiquetado.

Todos los recipientes se identifican de modo inequívoco. Se adjunta además el impreso para la Donación y una breve historia del diagnóstico para el control evolutivo del paciente (figura 17).



Figura 16. Frasco estéril donde se deposita el tejido para su transporte.

**Autotrasplante**

*Pegue aquí la etiqueta adhesiva con los  
datos del Donante*

Firma del Cirujano

Apellidos y Nombre:  
NºH#: Grupo ABO y Rh:  
Fecha de Nacimiento:  
Nacionalidad:

Tejido Extraído:  
Hospital:  
Servicio:  
Cirujano:  
Fecha de extracción: Hora:  
Diagnóstico:

Analítica Previa		Hepatitis B	Hepatitis C	Sida	Sifilis	Chagas	Citomegalovirus
Sí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Virus de Epstein-Barr Toxoplasma Transaminasas	

**AUTORIZACION PARA LA MANIPULACION Y LA DONACION**

Autorizo:

- La manipulación del tejido para su criopreservación.
- La realización de los controles analíticos reglamentariamente establecidos y la inclusión de mis datos en un fichero automatizado de acuerdo a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.
- La donación del tejido al Banco, siempre que no pueda ser utilizado para el fin que indicé su obtención (el autotrasplante), cuyo destino será la eliminación o bien la utilización en programas de validación de procedimientos, con el objetivo de optimizar dichos procedimientos. En el caso particular del tejido ovárico, se fija 47 años como edad límite para contemplar el autotrasplante.

Firma del Donante

CODIGO DE DONANTE (A cumplimentar en el  
banco de tejidos)

Figura 17. Impreso para la manipulación y donación de tejidos en el Banco de Tejidos y Células de Valencia.

### **3.7 Procedimiento de almacenamiento por criopreservación**

Los fragmentos destinados a criopreservación, junto con las muestras de sangre y la documentación, se remiten al Banco de Tejidos y Células del Centro de Transfusión de Valencia. Una vez llega allí, se revisa el contenido para confirmar su idoneidad, se procede a la codificación y etiquetado, se acondiciona el tejido para adaptarlo a las condiciones de almacenamiento y, finalmente, se conserva en nitrógeno líquido. Durante esta fase, el tejido se manipula en un entorno controlado, dentro de una cabina de flujo laminar (clase A), en el interior de una sala limpia (clase D) (Figura 18). El procesamiento se inicia lo antes posible y se desarrolla en frío (4-8°C), por tratarse de un tejido muy lábil.

Paralelamente, se toman muestras para control microbiológico (bacterias aerobias, anaerobias y hongos) tanto de la solución de transporte, en la que el tejido llega embebido al banco, como de la solución crioprotectora. En caso de resultado fuera positivo, se remite un informe al cirujano responsable del paciente.



Figura 18. Sala limpia donde se encuentra la cabina de flujo laminar que se utiliza para la manipulación de las paratiroides.

Con el fin de minimizar el riesgo de lesión celular durante la congelación, se utiliza como crioprotector dimetilsulfóxido al 10%, en medio nutriente. La adición se realiza de modo secuencial, en concentraciones crecientes (incubando de 5 a 10 minutos entre un paso y el siguiente) hasta alcanzar el 10% final. Cada uno de los criotubos que va a contener fragmentos (de 3 a 5 por recipiente) de tejido durante el almacenamiento, se identifica inequívocamente con el nombre del paciente, el número de historia y la fecha de congelación.

El descenso térmico se verifica en un entorno validado para garantizar una tasa de enfriamiento entre 1 y 2°C/min, hasta -80°C. Después de 24-48h en estas condiciones, se pasan los criotubos a la fase vapor de nitrógeno ( $\approx$ -140°C), donde permanecerán en cuarentena hasta que se completen los resultados de las muestras de control de calidad. El almacenamiento definitivo se verifica en nitrógeno líquido (-196°C) (Figura 19).



Figura 19. Sala de tanques de nitrógeno líquido donde se guardan los criotubos de tejido paratiroideo.

En el caso de que fuese necesaria la descongelación, ésta se verifica por inmersión de los criotubos en un baño a 42°C con agitación continua (Figura 20). Una vez descongelados, se procede a la elución del crioprotector. Ésta se verifica de modo secuencial, utilizando solución de lavado (medio nutriente con albúmina humana). Finalmente, el tejido se remite al centro sanitario embebido en solución de lavado, garantizándose una temperatura estable hasta su implante.



Figura 20. Baño termostático a 42°C donde se colocarían los criotubos en caso que fuese necesario su descongelación.

### **3.8 Recogida de datos**

Los datos han sido recogidos a través de las historias clínicas informatizadas y las historias en papel de cada paciente, así como informes de los Centros de Diálisis en los nefrópatas. De los pacientes que pertenecían a otros centros y no han sido seguidos por nosotros, nos han facilitado los datos sus respectivos especialistas que controlan su enfermedad en su centro.

### **3.9 Variables del estudio**

El conjunto de variables a registrar las clasificamos en dos categorías: cuantitativas y cualitativas de dos o más categorías.

En primer lugar se recogen las variables que caracterizan la población del estudio y definimos como es el grupo de pacientes que vamos a tratar, así como la enfermedad que motiva la asistencia. Estos datos facilitan la validez externa del estudio, es decir, su extrapolación a otros ámbitos. Dentro de este grupo de variables se recogen todos los datos de filiación de los pacientes, sus antecedentes personales y su sintomatología actual:

- Número de Historia Clínica



- Fecha de nacimiento: cálculo de la edad de forma exacta, no truncada, siendo la diferencia entre la fecha de intervención quirúrgica y la fecha de nacimiento.
- Sexo ( 0: hombre; 1 mujer)
- Etiología del HPT:
  - HPT primario:
    - HPT Familiar no MEN.
    - Síndrome MEN I: asociado a tumor de pituitaria y/o a tumor de páncreas.
    - Síndrome MENIIA: asociado a carcinoma medular de tiroides y/o feocromocitoma.
  - HPT secundario:
    - Tipo de terapia de reemplazo renal (0:prediálisis; 1:hemodiálisis; 2:diálisis peritoneal)
    - Tiempo de terapia de reemplazo renal (meses)
    - Etiología:
      - Nefropatía vascular
        - Diabetes Mellitus
        - HTA
      - Glomerulonefritis crónica
      - Nefropatía hereditaria

- Poliquistosis
    - Síndrome de Alport
  - Nefropatía intersticial
    - Reflujo vesicoureteral
    - Pielonefritis Crónica
  - Miscelánea
    - Autoinmunes (Lupus Eritematoso Sistémico)
    - Amiloidosis
    - Agenesia renal
    - Desconocida
- HPT terciario:
  - Fecha del trasplante renal.
- Tratamiento preoperatorio farmacológico:
  - Calcio carbonato (Mastical ® 1250mg o Caosina® 2500mg)
  - Vitamina D o Calcitriol (Rocaltrol® 0,25 o 0,5 mcg)
  - Cinacalcet hidrocloreto (Mimpara® 30, 60 o 90 mg)
  - Sevelámero (Renangel® 400 o 800 mg)
  - Poliestireno sulfonato cálcico (Resincalcio® 99,75 g/100 g)
- Sintomatología (0:No;1:Sí) :
  - Asintomático

- Poliartralgias
- Osteoporosis
- Fracturas patológicas
- Cuadro constitucional
- Síndrome depresivo
- Molestias digestivas inespecíficas
- Estreñimiento
- Poliuria y polidipsia
- Osteítis fibrosa
- Cólicos nefríticos de repetición
- Nefrocalcinosis
- Crisis paratirotóxica
- Prúrito
- Calcifilaxis
- Enfermedades asociadas (0:No;1:Sí):
  - HTA
  - Pseudogota (condrocalcinosis)
  - Pancreatitis
  - Úlcus péptico
- Niveles de PTH, calcio, calcio corregido según proteínas totales, proteínas totales, fósforo y FA preoperatorios.

En segundo lugar, todos los datos de la intervención quirúrgica:

- Fecha y duración de la intervención quirúrgica
- Niveles de PTH intraoperatorios bilaterales a nivel yugular antes de la resección de ninguna paratiroides.
- Niveles de PTH intraoperatorios bilaterales a nivel yugular a los 15 minutos de la resección de todas las glándulas paratiroides.
- Número de glándulas resecadas
- Glándulas ectópicas
- Cirugía tiroidea asociada:
  - Tiroidectomía total:
    - Bocio Multinodular
    - Enfermedad de Graves
    - CMT
  - Lobectomía tiroidea por nódulo tiroideo
  - Quiste tirogloso
- Brazo del trasplante ( 0:derecho; 1:izquierdo)
- Anatomía patológica (AP) definitiva de las glándulas
  - Hiperplasia difusa
  - Hiperplasia nodular
  - Adenoma
  - Carcinoma
  - Glándula normal.

Por último, las variables de control postoperatorio.

- Valores a las 24 horas de PTH, calcio corregido con proteínas y proteínas totales.
- Controles al primer, tercer y sexto mes y a partir de entonces, anuales además de la PTH y el calcio corregido, el fósforo y FA. Valores normales:
  - PTH: según patología de base, pero en general es de 20 a 80 pg/mL.
  - Calcio corregido: de 8.5 a 10.5 mg/dl.
  - Fósforo: de 2,5 a 4,5 mg/dl.
  - FA: de 40 a 190 U/l.
- Sintomatología ósea (0:No;1:Sí)
- Cólicos nefríticos (0:No;1:Sí)
- Índice de FG en el HPT terciario (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Tratamiento postoperatorio:
  - Calcio carbonato (Mastical ® 1250mg o Caosina® 2500mg)
  - Vitamina D o Calcitriol (Rocaltrol® 0,25 o 0,5 mcg)

Los criterios de funcionalidad del trasplante son los siguientes:

a) En el hiperparatiroidismo secundario:

- No funcional: PTH <20 pg/mL.
- Funcional: PTH entre 20-300 pg/mL.
- Hiperfuncional: PTH >300 pg/mL.

b) En el resto de hiperparatiroidismos:

- No funcional: PTH <20 pg/mL
- Funcional: PTH entre 20-80 pg/mL
- Hiperfuncional: PTH > 80 pg/mL

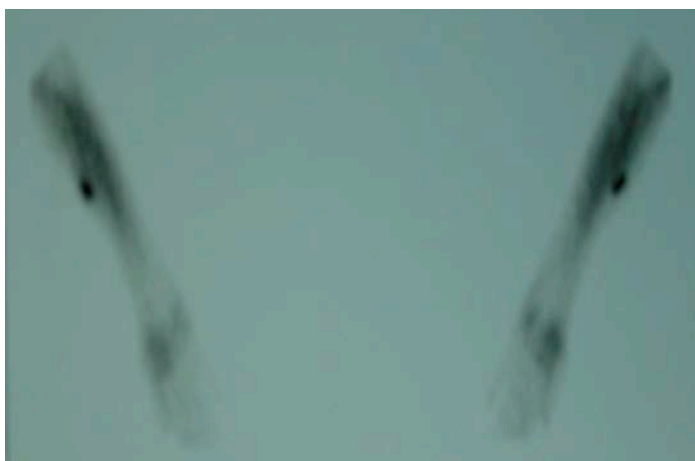
Los criterios de persistencia y recurrencia de la enfermedad son los siguientes:

- El hiperparatiroidismo persistente es consecuencia de una cirugía insuficiente con alguna glándula no resecada, generalmente en posición ectópica, que suele cursar con cifras de calcio elevadas antes de los seis meses de la primera intervención. Generalmente no llegan a corregirse los niveles de calcio en ningún momento.
- El hiperparatiroidismo recurrente es aquel en el que aunque la cirugía inicial parecía que era correcta con resultados de calcemias adecuados al menos durante los primeros 6 meses, aparece con el tiempo un aumento de las cifras de calcio y PTH por existir una glándula no resecada que previamente no se había identificado.

Los niveles de PTH y calcio empiezan a subir después de los 6 meses de la intervención. También se consideran en este grupo los casos de hipertrofia del injerto, que suelen aparecer también después de los 6 meses.

Por otro lado, los casos de injertos no funcionantes, se etiquetan de hipoparatiroidismos permanentes con valores de PTH <20 pg/ml.

En los casos de recidiva de la enfermedad, con valores alterados de PTH y calcio en varias determinaciones y siendo las extracciones en el



brazo contrario al trasplante, hay que realizar el test de Casanova modificado y una gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI para detectar si la hiperfuncionalidad paratiroidea se encuentra en el brazo o a nivel cervical (Figura 21).

Figura 21. Gammagrafía secuencial con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI en la que se observa la recidiva del HPT a nivel del injerto.

Si se realiza una nueva intervención quirúrgica, se recoge cuál ha sido la intervención realizada y los posteriores controles analíticos:

- Paratiroidectomía cervical por glándula supernumeraria o ectópica.
- Resección parcial o total del injerto en antebrazo (Figura 22).
- Niveles postoperatorios de PTH, calcio, calcio corregido, fósforo y FA.

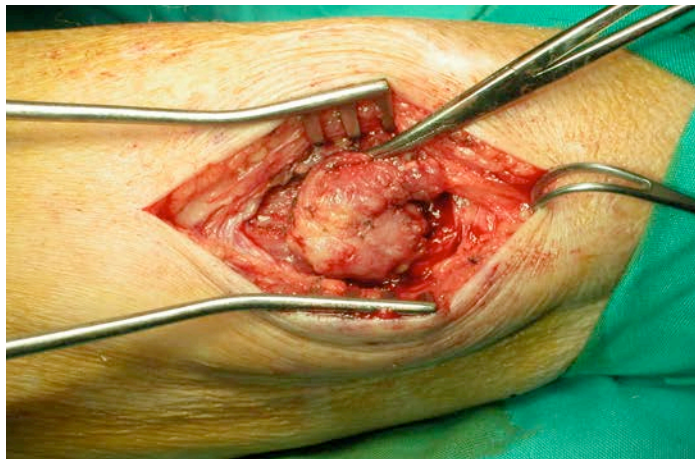


Figura 22. Exéresis parcial de injerto en antebrazo hiperfuncionante.



Y por último, siempre se anota la fecha del último control en Consultas Externas y se calcula el tiempo de seguimiento en meses de cada paciente. En los casos que han sido exitus, se contempla si ha sido por causa directa o indirecta de su IRC en los hiperparatiroidismos secundarios.

### **3.9.1 Método de análisis en el laboratorio**

Todas las variables cuantitativas de laboratorio han sido analizadas en el Laboratorio Central del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de València, en distintos momentos del seguimiento de los enfermos. Los niveles de calcio, proteínas totales, fósforo y FA fueron obtenidos por el método convencional.

La PTH intacta preoperatoria y de los controles se determinó de forma ordinaria por quimioluminiscencia en el analizador IDS-iSYS PTH intacta de Immunodiagnostic Systems®, en base a la emisión de luz que se produce en las reacciones de oxidación (Figura 23). Se utilizan dos anticuerpos policlonales frente a la PTH humana: uno que reconoce la región C-terminal (aminoácidos 39-84) como anticuerpo de captura, y como anticuerpo de detección, otro conjugado con acridinio que reconoce la región N-terminal (aminoácidos 13-34). Además de la PTH de longitud completa (1-84) se detecta el fragmento grande de PTH (aminoácidos 7-84). Una vez incubadas la muestras, se añaden partículas magnéticas

marcadas con estreptavidina y después de incubar de nuevo, se capturan las partículas usando un imán. Tras la fase de lavado y de haber añadido algunos reactivos, la luz emitida por el acridinio es directamente proporcional a la concentración de PTH en la muestra.

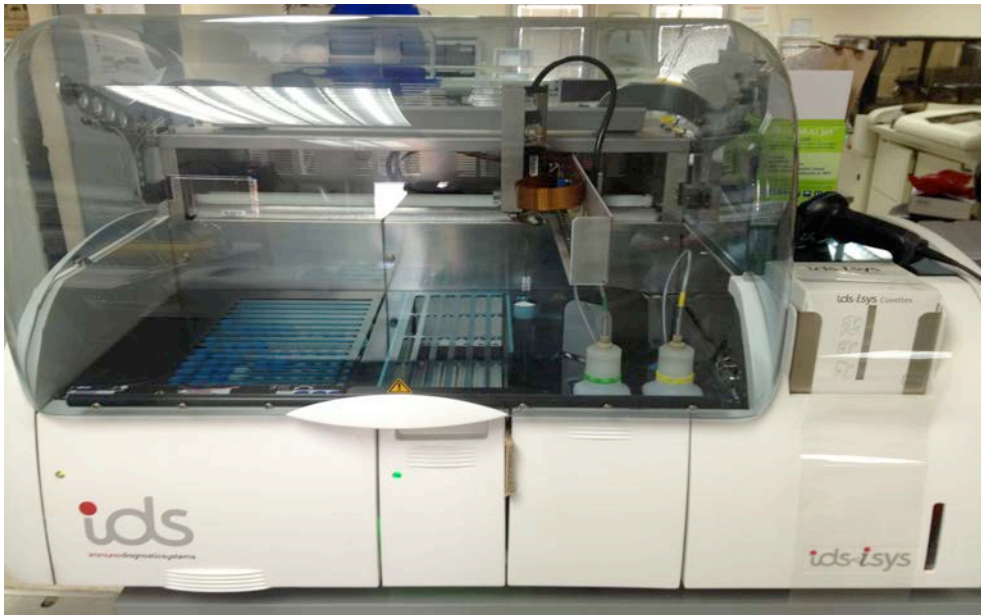


Figura 23. Analizador de quimioluminiscencia IDS-iSYS PTH intacta de Immunodiagnostic Systems® utilizada para realizar la determinación de la PTH preoperatoria y los controles durante el seguimiento.

El análisis de la PTHio se realiza con electroquimioluminiscencia amplificada, un tipo especial de quimioluminiscencia, en el que la luz se genera por la oxidación de un marcador en la superficie de un electrodo en presencia de un compuesto, para formar especies del marcador excitadas que vuelven a su estado basal emitiendo luz, siendo esta proporcional a la concentración de la PTH en suero. Se realiza con el analizador automático Cobas 6000 de Roche Diagnostics® (Figura 24).



Figura 24. Analizador automático Cobas 6000 de Roche Diagnostics® para la determinación de PTHio.

Dado que ninguna de los dos métodos de determinación de PTH utiliza isótopos radioactivos, ambas formas de determinación están desplazando a la determinación clásica por RIA que se realizaba en el Servicio de Medicina Nuclear.

### **3.10 Estudio estadístico**

En todas las variables cuantitativas de los grupos de HPT con menos de 30 pacientes (HPTP familiar no MEN, HPTP MEN I, MEN IIA y HPT terciario), se han comprobado los supuestos de normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. En caso afirmativo de normalidad, se han descrito con media (M) y desviaciones estándar (DE). Si por el contrario, no siguen una distribución normal y se trata de valores muy heterogéneos, se describen con mediana (Md) y rangos intercuartiles (RI), ya que representan mejor la tendencia central y la dispersión de las muestras pequeñas.

En el grupo del HPT secundario con 81 pacientes , al tratarse de una muestra grande, el Teorema Central del Límite tiene suficiente potencia para asegurar que la distribución muestral de las variables cuantitativas, sigue una Ley Normal. Se utilizan en este caso siempre la M y la DE como valores descriptivos de la tendencia central y dispersión de la muestra.

La mayor parte de las pruebas estadísticas que realizamos en nuestro estudio, permiten estudiar el cambio en la respuesta de cada sujeto al someterse a la intervención quirúrgica, es decir, se trata de un estudio con medidas intrasujeto, análisis antes-después o con datos emparejados.

En los grupos de HPT primario no familiar y en el HPT MEN 1, se realiza el test de aleatorización de Fisher-Pitman ya que se trata de grupos pequeños.

En los MEN 2A, al ser solamente tres pacientes, solo hemos realizado estadística descriptiva.

En el HPT terciario, el test no paramétrico T de Wilcoxon y en el HPT secundario, que es el grupo de mayor tamaño y sigue una ley normal, el test T de Student y ANOVA para datos emparejados.

En las representaciones gráficas de los datos utilizamos diagramas de cajas o box-plot, diagramas de líneas y puntos, gráficos circulares y de barras. En los seguimientos a largo plazo de los valores analíticos, en ocasiones se han estratificado los años tras la intervención, para una mejor visualización gráfica.

### **3.11 Limitaciones del estudio**

No hemos podido realizar comparaciones con las otras técnicas quirúrgicas que se realizan de forma habitual para estas patologías porque en nuestro centro, se han realizado muy pocas. No serían grupos comparables por tamaño.

La casuística del HPTP aislado familiar, del MEN 1 y del MEN 2A es muy escasa, por lo que nuestros resultados hay que tomarlos con precaución.

## **4. RESULTADOS**





La exposición de los resultados la haré según el volumen de los grupos, por lo que presentaremos inicialmente el HPT secundario, seguido del HPT terciario, HPTP aislado familiar, síndrome MEN1 y finalmente síndrome MEN2A.

## **4.1 HPT Secundario**

### **4.1.1 Filiación y antecedentes personales**

Este grupo consta de un total de 81 pacientes con distribución por sexos simétrica, 41 hombres y 40 mujeres. La edad M es de 52,49 años con desviación estándar (DE) de 15,43. Los pacientes se clasifican según la etiología de la IRC, por la cual están en terapia de remplazo renal (Tabla 2).

La M de tiempo desde el inicio de la terapia de reemplazo renal hasta la intervención quirúrgica es de 94,26 meses con una DE de 70,45.

El 79,01% de los pacientes (64 casos) toman algún tratamiento preoperatorio: calcio, vitamina D, quelantes del fósforo o del calcio y cinacalcet (Figura 25)

Etiología	Frecuencia	Porcentaje %
Nefropatía vascular:	11:	
- HTA	9	13,58
- DM tipo 2	2	
Glomerulonefritis	22	27,16
Hereditarias:	10:	
- Síndrome de Alport	2	12,35
- Poliquistosis renal	8	
Intersticiales:	15:	
- Reflujo vesicoureteral	4	18,53
- Pielonefritis crónica	11	
Miscelánea:	23:	
- Desconocida	21	28,40
- LES	1	
- Agenesia renal	1	
	81	100,00%

Tabla 2. Etiología de la IRC en los pacientes con HPT secundario.

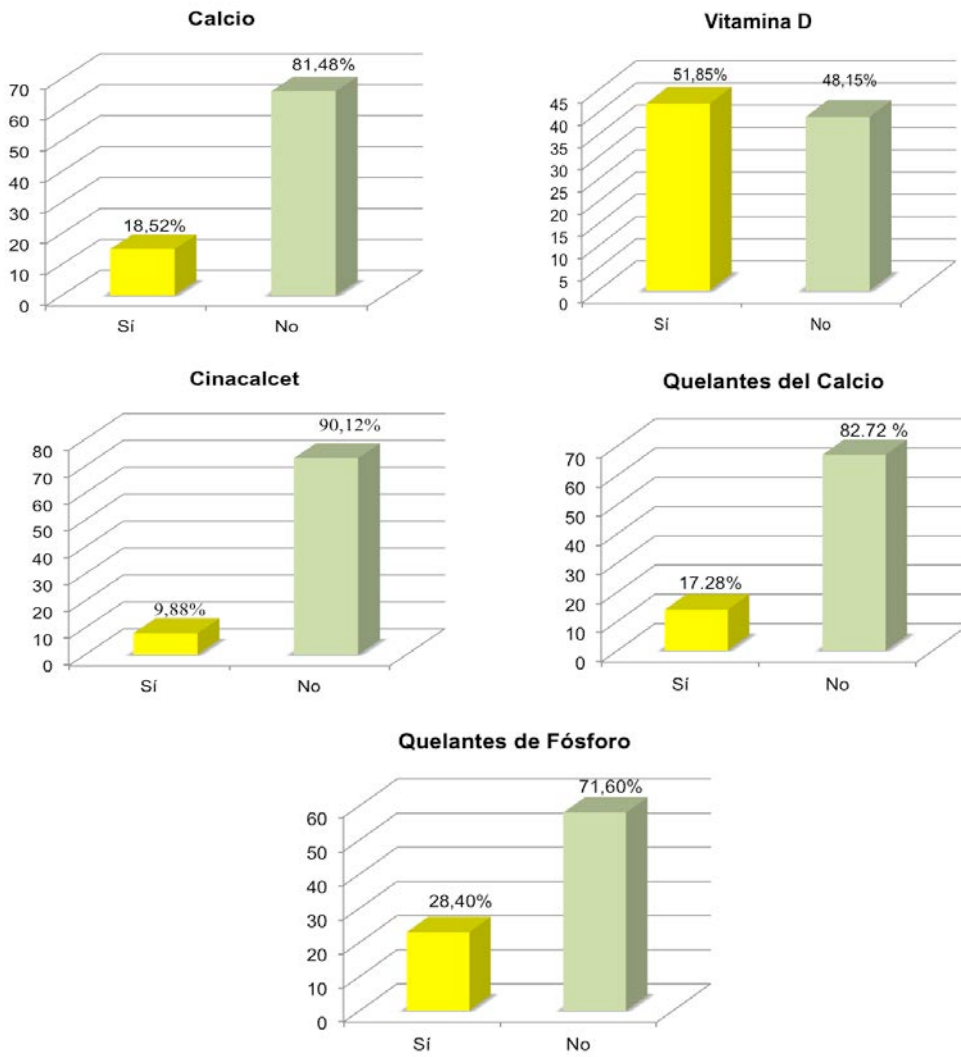


Figura 25. Gráficos de barras con los tratamientos farmacológicos preoperatorios de los pacientes con HPT secundario.

#### 4.1.2 Manifestaciones clínicas

Los datos recogidos en la historia clínica muestran que el 91.36% de los pacientes con HPT secundario tienen alguna clínica, siendo las poliartralgias la manifestación más frecuente (Figura 26).

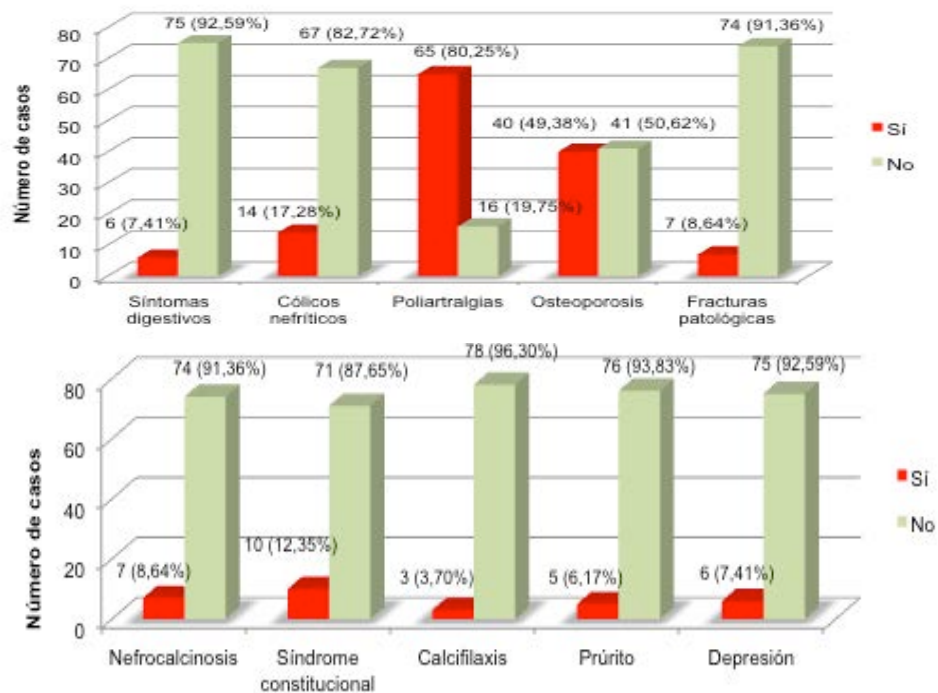


Figura 26. Gráficos de barras con las manifestaciones clínicas en el HPT secundario.

La enfermedad asociada más frecuentes y para las que los pacientes siguen algún tipo de tratamiento concreto es la HTA, siendo mucho menos prevalentes la pseudogota, la pancreatitis y el ulcus péptico (Figura 27).

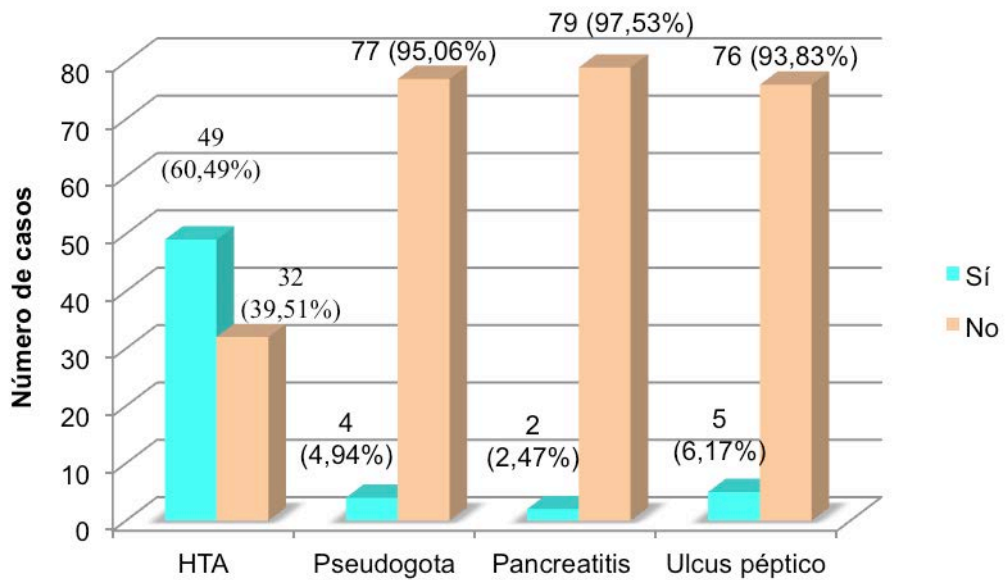


Figura 27. Gráfico de barras con las enfermedades asociadas al HPT secundario.

### **4.1.3 Parámetros metabólicos preoperatorios**

Analíticamente, antes de la paratiroidectomía las medias recogidas son las siguientes:

- PTH: 1663,27 pg/ml con DE de 712,04.
- Calcio corregido: 10,51 mg/dl con DE de 0,87.
- Fósforo: 6,01 mg/dl con DE de 3,99.
- FA: 280,12 UI/L con DE de 242,86.

### **4.1.4 Análisis de la PTHio**

Los valores de PTHio centrales antes y después de la paratiroidectomía siguen una ley normal (Tabla 3 y figuras 28 y 29). Al realizar el test estadístico, la PTHio antes y después de la paratiroidectomía se observa que en ambos lados la diferencia es estadísticamente significativa con una p menor de 0,0001. La M de la diferencia de la PTH preparatiroidectomía a la postparatiroidectomía en el lado derecho es de 1385,06 pg/ml con una DE de 748,128. El IC del 95% es de 1201,15 a 1568,97 pg/ml.

PTHio	Derecha	Izquierda
Antes de la paratiroidectomía	M 1473,78 pg/ml DE 792,71 pg/ml	M 1631,76 pg/ml DE 898,22 pg/ml
Después de la paratiroidectomía	M 88,73 pg/ml DE 106,11 pg/ml	M 91,49 pg/ml DE 100,06 pg/ml

Tabla 3. Media y DE de las PTHio derechas e izquierdas en el HPT secundario.

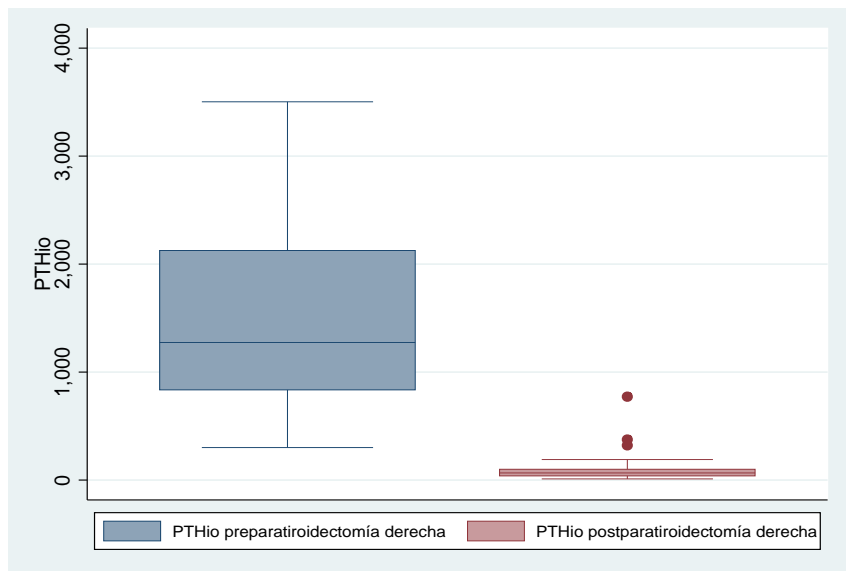


Figura 28. Diagrama de cajas con la PTHio yugular derecha antes y después de la paratiroidectomía en el HPT

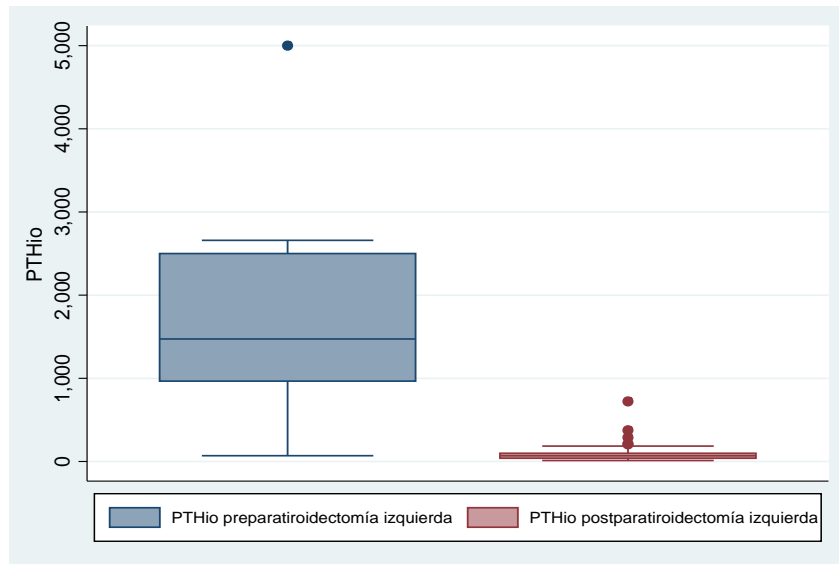


Figura 29. Diagrama de cajas con la PTHio yugular izquierda antes y después de la paratiroidectomía en el HPT secundario

En el lado izquierdo, la M del cambio tras la intervención es de 1540,26 pg/ml con una DE de 861,45. Los IC del 95% en ese mismo lado son de 1328,49 a 1752,04 pg/ml.

Un 94,07% es el porcentaje medio de descenso de la PTHio derecha con una DE de 4,48% y un 93,62% el de la PTHio izquierda con un DE de 5,18%.



#### 4.1.5 Estudio anatomopatológico

La AP de estos pacientes es de 59 hiperplasias difusas, 16 hiperplasias nodulares, 2 adenomas y 4 normales (Figura 30).

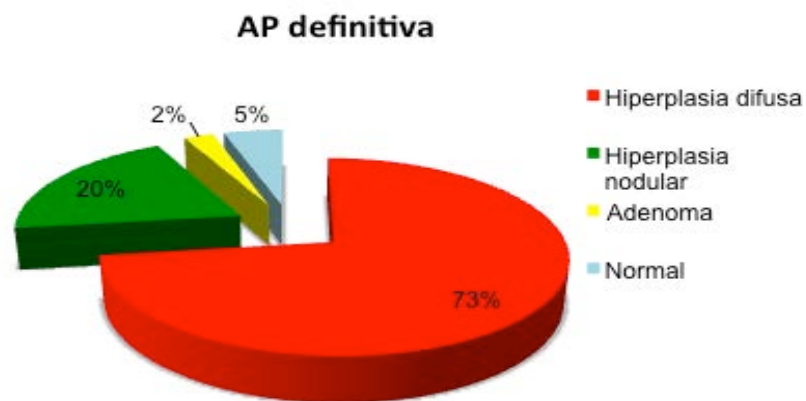


Figura 30. Gráfico circular sobre la AP de las paratiroides en el HPT secundario.

Ninguno de los pacientes presentó infección de herida quirúrgica, hematoma asfíctico ni lesión recurrencial. Durante el postoperatorio inmediato, a todos los pacientes se le administra calcio intravenoso y vitamina D.

#### 4.1.6 Estudio de la funcionalidad del injerto

En nuestro estudio, tienen buena funcionalidad 70 pacientes, no son funcionales 3 injertos y presentan un HPT 7, de los cuales 1 es recurrencia a nivel cervical, 1 persistencia cervical y 5 son hipertrofia de los injertos (Figura 31). Se ha perdido un paciente que no se sabe el resultado ni existe ningún control postoperatorio.

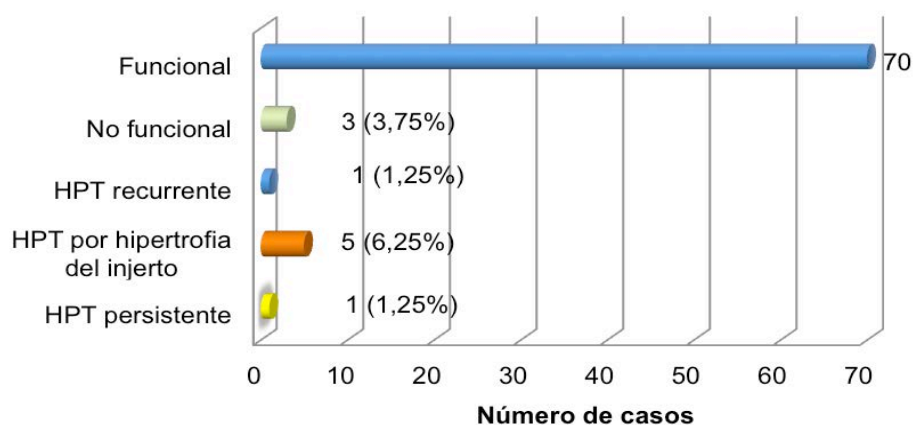


Figura 31. Gráfico de barras con los resultados de la función paratiroidea tras la intervención quirúrgica en el HPT secundario.

Las características de los 7 pacientes con HPT postoperatorio persistente o recurrente se resumen en la Tabla 4.

Caso	PTH	Meses	AP previa	Gammagrafía	Tratamiento
1	832	67	Hiperplasia nodular	Captación positiva intratiroidea	Exéresis de glándula supernumeraria intratiroidea
2	>2500	83	Hiperplasia difusa	Captación positiva cervical paramedial izquierda	Exéresis de glándula supernumeraria restos del timo
3	>2500	3, 14, 62	Hiperplasia nodular	Captación positiva antebrazo	Exéresis parcial del injerto en 3 ocasiones
4	1112	36	Hiperplasia difusa	Captación positiva antebrazo	Exéresis parcial del injerto
5	783	59	Hiperplasia nodular	Captación positiva antebrazo	Exéresis parcial del injerto
6	1425	36	Hiperplasia difusa	Captación positiva antebrazo	Cinacalcet
7	631	124	Hiperplasia nodular	No realizada	Cinacalcet

Tabla 4. Característica de los pacientes con HPT tras la intervención con los valores de PTH en el momento del diagnóstico y su tratamiento.

Tras realizar el diagnóstico del HPT y el tratamiento correspondiente en cada caso, el seguimiento de estos pacientes ha sido el siguiente:

- Caso 1: desde el primer control al mes, ya tenía niveles elevados de PTH aunque se llegó al diagnóstico y la localización cervical a los 67 meses, consideramos que se trata de una persistencia de la enfermedad. Además, hay que destacar que el descenso de la PTHio en la primera intervención fue de 69,12% en el lado derecho y de 71,12% en el lado izquierdo, muy por debajo de las medias. En la actualidad presenta niveles de PTH de 33,3 pg/ml a los 7 años de la segunda intervención.
- Caso 2: la PTH a los 2 años de la reintervención es de 36 pg/ml.
- Caso 3: se tuvo que realizar hasta en 3 ocasiones exéresis parcial del injerto con anestesia local hasta que la pacientes falleció por otras causas con PTH última de 87,2 pg/ml a los 13 meses de la tercera reintervención.
- Caso 4: presenta niveles de PTH de 194 pg/ml a los 7 años de la segunda intervención.
- Caso 5: presenta niveles de PTH de 235,9 pg/ml a los 13 años de la segunda intervención.

- Caso 6: a pesar de tener la hipertrofia del injerto diagnosticada, el paciente está asintomático y no se quiere intervenir en este momento. Sigue tratamiento con cinacalcet.
- Caso 7: tras los últimos controles, se sospecha que existe hiperfunción paratiroidea, pero no se ha realizado el estudio para localizarla todavía. Se encuentra asintomático y está siendo tratado con cinacalcet.

Los pacientes con hipoparatiroidismo permanente tras la intervención son candidatos a implantar tejido paratiroideo criopreservado, pero en ninguno de estos casos se ha realizado por negativa de los pacientes y el buen control con el tratamiento farmacológico (Tabla 5):

Caso	PTH	Meses	AP previa	Tratamiento
1	6,6	120	Hiperplasia difusa	Calcio y Vitamina D
2	16,8	1	Hiperplasia difusa	Calcio y Vitamina D
3	7,1	6	Hiperplasia difusa	Calcio y Vitamina D

Tabla 5. Característica de los pacientes con hipoparatiroidismo tras la intervención con valores de PTH en el momento del diagnóstico.

- Caso 1: durante los 10 primeros años de seguimiento, se ha mantenido con niveles normales de PTH, sin necesidad de tratamiento. Como antecedentes, el paciente tenía practicada una paratiroidectomía subtotal y en la segunda cirugía, donde se completó a paratiroidectomía total, se realizó exéresis de la glándula inferior derecha y de una glándula ectópica supernumeraria mediastínica. A raíz de una tiroidectomía total que se le realiza posteriormente a los 10 años de la segunda intervención por un BMN, la PTH empieza a descender hasta quedarse con un hipoparatiroidismo permanente que requiere tratamiento. Se barajan dos hipótesis que podrían explicar este caso. La primera es que ha mantenido su función paratiroidea durante los 10 años porque quedaban restos de tejido paratiroideo a nivel cervical y al realizarle la tiroidectomía, se han eliminado. La AP no identifica paratiroides en la tiroidectomía. En este caso, el injerto no ha funcionado en ningún momento. La segunda opción es que se haya lesionado el injerto por algún traumatismo o lesión adyacente en el brazo del trasplante, hecho mucho más raro.
- Caso 2: desde el primer mes y en todos los controles posteriores, ha tenido PTH menores de 20 pg/ml y con necesidad de tratamiento para mantener la calcemia. Seguimiento de 34 meses.
- Caso 3: aunque en los primeros meses supera los 20 pg/ml de PTH, a los 6 meses se queda por debajo de 10 pg/mL y requiere

tratamiento. Se le sugiere implantar glándula criopreservada, pero el paciente lo rechazada y prefiere seguir con el Calcio y la Vitamina D. Es exitus por una cardiopatía isquémica a los 113 meses del seguimiento.

#### *4.1.6.1 PTH*

Las medias y DE de la PTH durante el preoperatorio y los controles postoperatorio son las siguientes:

- Preoperatorio: 1682,86 pg/mL con DE 709,01.
- Entre el primer mes y los 11 meses: 118,82 pg/mL con DE 331,38.
- Entre los 12 meses y los 35 meses: 88,77 pg/mL con DE 78,06.
- Entre los 36 meses y los 119 meses: 182,79 pg/mL con DE 263,27.
- A partir de los 120 meses: 128,47 pg/mL con DE 173,76.

En la figura 32 y 33 se observa la estabilidad de la PTH durante todos los controles, con los casos de hiperparatiroidismo postoperatorio que se salen de los grupos de puntos. Al comparar los valores preoperatorios de PTH y el control anual, existen diferencias estadísticamente significativas con  $p=0,0001$ .

En la figura 34 se confirma esa estabilidad en los controles anuales e incluso con los pacientes que más tiempo llevan intervenidos. Se realiza el análisis de la variancia (ANOVA) para medidas repetidas en los cuatro períodos de seguimiento postoperatorio y se observa que no hay diferencias entre los controles de la PTH con una  $p=0,1424$  , por lo que se reafirma el buen control de la enfermedad a largo plazo.



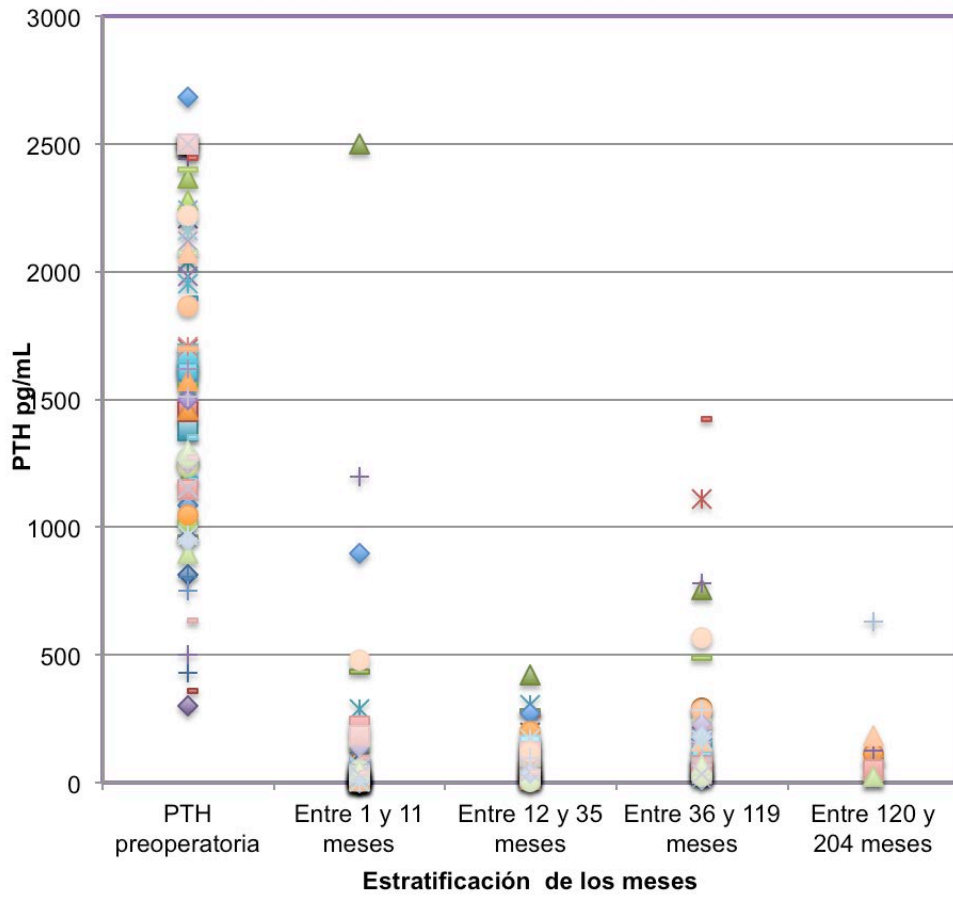


Figura 32. Evolución de la PTH a lo largo de los años tras la intervención en el HPT secundario.

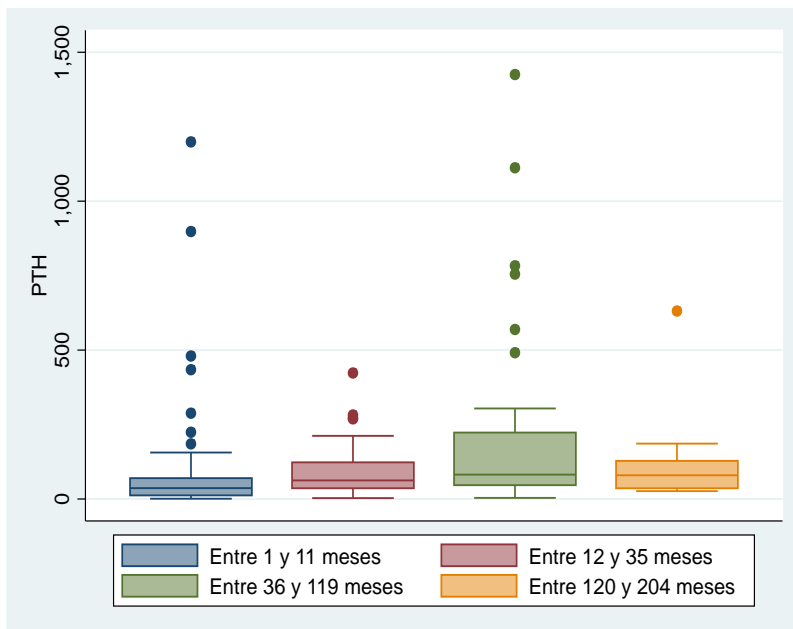


Figura 33. Diagramas de cajas con la evolución de la PTH tras la intervención agrupada en períodos. Se han excluido los valores preoperatorios y el valor de 2500 en el primer período, por no distorsionar la representación gráfica.

Com  
o se ha  
dicho  
anteriorment  
e, a todos

los pacientes se les administra Calcio en el postoperatorio inmediato y se suele ir retirando de forma progresiva durante los controles en Consultas Externas.

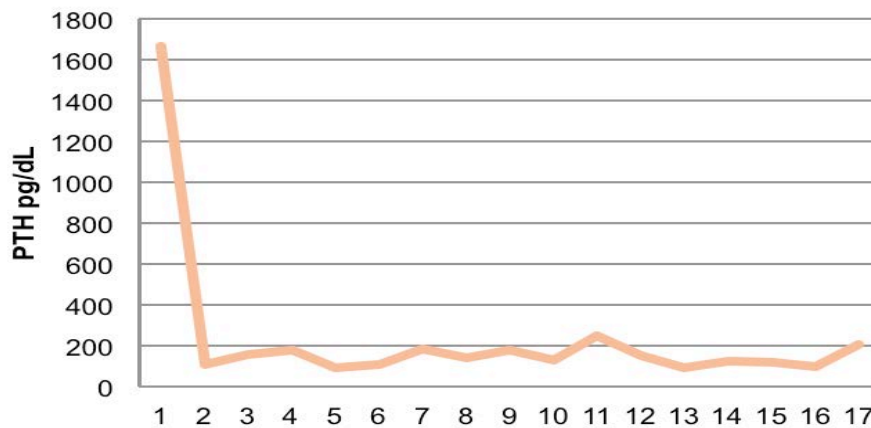


Figura 34. Gráfico de líneas con la estabilidad de la PTH tras la intervención en los controles anuales del HPT secundario hasta los 15 años en algunos casos.

#### 4.1.6.2 Calcio corregido

Las medias y DE del calcio corregido durante el preoperatorio y los controles postoperatorio son las siguientes:

- Preoperatorio: 10,51 mg/dl con DE 0,87.
- Entre el primer mes y los 11 meses: 8,99 mg/dl con DE 1,32.
- Entre los 12 meses y los 35 meses: 9,58 mg/dl con DE 1,22.
- Entre los 36 meses y los 119 meses: 9,36 mg/dl con DE 0,92.
- A partir de los 120 meses: 9,14 mg/dl con DE 0,72.

Al comparar las medias del calcio corregido preoperatorio con el control anual, existen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,0001$ ). Al aplicar la prueba ANOVA para medidas repetidas en los controles del calcio postoperatorio, se observa una  $p=0,058$  por lo que también consideramos que no hay diferencias entre las calcemias a lo largo del seguimiento, aunque se observa una tendencia a la baja (Figura 35 y 36).

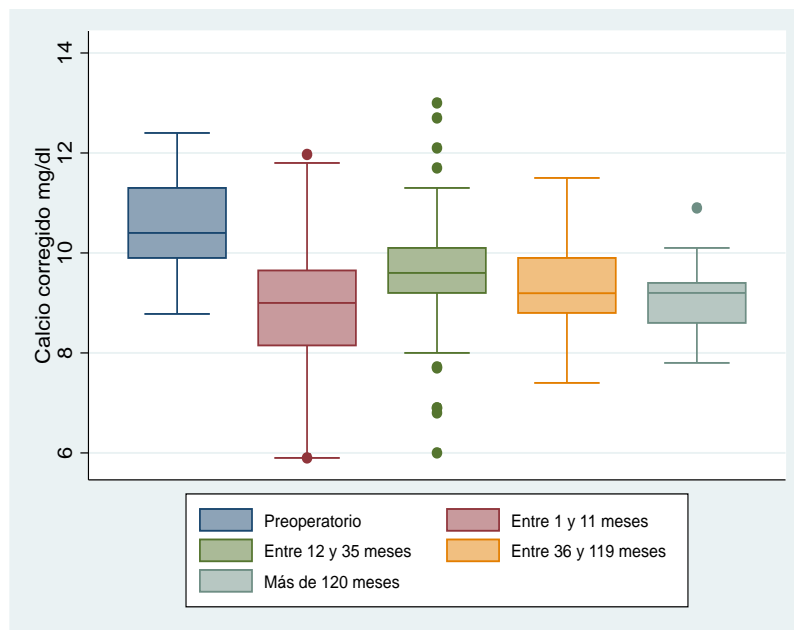
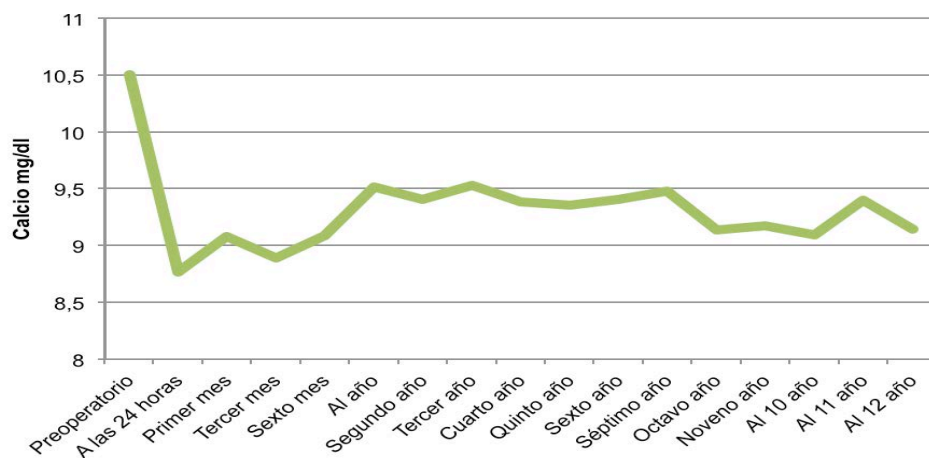


Figura 35. Diagrama de cajas sobre la evolución del calcio corregido agrupado en años en el HPT secundario.



#### 4.1.6.3 Fósforo

Los datos del fósforo son los siguientes:

Figura 36. Gráfico de líneas con la calcemia tras la intervención en los controles postoperatorios hasta los 12 años en el HPT secundario.

- Preoperatorio: 6,01 mg/dl con DE 3,99.
- Entre el primer mes y los 11 meses: 4,07 mg/dl con DE 2,19.
- Entre los 12 meses y los 35 meses: 4,76 mg/dl con DE 1,56.
- Entre los 36 meses y los 119 meses: 4,37 mg/dl con DE 1,37.
- A partir de los 120 meses: 4,51 mg/dl con DE 1,35.

Existen diferencias estadísticamente significativas entre la fosforemia en el preoperatorio y en el control anual con una  $p= 0,001$ . Además se observa, al igual que el calcio, que no existen diferencias en los controles postoperatorios de fósforo con una  $p = 0,253$  y se mantienen valores estables por debajo de los 5mg/dl (Figura 37 y 38) .

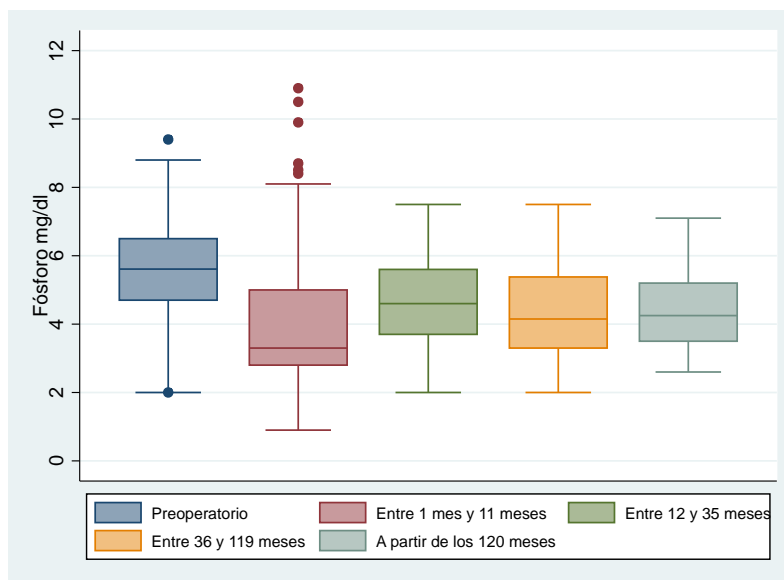


Figura 37. Diagrama de cajas con la evolución del fósforo tras la intervención quirúrgica agrupado en años en el HPT secundario.

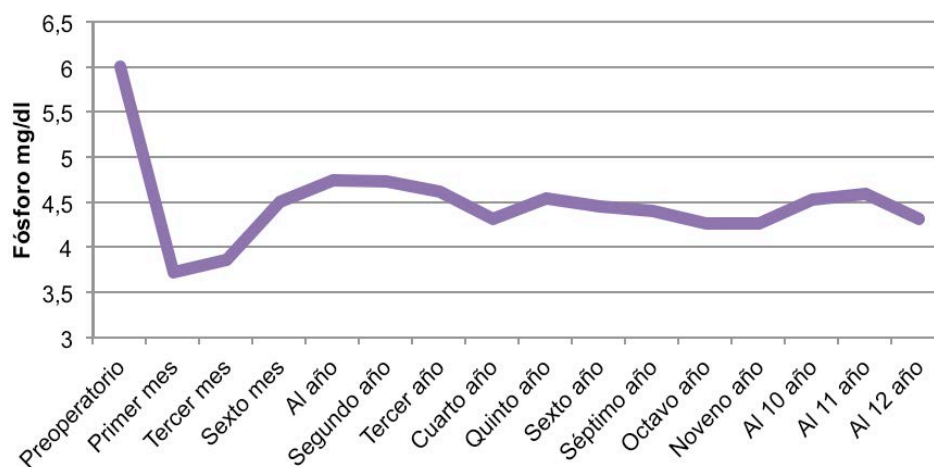


Figura 38. Gráfico de líneas con la fosforemia tras la intervención en los controles postoperatorios hasta los 12 años en el HPT secundario.

#### 4.1.6.4 FA

Los valores de Fosfatasa Alcalina que reflejan de forma directa la afectación ósea son:

- Preoperatorio: 262,54 U/L con DE 189,66.
- Entre el primer mes y los 11 meses: 232,79 U/L con DE 204,35.
- Entre los 12 meses y los 35 meses: 95,77 U/L con DE 77,27.
- Entre los 36 meses y los 119 meses: 106,58 U/L con DE 75,03.
- A partir de los 120 meses: 99,65 U/L con DE 39,93.

Al realizar la T-student para datos emparejados, se observa diferencia estadísticamente significativa entre los hallazgos preoperatorios y el control anual  $p= 0,0001$ . Y entre todos los valores postoperatorios, se observa que sí que hay diferencias significativas con una  $p=0,0001$  entre los controles, posiblemente porque el primer control entre el mes y el año postoperatorio, difiere mucho de la estabilidad que se consigue a partir del año (Figura 39 y 40).

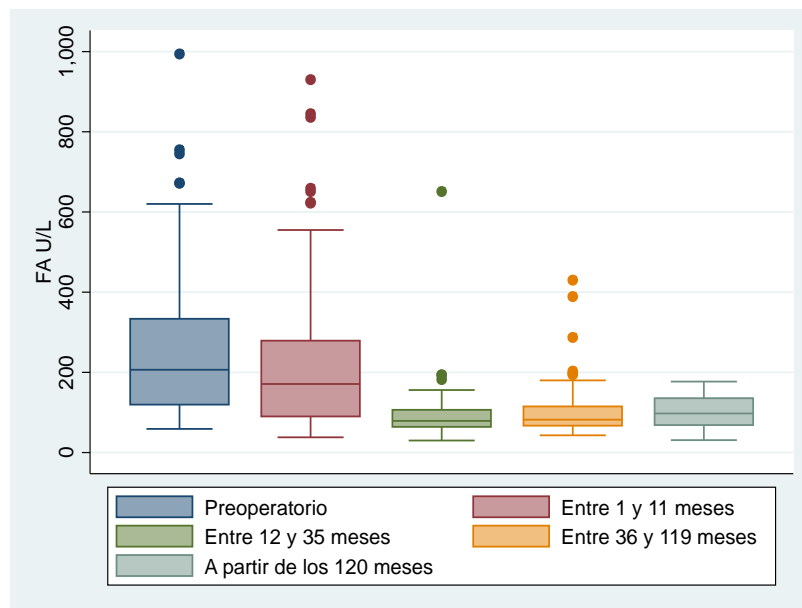


Figura 39. Diagrama de cajas con la evolución de las FA tras la intervención quirúrgica agrupado en años. Se excluye el valor de 1592 preoperatorio.



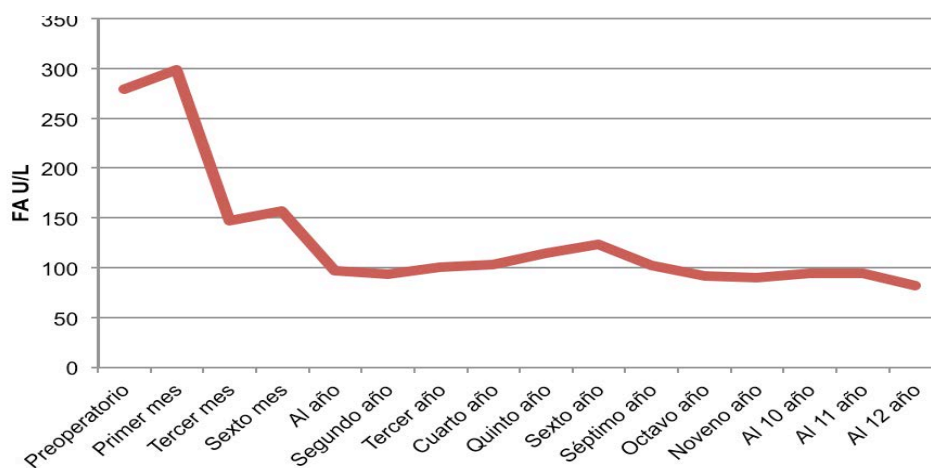


Figura 40. FA tras la intervención en los controles postoperatorios hasta los 12 años en el HPT secundario.

#### 4.1.6.5 Relación entre la AP y la funcionalidad del injerto

Por otro lado, se ha analizado si las recidivas de la enfermedad, tanto cervicales como en el injerto pueden estar relacionadas con el tipo de alteración en la histología de las paratiroides, la hiperplasia nodular o difusa. Al realizar el test exacto de Fisher, se han observado diferencias significativas entre las tasas de recidivas y su anatomía patológica con una  $p=0,034$ , siendo mayores en las hiperplasias nodulares (Figura 41). En

cambio, no se han hallado diferencias en cuanto a la tasa de hipoparatiroidismo con una  $p=0,476$ .

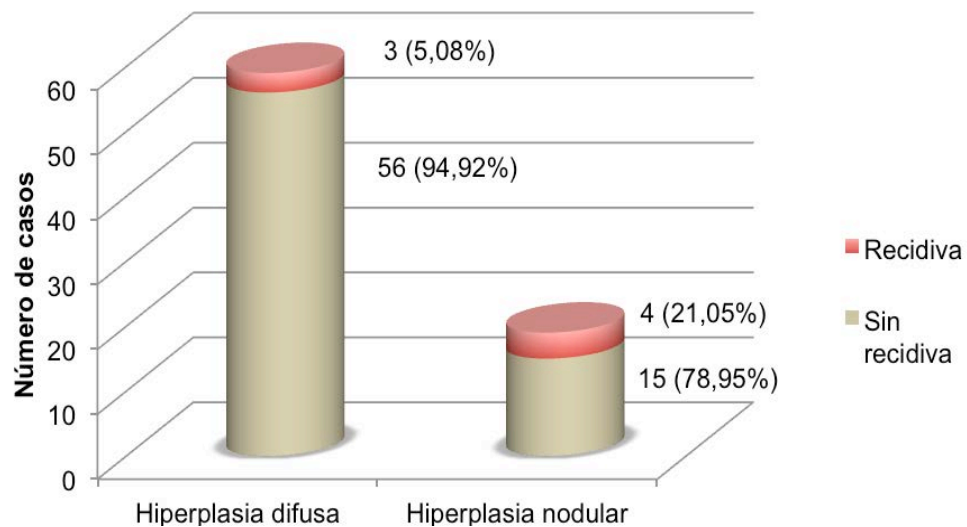


Figura 41. Recidivas postoperatorias según la anatomía patológica en el HPT secundario.

#### 4.1.6.6 Evolución de la clínica

A nivel de clínica subjetiva en los 65 pacientes que refieren poliartralgias, solo un 9,23% de los casos (6) refieren no haber notado ninguna mejoría tras la cirugía. El descenso de la FA es indicativo de la mejoría y curación de la enfermedad ósea.

#### *4.1.6.7 Duración de la IR y la funcionalidad del injerto*

La evolución de la IR y por tanto, el tiempo de diálisis hasta el autotrasplante se ha comparado con las tasas de recidiva, sin hallar diferencias significativas ( $p= 0,7013$ ):

- Tiempo medio de diálisis en los pacientes sin recidiva: 95,22 meses y una DE de 72,49.
- Tiempo medio de diálisis en los pacientes con recidiva: 84,43 meses y una DE de 46,47.

#### **4.1.7 Seguimiento postoperatorio**

La M de seguimiento en el HPT secundario es de 75,04 meses (6,25 años) con DE de 50,45.

Para comprobar la tendencia postoperatoria de la PTH a lo largo de los años tras la intervención, agrupamos en 4 periodos los seguimientos. El tamaño de la muestra desciende progresivamente por los exitus de los pacientes y por no sobrepasar el tiempo de seguimiento en el momento actual (casos censurados) (Figura 42 y 43).

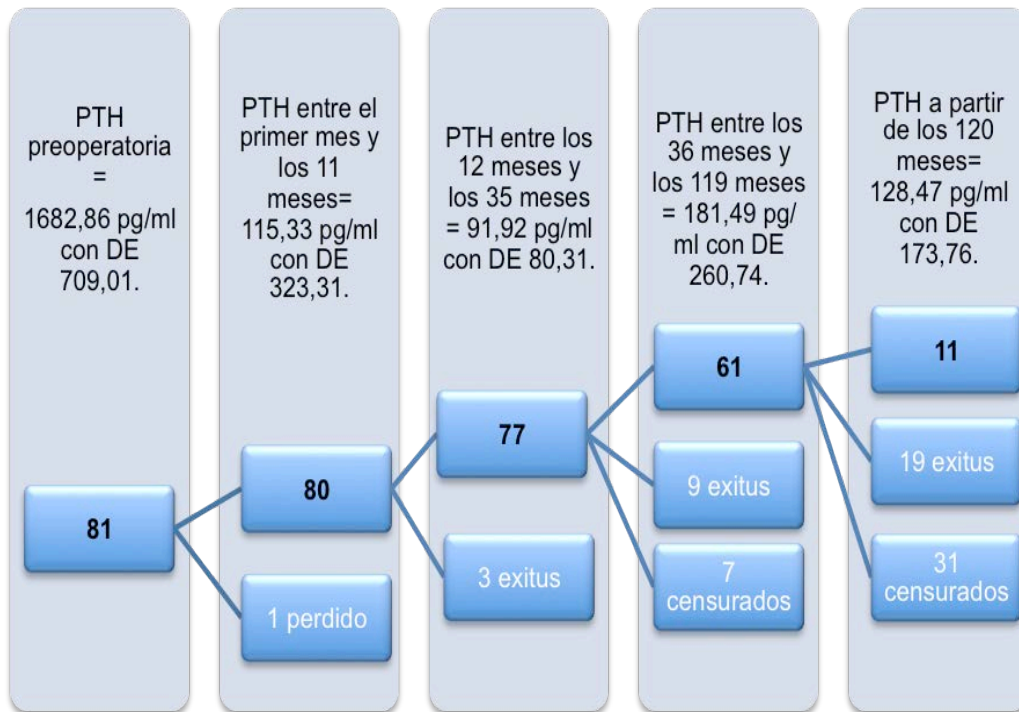


Figura 42. Representación de los períodos de tiempo agrupados y de los pacientes que los componen con el paso del tiempo (exitus y censuras) con media y DE en el HPT secundario.

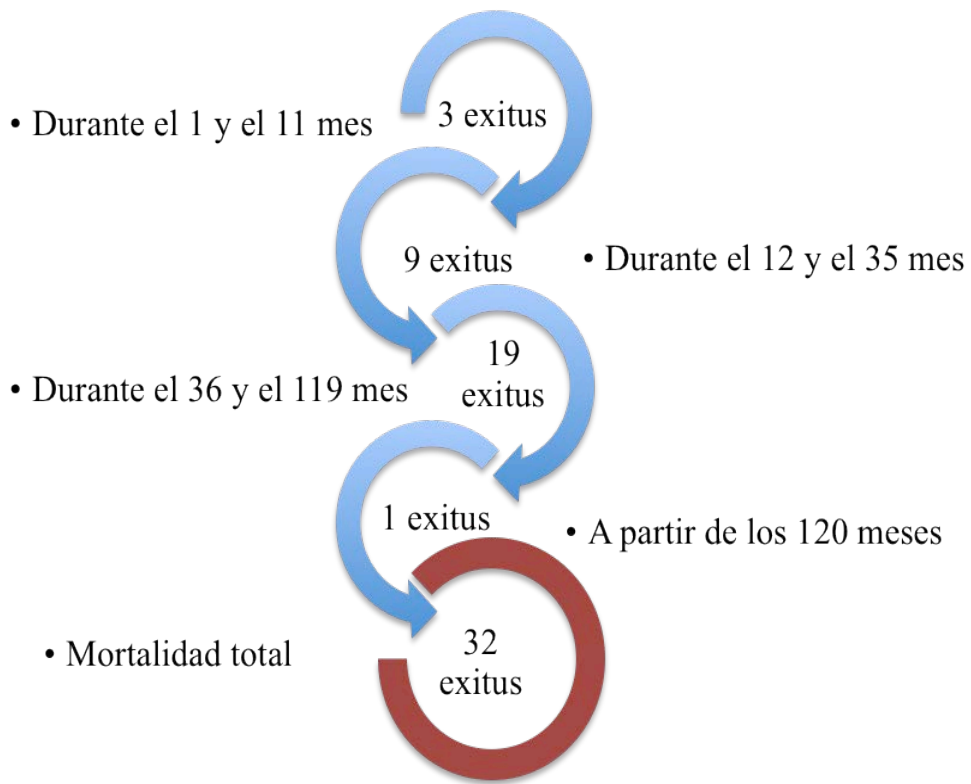


Figura 43. Evolución de la mortalidad general a lo largo del seguimiento en el HPT secundario.

La mortalidad general de nuestra serie, sin haber ninguna relacionada con la intervención quirúrgica, ha sido de 40% (32 pacientes)

sin contabilizar el caso perdido que no se sabe si sigue vivo (Figura 44). En este subgrupo, las causas de muerte han sido:

- 11 Cardiopatías: 4 congestivas y 7 isquémicas.
- 3 Sepsis abdominales.
- 5 Procesos oncológicos (1 adenocarcinoma pancreático, 1 adenocarcinoma gástrico, 1 carcinoma papilar de tiroides y 2 tumores vesicales).
- 5 Aterosclerosis grave.
- 6 Causa directa de su IR.
- 2 Desconocidas.

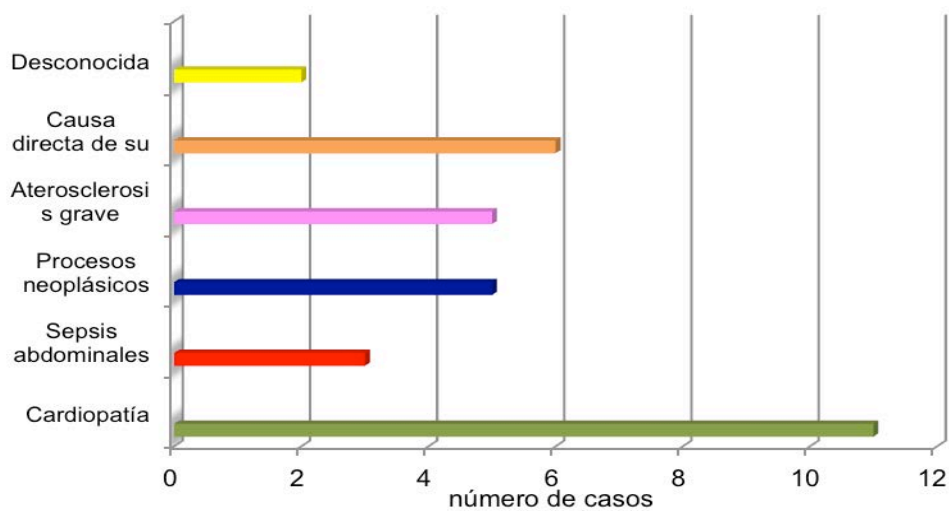


Figura 44. Mortalidad general en el HPT secundario.

## 4.2 HPT TERCIARIO

### 4.2.1 Filiación y antecedentes personales

El grupo de pacientes con HPT terciario estaba formado por 24 casos, 13 hombres y 11 mujeres (Figura 45). La edad Md era de 49,92 años con una DS de 13,06.

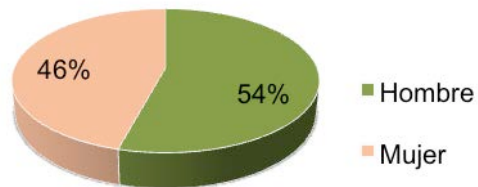


Figura 45. Gráfico circular sobre la distribución por sexos en el HPT terciario.

El tiempo mediano desde el trasplante renal hasta la intervención quirúrgica fue de 48,21 meses (4,02 años) con RI de 57,71.

Se han recogido las patologías de base que causaran la insuficiencia renal (Tabla 6) .

El 45,83% de los pacientes (11) estaban tomando algún tratamiento preoperatorio: calcio, vitamina D, quelantes del calcio o cinacalcet (Figura 46).

Ningún paciente tenía cirugía paratiroidea previa.

Etiología	Frecuencia	Porcentaje (%)
Nefropatía vascular:	2:	
- HTA	1	8,33
- DM tipo 2	1	
Glomerulonefritis	6	25,00
Hereditarias:	6:	
- Síndrome de Alport	2	25,00
- Poliquistosis	4	
Intersticiales:	4:	
- Reflujo vesicoureteral	2	16,67
- Pielonefritis crónica	2	
Miscelánea:	6:	
- Desconocida	4	25,00
- Microangiopatía trombótica	1	
- Amiloidosis	1	
	24	100,00

Tabla 6. Etiología de la IR en el HPT terciario.



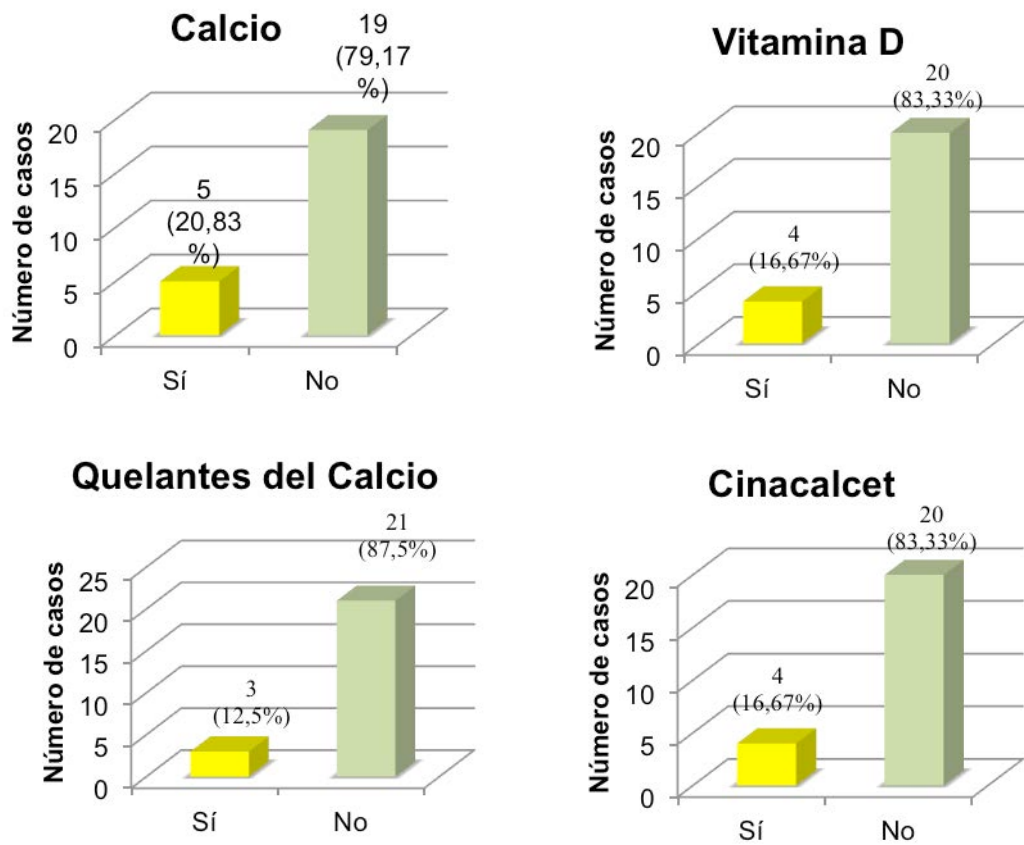


Figura 46. Gráficos de barras con los tratamientos farmacológicos preoperatorios de los pacientes con HPT terciario.

#### **4.2.2 Manifestaciones clínicas**

Clínicamente, solo 9 enfermos (37,5%) no presentaban sintomatología de ningún tipo del HPT. Los 15 restantes presentaban clínica variada.

La sintomatología digestiva estaba presente en 5 enfermos en forma de estreñimiento y molestias digestivas inespecíficas. La litiasis renal recurrente tras el trasplante en 2 casos, sin ninguna nefrocalcinosis. Las poliartralgias en 13 pacientes, la osteoporosis medida por densitometría en 7 y hubo un caso de fractura patológicas, 5 casos de síndrome constitucional, 2 de poliuria y polidipsia y 2 de calcifilaxis (Figura 47).

Entre las enfermedades asociadas al HPT, 14 pacientes presentaba una o varias. 13 pacientes eran hipertensos, 2 habían tenido pseudogota, varios brotes de pancreatitis había tenido un paciente y 4 con ulcus péptico diagnosticado por endoscopia digestiva alta (Figura 48).

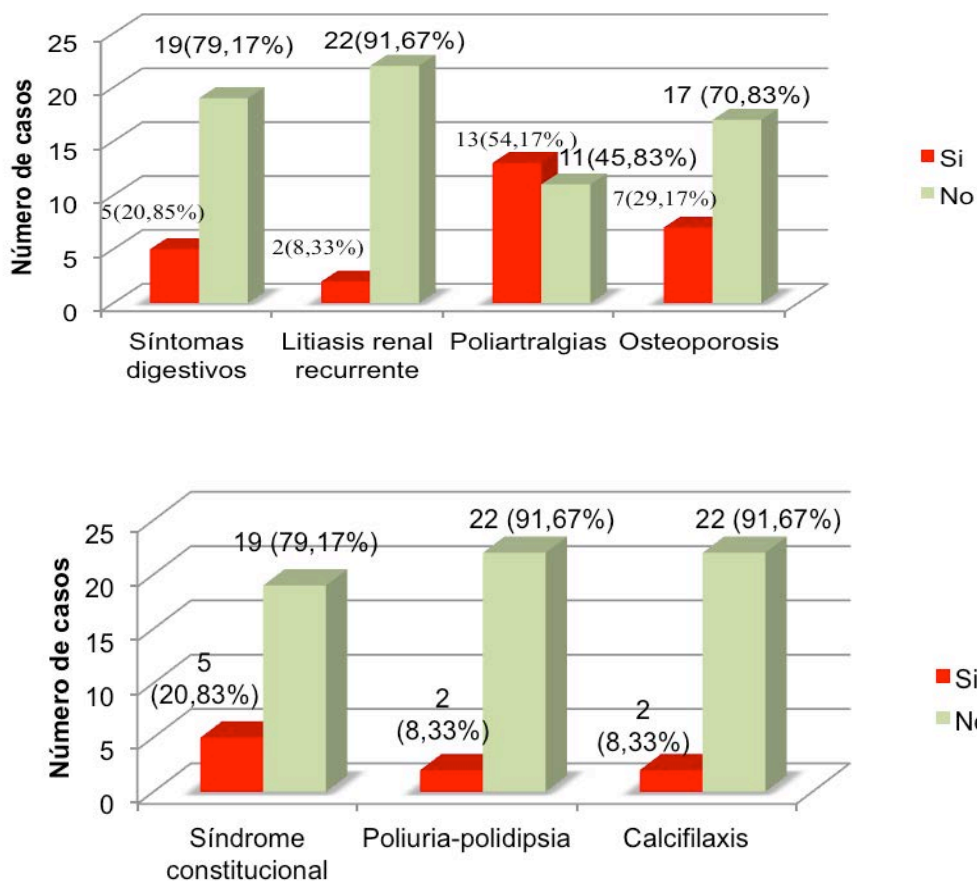


Figura 47. Gráficos de barras con la clínica preoperatoria de los pacientes con HPT terciario.

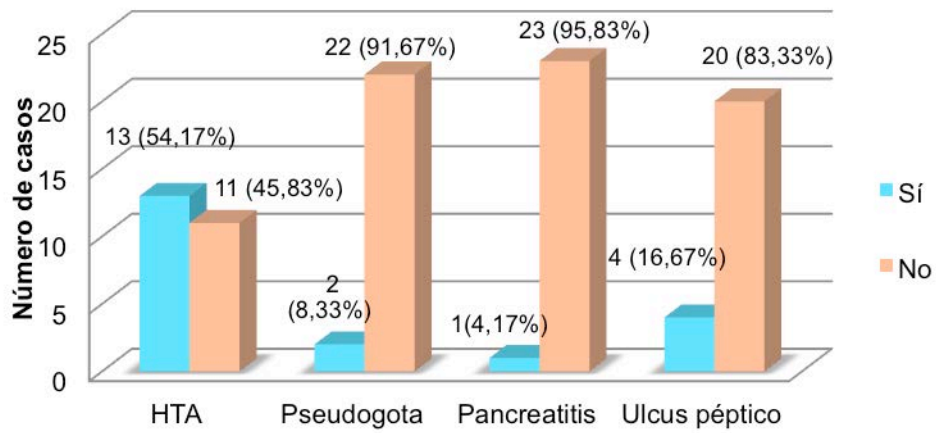
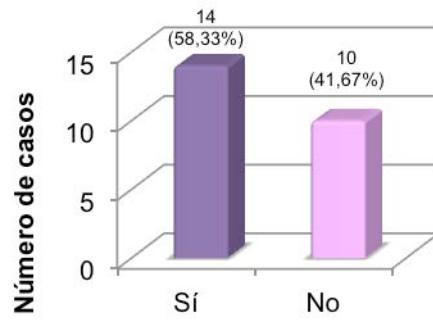


Figura 48. Gráficos de barras con las enfermedades asociadas en los pacientes con HPT terciario.

### 4.2.3 Parámetros metabólicos preoperatorios

Los cifras preoperatorios no siguen la Ley Normal y sus medianas son:

- PTH: 530,5 pg/dL con RI 384,5.
- Calcio corregido: 11,6 mg/dL con RI 1,2.
- Fósforo: 2,9 mg/dL con RI 2,3.
- FA: 145 U/L con RI 127.

### 4.2.4 Análisis de la PTHio

Los valores analíticos intraoperatorios de PTH a nivel central tampoco seguían la ley normal (Tabla 7).

PTHio	Derecha	Izquierda
Antes paratiroidectomía	Md 548,5 pg/ml RI 784 pg/ml	Md 559 pg/ml RI 781 pg/ml
Después paratiroidectomía (15 min)	Md 27,8 pg/ml RI 21,1 pg/ml	Md 31,15 pg/ml RI 26,49 pg/ml

Tabla 7. Md y RI de la PTHio en el HPT terciario.

Al comparar la PTH antes y después de la paratiroidectomía se observa que en ambos lados la diferencia es estadísticamente significativa con una  $p=0,00001$ . La Md y los intervalos de confianza (IC) del cambio de la PTH preparatiroidectomía a la postparatiroidectomía en el lado derecho es de -498,1 pg/ml con un IC del 95% de -1156 a -324,1 pg/ml y del lado izquierdo de -525 pg/ml con un IC del 95% de -1201,2 a -373 pg/ml (Figura 49 y 50).

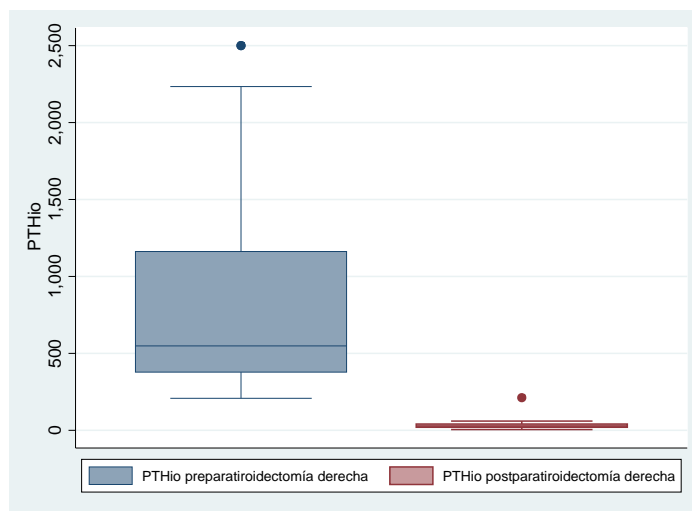


Figura 49. Diagrama de cajas con la PTHio yugular derecha antes y después de la paratiroidectomía en el HPT terciario.

Un 95,40 % es el porcentaje mediano de descenso de la PTHio derecha con un RI de 4,92% y un 93,52% el de la PTHio izquierda con un RI de 5,25%.

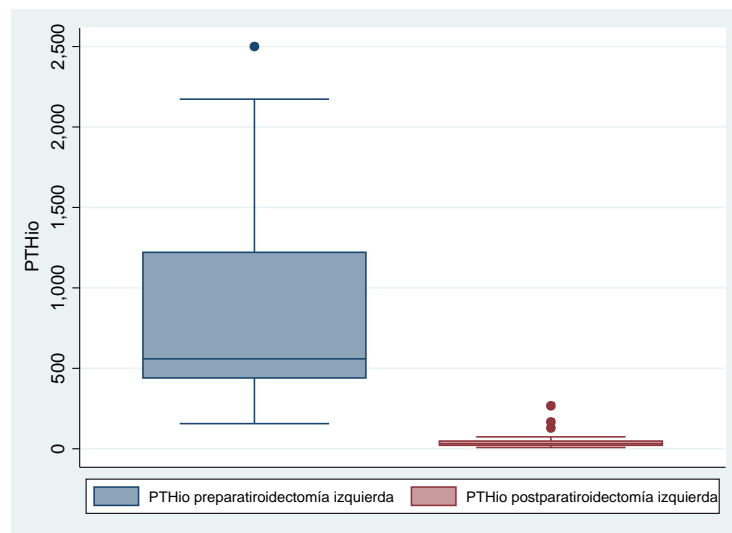


Figura 50. Diagrama de cajas con la PTHio yugular izquierda antes y después de la paratiroidectomía en el HPT terciario.

A todos se le extirparon las 4 glándulas. Sólo hubo 4 glándulas ectópicas de localización intratímica y 3 intratiroideas.

Igual que en el HPT secundario, a todos los pacientes se les administra calcio en el postoperatorio inmediato. No hubo ningún caso de infección de herida, hematoma asfíctico ni parálisis recurrencial permanente.

#### 4.2.5 Estudio anatomopatológico

La anatomía patológica definitiva es de 20 hiperplasias difusas, 3 hiperplasias nodulares y 1 adenoma (Figura 51).

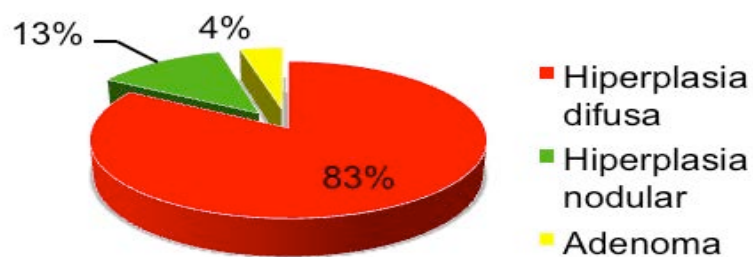


Figura 51. Gráfico circular con la anatomía patológica en el HPT terciario.



#### 4.2.6 Estudio de la funcionalidad del injerto

Los resultados funcionales son de 21 injertos con función correcta (87,5% curación), 2 sin funcionalidad (8,33% de hipoparatiroidismo permanente) y 1 caso de hiperfuncionalidad (4.17% de recidivas) (Figura 52).

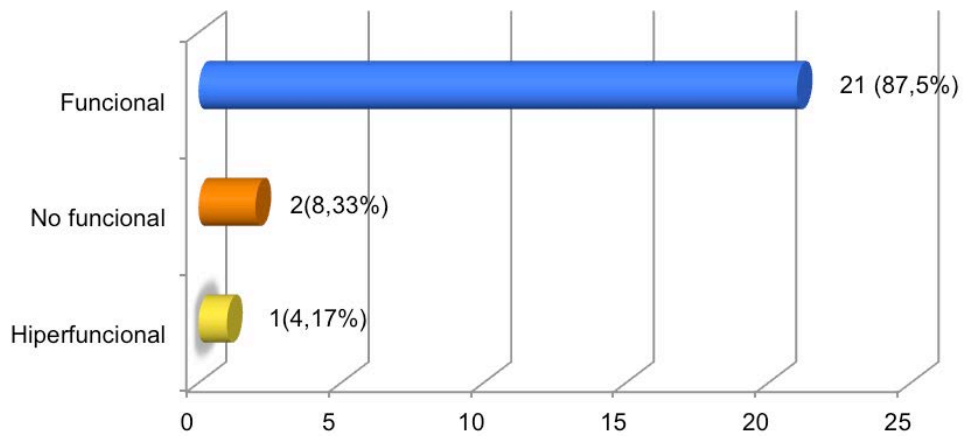


Figura 52. Gráfico de barras con los resultados funcionales tras la intervención quirúrgica en el HPT terciario.

El paciente con HPT postoperatorio toma como tratamiento postoperatorio definitivo cinacalcet y no ha querido proseguir estudio para tratamiento quirúrgico (Tabla 8). Actualmente, ha presentado deterioro de la función renal y está pendiente de nuevo trasplante de renal.

Caso	PTH	Meses	AP previa	Gammagrafía	Tratamiento
1	246	48	Hiperplasia difusa	No realizada	Cinacalcet

Tabla 8. Paciente con HPT postoperatorio en el HPT terciario.

Los dos casos con hipoparatiroidismo permanente son (Tabla 9):

- Caso 1: a partir del quinto año postoperatorio, sus niveles de PTH estaban por debajo de 20 pg/ml con necesidad de Calcio y Vitamina D. Tras 13 años de seguimiento, se mantiene bien y no quiere implantarse tejido paratiroideo.
- Caso 2: en ninguno de los controles postoperatorios, la PTH llega a 10 pg/ml. Fallece a los 96 años por una estenosis aórtica con cardiopatía isquémica.

Caso	PTH	Meses	AP previa	Tratamiento
1	17	60	Hiperplasia difusa	Calcio y Vitamina D
2	6,8	1	Hiperplasia difusa	Calcio y Vitamina D

Tabla 9. Los casos de hipoparatiroidismo permanente postoperatorio en el HPT terciario.

#### 4.2.6.1 PTH

La Md y el RI de la PTH durante el preoperatorio y los controles postoperatorio son las siguientes:

- Preoperatorio: 530,5 pg/mL con RI 384,5.
- Entre el primer mes y los 11 meses: 44 pg/mL con RI 86.
- Entre los 12 meses y los 35 meses: 45 pg/mL con RI 49,5.
- Entre los 36 meses y los 119 meses: 47,4 pg/mL con RI 58,6.
- A partir de los 120 meses: 61,3 pg/mL con RI 65,6.

En la figura 53 se observa la estabilidad de la PTH postoperatoria. Se observa una lógica diferencia estadísticamente entre la PTH preoperatoria y el control anual con una  $p=0,0001$ . Además, al comparar los controles durante el seguimiento, no hay diferencias significativas entre las PTH ( $p= 0,1160$ ) por lo que la enfermedad se estabiliza a partir del año. (Figura 54 y 55).

Igual que en el HPT secundario, se administra a todos los pacientes Calcio y Vitamina D en el postoperatorio inmediato.

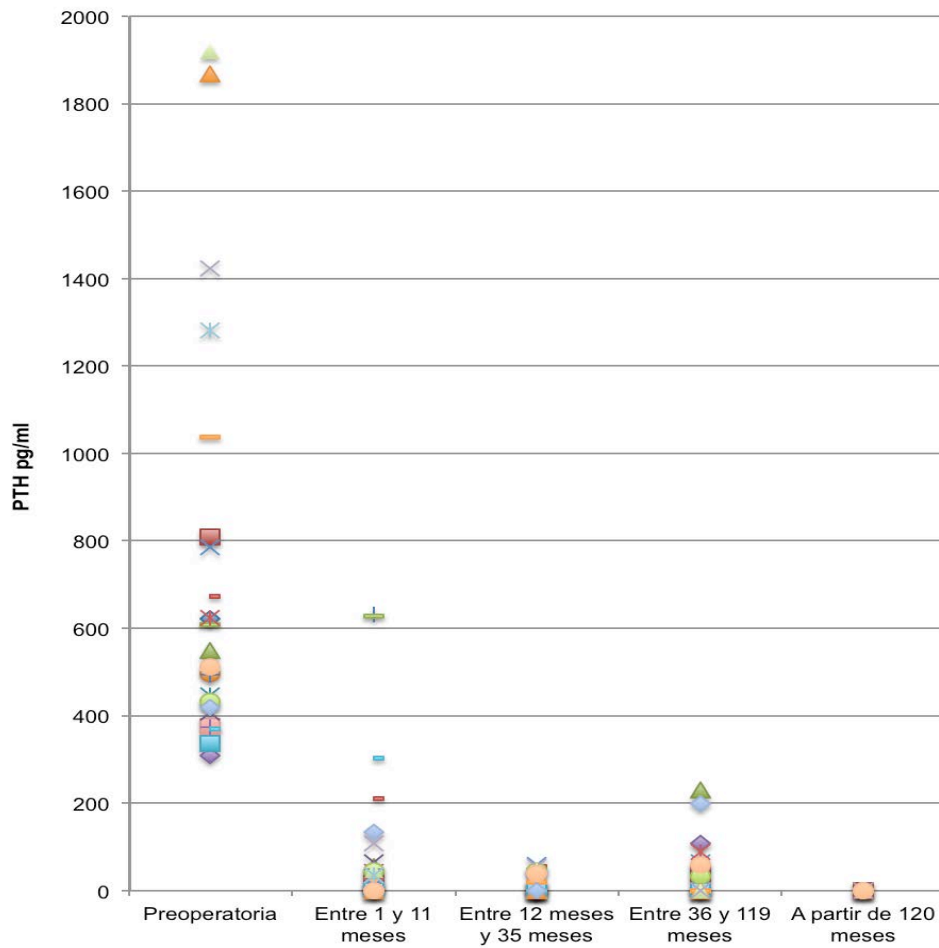


Figura 53 Gráfico de puntos con la evolución de la PTH en el HPT terciario a partir del primer año tras la intervención.

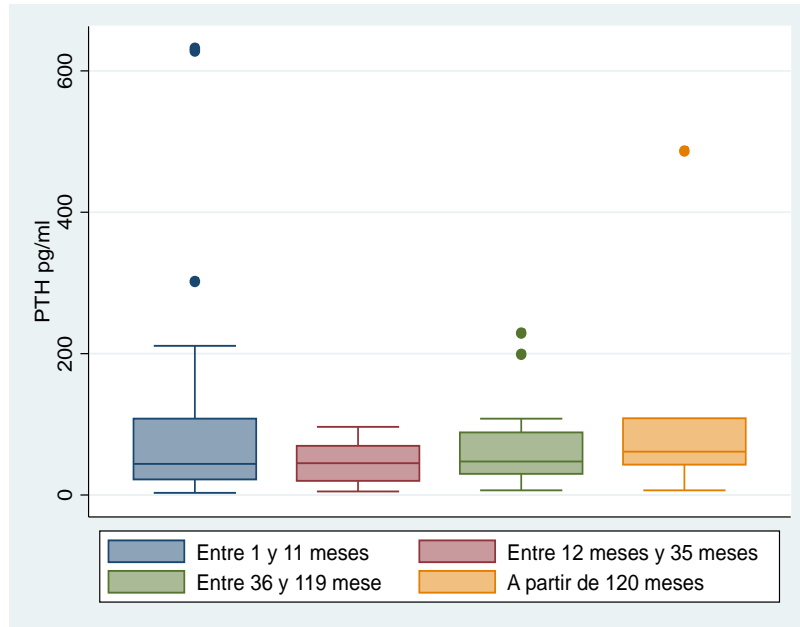


Figura 54. Diagrama de cajas con los controles postoperatorios en intervalos agrupados de seguimiento de PTH en el HPT terciario. Se han excluido los valores preoperatorios por no distorsionar la representación

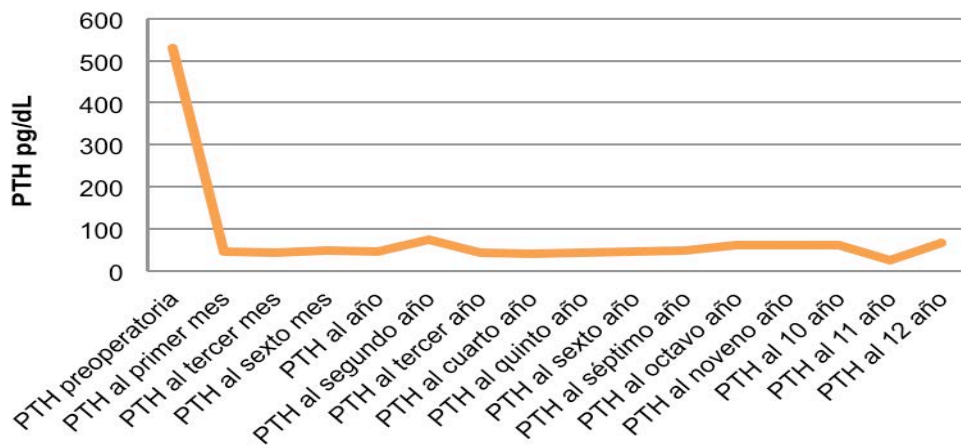


Figura 55. Gráfico de líneas con los valores de PTH preoperatorio y controles postoperatorios por años en el seguimiento del HPT terciario.

#### 4.2.6.2 Calcio corregido

La Md y el RI del calcio corregido durante el preoperatorio y los controles postoperatorio son las siguientes:

- Preoperatorio: 11,6 mg/dl con RI 1,2.
- Entre el primer mes y los 11 meses: 8,91 mg/dl con RI 1,4.
- Entre los 12 meses y los 35 meses: 9,1 mg/dl con RI 0,7.
- Entre los 36 meses y los 119 meses: 9,2 mg/dl con RI 1,2.

- A partir de los 120 meses: 8,6 mg/dl con RI 1,3.

Comparando el calcio corregido preoperatorio con el control anual, existen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,0001$ ). Al aplicar el test ANOVA para medidas repetidas en el calcio corregido postoperatorio, se observa una  $p= 0,065$  por lo que tampoco hay diferencias entre las calcemias a lo largo del seguimiento (Figura 56 y 57).

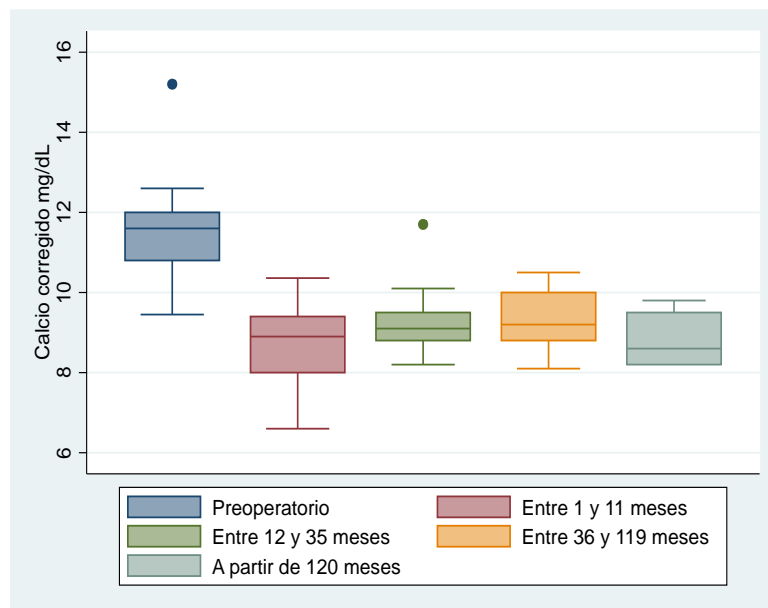


Figura 56. Diagrama de cajas con los controles postoperatorios de calcio corregido en intervalos agrupados de seguimiento en el HPT terciario.



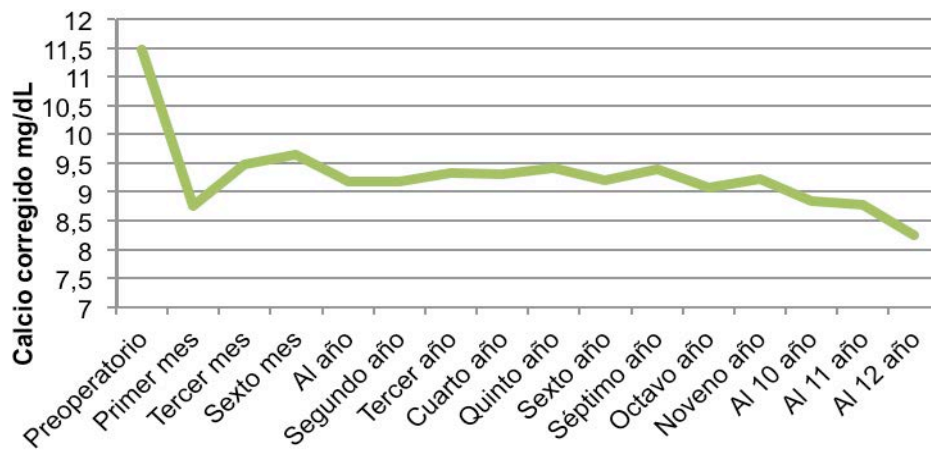


Figura 57. Diagrama de líneas con el calcio corregido preoperatorio y controles postoperatorios por años en el seguimiento en el HPT terciario.

#### 4.2.6.3 Fósforo

La Md y RI correspondientes al fósforo son los siguientes:

- Preoperatorio: 2,9 mg/dl con RI 2,3.
- Entre el primer mes y los 11 meses: 4 mg/dl con RI 1,2.
- Entre los 12 meses y los 35 meses: 3,9 mg/dl con RI 0,8.
- Entre los 36 meses y los 119 meses: 4 mg/dl con RI 1,3.

- A partir de los 120 meses: 4,5 mg/dl con RI 0,7.

En este parámetro, no existen diferencias significativas entre la fosforemia en el preoperatorio y en el control anual con una  $p= 0,5687$ . Tampoco hay diferencias entre los controles postoperatorios de la fosforemia a lo largo de todo el seguimiento con una  $p= 0,4980$ , moviéndose en el rango de la normalidad (Figura 58 y 59).

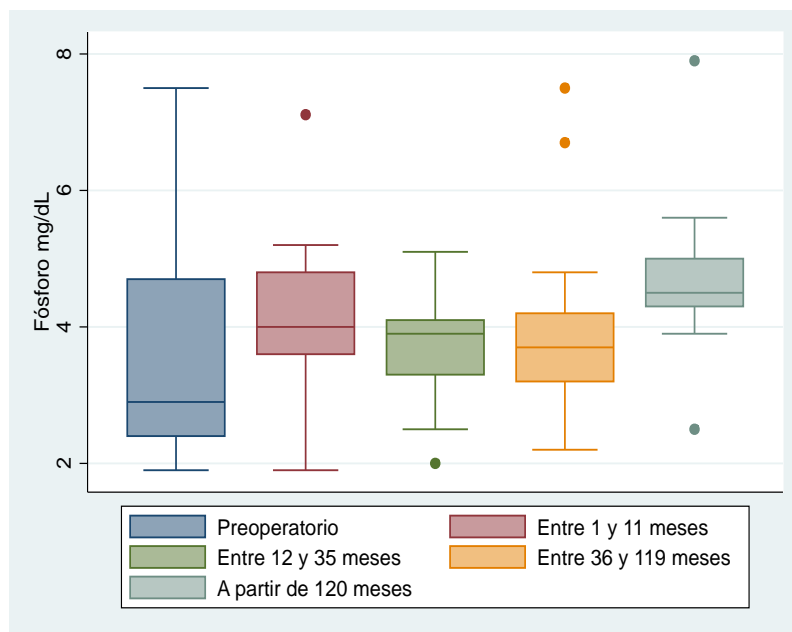


Figura 58. Diagrama de cajas con los controles postoperatorios de fósforo en intervalos agrupados de seguimiento en el HPT terciario.

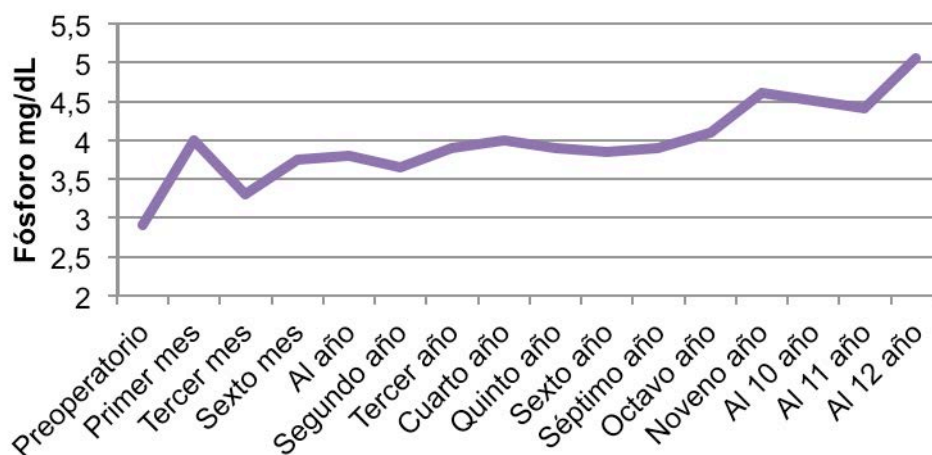


Figura 59. Gráfico de líneas con el fósforo preoperatorio y controles postoperatorios por años en el seguimiento en el HPT terciario.

#### 4.2.6.4 FA

La Md y RI de las FA son los siguientes:

- Preoperatorio: 145 U/L con RI 127.
- Entre 1 y 11 meses: 83 U/L con RI 42.
- Entre 12 y 35 meses: 57,5 U/L con RI 34.
- Entre 36 y 119 meses: 58 U/L con RI 34.
- A partir de los 120 meses: 67 U/L con RI 51.

Existen diferencias entre los valores preoperatorios y el control anual ( $p=0,0005$ ) en las FA. Los controles postoperatorios se pueden

considerar estables ya que no existen diferencias estadísticamente significativas  $p= 0,0571$ , aunque se puede observar que el primer control antes del año es más elevado proporcionalmente que el resto (Figura 60 y 61) .

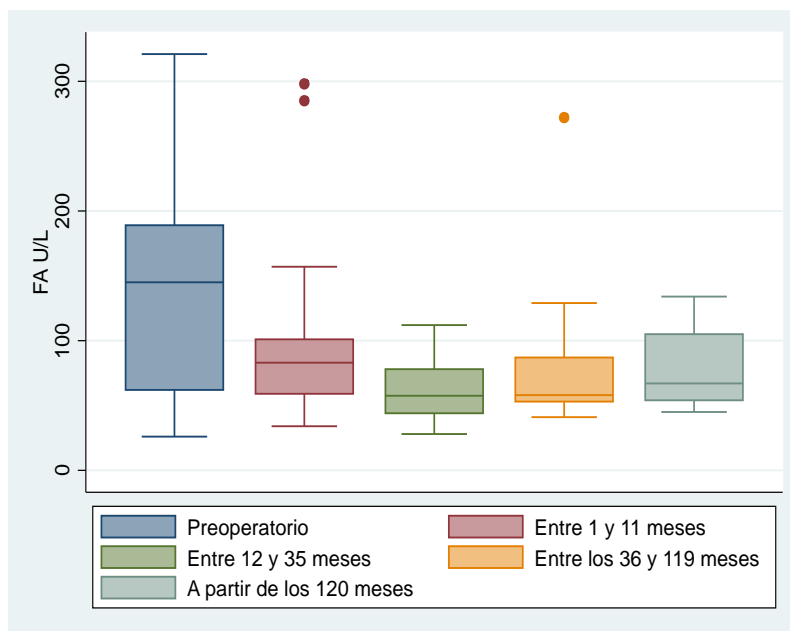


Figura 60. Diagrama de cajas con los controles postoperatorios de las FA en intervalos agrupados de seguimiento en el HPT terciario.

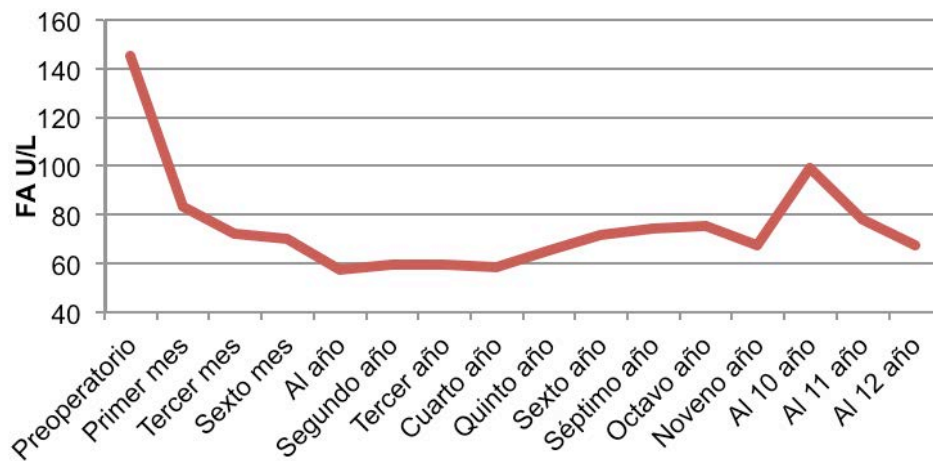


Figura 61. Gráfico de líneas con las FA preoperatorias y controles postoperatorios por años en el seguimiento en el HPT terciario.

#### 4.2.6.5 Relación entre la AP y la funcionalidad del injerto

En el HPT terciario como solo hay un paciente con recidiva de la enfermedad a nivel del injerto, no se puede relacionar con su AP definitiva con  $p=0,870$ , al igual que los dos casos de hipoparatiroidismo permanente con  $p=0,751$ , todos ellos con hiperplasia difusa.

#### *4.2.6.6 Evolución de la clínica*

Clínicamente, los 13 pacientes que referían poliartralgias han notado mejoría tras la intervención quirúrgica.

#### *4.2.6.7 Análisis del FG*

La Md del FG en nuestros pacientes en el preoperatorio y durante el seguimiento se muestra en la tabla 10. Teniendo en cuenta que la variable FG en todos los seguimientos sigue una distribución normal, al aplicar el test de Wilcoxon para comparar las medianas entre los valores preoperatorios y durante el seguimiento, sí que se observan diferencias. La tendencia tras la paratiroidectomía es hacia un descenso del FG durante los 3 primeros años, que posteriormente se recupera y no se diferencia de los valores del preoperatorio (Tabla 10 y figura 62).

FG	Md y RI	p
Preoperatorio	56,78 con RI 27,95	
Primer mes postoperatorio	44,91 con RI 24,04	0,017
Tercer mes postoperatorio	46,52 con RI 32,61	0,018
Sexto mes postoperatorio	44,12 con RI 27,77	0,026
Primer año postoperatorio	50,81 con RI 25,03	0,022
Segundo año postoperatorio	43,87 con RI 25,09	0,014
Tercero año postoperatorio	51,95 con RI 32,71	0,020
Cuarto año postoperatorio	56,61 con RI 32,07	0,156
Quinto año postoperatorio	51,56 con RI 43,83	0,121

Tabla 10. Las medianas y RI del FG durante el preoperatorio y los controles de seguimiento. Los valores p hacen referencia a su comparación con los valores iniciales del preoperatorio.

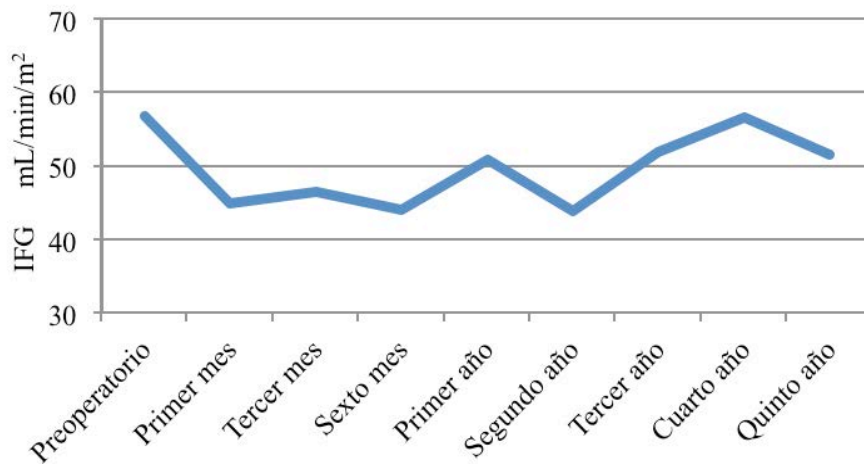


Figura 62. Gráfico de líneas con las medianas del FG del preoperatorio y durante el seguimiento en el HPT terciario.

#### 4.2.7 Seguimiento postoperatorio

Realizamos de nuevo el agrupamiento en 5 períodos para comprobar la estabilidad de la PTH, calculando las medianas y los RI.

El tiempo mediano de seguimiento es de 85 meses (7,08 años) con RI de 82. Desde el inicio del estudio, fallecieron 5 pacientes de los 24 intervenidos (20.83%) (Figura 63 y 64). En ningún caso, la causa fue la



intervención quirúrgica: 4 casos debidos a complicaciones de cardiopatía isquémica y otro caso por una neumonía.

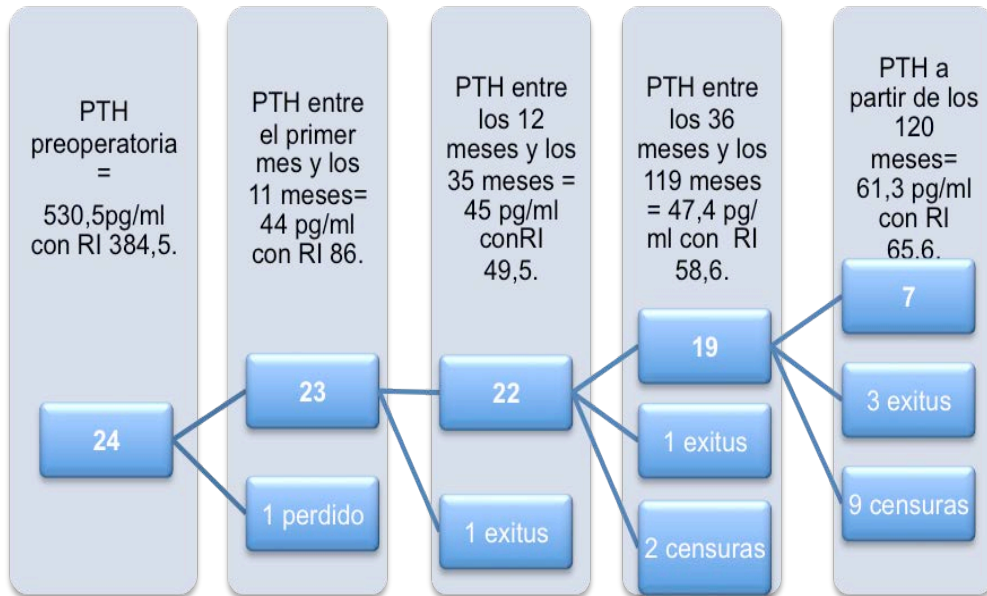


Figura 63. Representación de los períodos de tiempo agrupados y de los pacientes con HPT terciario que los componen con el paso del tiempo (exitus y censuras) con medianas y RI.

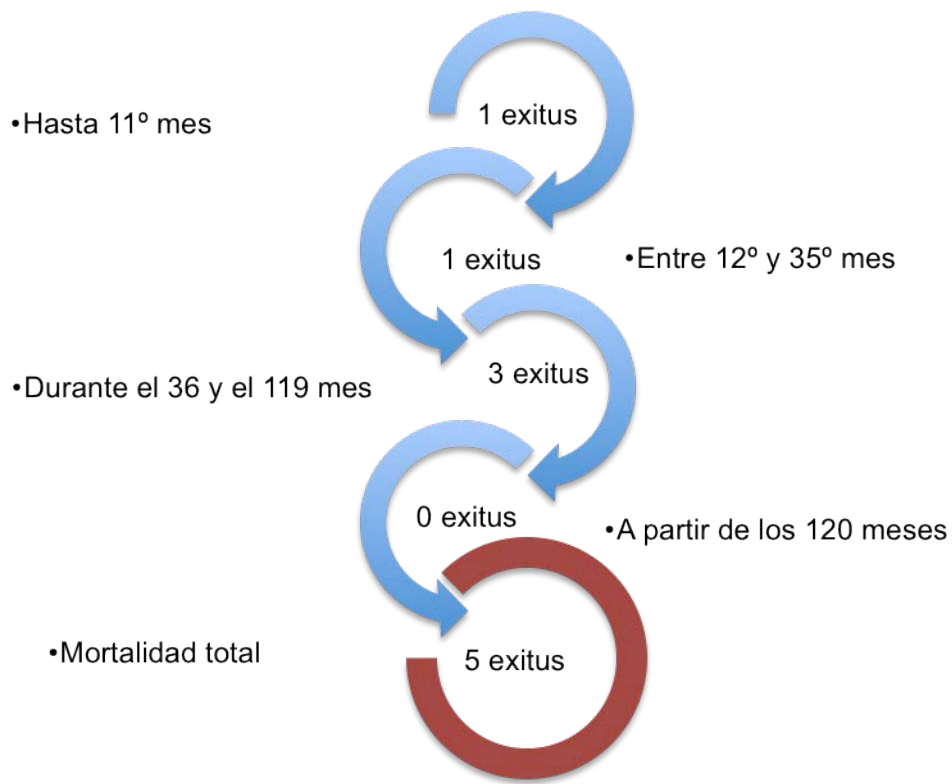


Figura 64. Evolución de la mortalidad en el HPT terciario durante el seguimiento.

### 4.3 HPTP familiar no MEN

#### 4.3.1 Filiación y antecedentes personales

En la serie son siete los pacientes diagnosticados de HPTP aislado familiar, todos ellos pertenecientes a familias diferentes. La media de edad es de 59,49 años con una DE de 12,24. La distribución de sexos es de 6 mujeres frente a 1 hombre (Figura 65).

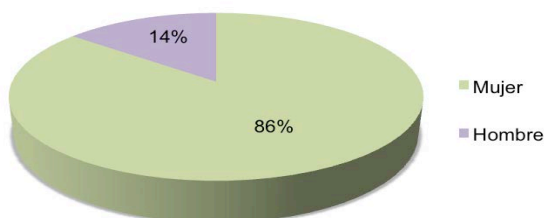


Figura 65. Gráfico circular sobre la distribución por sexos en el HPTP aislado familiar.

Ninguno de ellos tomaba tratamiento preoperatorio.

Todos ellos se intervienen en el momento del diagnóstico del HPT. Además de la PT+AT, en un caso se realizó además lobectomía tiroidea derecha por nódulo tiroideo y en otro exéresis de un quiste tirogloso. De los 7 pacientes, 4 ya estaban intervenidos en otros centros previamente con cirugías menores a una PT (Figura 66).

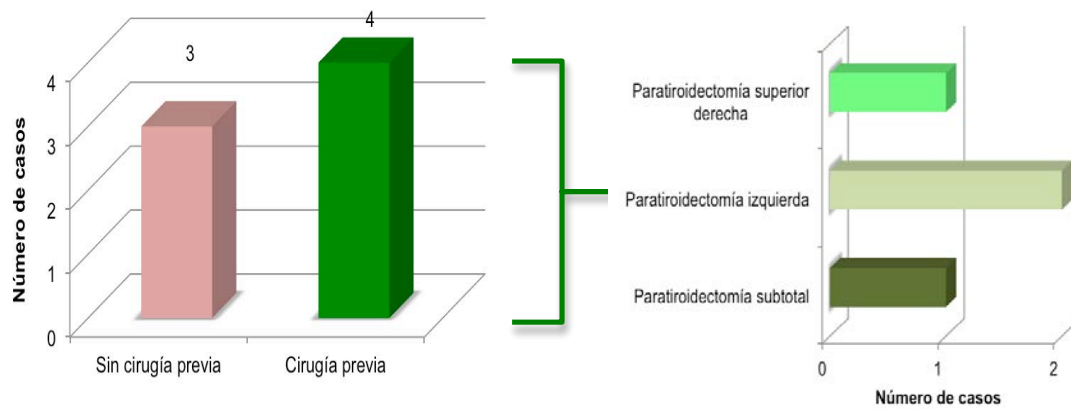


Figura 66. Gráfico de barras con los antecedentes de cirugía paratiroidea previa en el HPTP aislado familiar.

#### 4.3.2 Manifestaciones clínicas

Sólo uno de ellos estaba asintomático presentando el resto clínica variada y combinada, predominando las artralgias (Figura 67).

Como enfermedades asociadas, 3 pacientes tenían HTA.

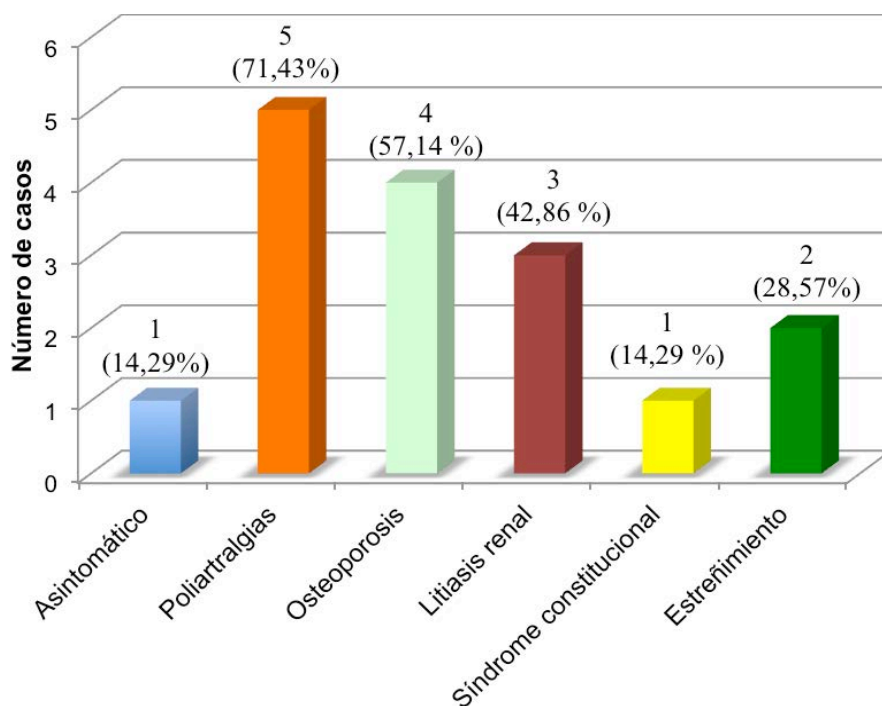


Figura 67. Gráficos de barras con la clínica preoperatoria de los pacientes con HPTP aislado familiar.

### 4.3.3 Parámetros metabólicos preoperatorios

La Md y los RI de los valores analíticos preoperatorios no siguen la Ley Normal y son los siguientes:

- PTH = 366 pg/ml con un RI de 293.

- Calcio corregido con proteínas totales = 11.4 mg/dL con un RI de 1.3 g/dL .
- Fósforo = 3 mg/dL con un RI de 1,5.
- FA = 87 U/L con un RI de 79.

#### **4.3.4 Análisis de la PTHio**

Los detalles de la intervención quirúrgica de cada paciente se muestran en la tabla 11.

Durante la intervención, se realizan las extracciones de PTH a nivel de las venas yugulares antes de realizar la paratiroidectomía y después, a los 15 minutos. Ninguno de esos valores sigue una Ley Normal, por lo que se consideran datos muy divergentes y asimétricos entre los pacientes (Tabla 12).

Caso	Cirugía paratiroidea previa	Número de paratiroides resecaadas	Paratiroides ectópicas	Antebrazo del trasplante	Glándula trasplantada
1	No	4	0	Izquierdo	Inferior derecha
2	Paratiroidectomía izquierda	2	0	Izquierdo	Inferior derecha
3	No	4	0	Derecho	Inferior izquierdo
4	Paratiroidectomía subtotal	1	0	Izquierdo	Inferior derecha
5	Paratiroidectomía izquierda	2	1 retroesofágica	Izquierdo	Inferior derecha
6	Paratiroidectomía superior derecha	3	2 intratímicas	Izquierdo	Inferior derecha
7	No	4	0	Izquierdo	Inferior izquierda

Tabla 11. Detalles de la intervención quirúrgica de los 7 pacientes con HPTP aislado familiar.

PTHio	Derecha	Izquierda
Antes de la paratiroidectomía	Md 263 pg/ml	Md 380 pg/ml
Después de la paratiroidectomía	Md 19.5 pg/ml	Md 21.05 pg/ml

Tabla 12. Medianas y RI de las PTHio derechas e izquierdas en el HPTP aislado familiar.

Se realiza la prueba de aleatorización de Fisher-Pitman, al realizar la comparación entre la PTH preparatiroidectomía y postparatiroidectomía se observa que el descenso de la PTH es estadísticamente significativo en el lado derecho con  $p = 0,015$  y en la del lado izquierdo de  $p = 0,0313$ . La Md de la diferencia entre la PTH preparatiroidectomía y postparatiroidectomía del lado derecho es de -206 pg/ml con un IC del 95% de -2328 a -196.5 pg/ml y del lado izquierdo de -339.9 pg/ml con un IC del 95% de -2321 a -110.2 pg/ml.

El porcentaje mediano de descenso de la PTHio derecha es del 96,63% con un rango intercuartil del 6,66% y de la izquierda del 92.84% con rango intercuartil del 3.87%.



#### **4.3.5 Estudio anatomopatológico**

En todos los casos la anatomía patológica es de hiperplasia difusa.

#### **4.3.6 Estudio de la funcionalidad del injerto**

Todos los pacientes tienen buena funcionalidad del injerto, sin recurrencias ni persistencias. En uno de los casos se determinó un aumento de hasta PTH de 1308 pg/dL el tercer año de seguimiento, con dos gammagrafías negativas y una de ellas con una ligera captación en el brazo del trasplante. Tras varios meses de seguimiento, los valores de PTH han descendido a rangos normales, estando en el último control al octavo año tras la intervención en PTH 71,1 mg/dL y calcio corregido 10,7 mEq/l. Esa determinación aislada de PTH postoperatoria pensamos que se realizó del brazo del trasplante.

No hay ningún enfermo con hipoparatiroidismo permanente. Tampoco ninguno de ellos está tomando tratamiento.

### 4.3.7 Seguimiento postoperatorio

El tiempo mediano de seguimiento es de 34,5 meses y el RI de 92 meses. Ha habido un exitus de un paciente por causas no relacionadas con su hiperparatiroidismo a los 7 meses de la intervención. El tamaño de la muestra desciende progresivamente por el exitus de uno de los pacientes y por las pérdidas de seguimiento tras varios años de intervención quirúrgica.(casos censurados) (Figura 68).

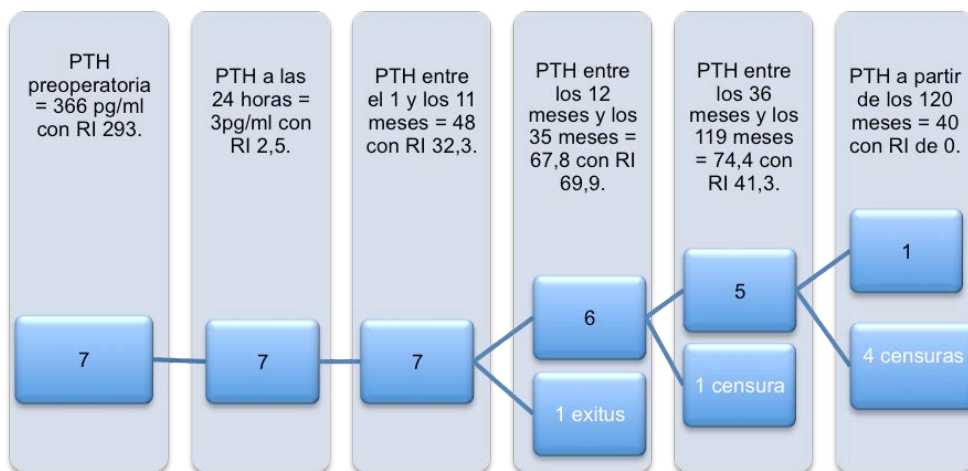


Figura 68. Representación de los períodos de tiempo agrupados y de los pacientes que los componen con el paso del tiempo (exitus y censuras) con mediana v RI en el HPTP familiar no MEN.

## 4.4 Síndrome MEN 1

### 4.4.1 Filiación y antecedentes personales

Se recogen un total de 14 pacientes diagnosticados de Síndrome MEN 1 con una edad M de 36,19 años y una DE de 14.80. La distribución por sexos es de 5 hombres y 9 mujeres (Figura 69).

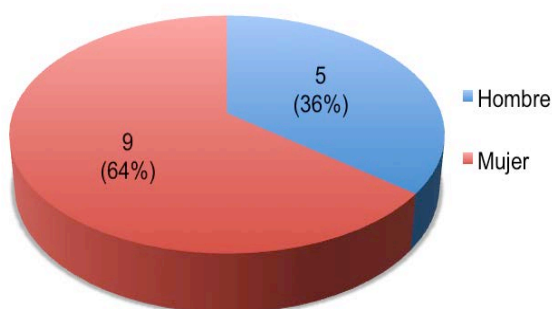


Figura 69. Gráfico circular sobre la distribución por sexos en el síndrome MEN 1.

Del total, solo 5 tienen como primera y única manifestación del síndrome MEN 1 el HPT. Un caso ya había presentado como primera manifestación un tumor pancreático (TP), 4 también un tumor hipofisario (TH) y 4 habían presentado las otras dos manifestaciones del Síndrome MEN, el TP y el TH (Figura 70). Ninguno de ellos toma tratamiento preoperatorio.

Como antecedentes quirúrgicos cervicales, 5 de los pacientes han sido remitidos a nuestro centro después de haberse realizado cirugía paratiroidea previa por otros equipos: 3 con paratiroidectomía simple y 2 con paratiroidectomía subtotal (Figura 71).

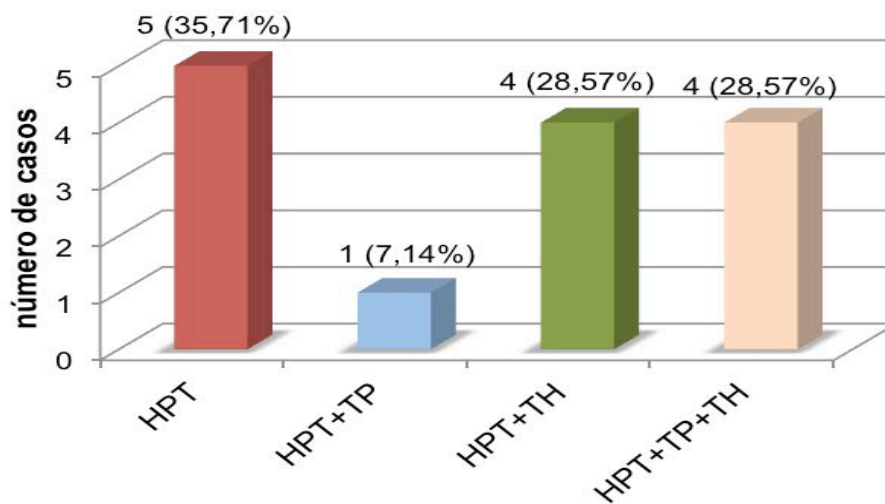


Figura 70. Gráficos de barras con las manifestaciones del síndrome MEN1 en el momento de la intervención quirúrgica.

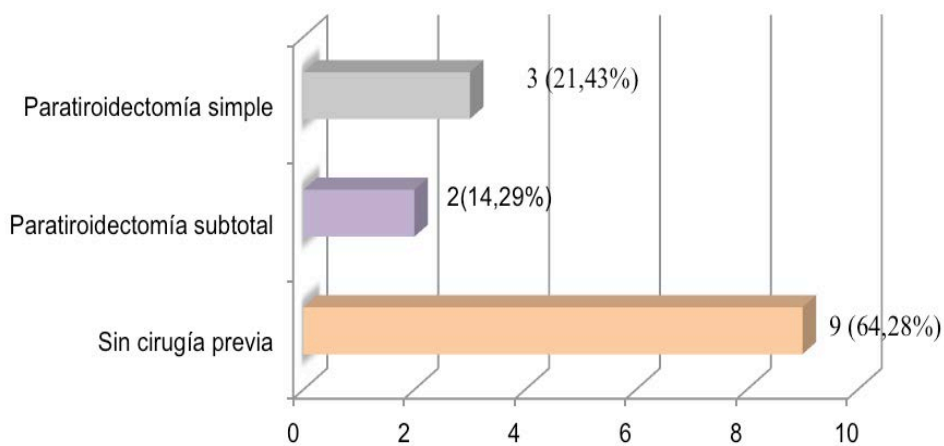


Figura 71. Gráfico de barras con los antecedentes de cirugía paratiroidea previa en el síndrome MEN1.

#### 4.4.2 Manifestaciones clínicas

Clínicamente, 7 pacientes están completamente asintomáticos. En el resto, la sintomatología es heterogénea; las poliartralgias las presentaban 3 casos, habiendo osteoporosis en 2 de ellos; la litiasis renal recurrente y cólicos nefríticos los presentaban 5 pacientes; el estreñimiento en 2 casos y en 1 paciente apareció síndrome constitucional (Figura 72).

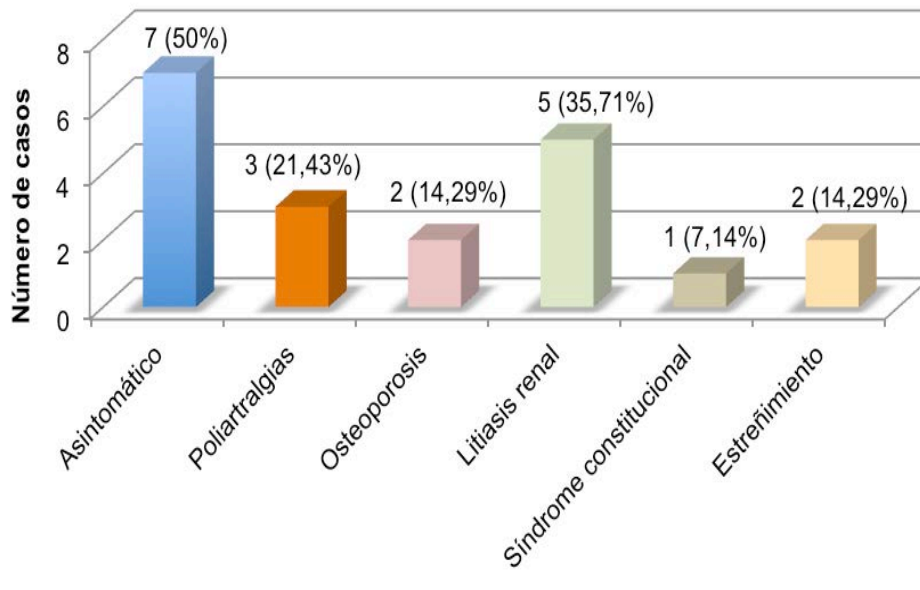


Figura 72. Gráficos de barras con la clínica preoperatoria de los pacientes con síndrome MEN1.

### **4.4.3 Parámetros metabólicos preoperatorios**

Los valores analíticos preoperatorios no siguen la Ley Normal y sus medianas y RI son los siguientes:

- PTH preoperatoria = 187 pg/ml con un RI de 108.
- Calcio corregido con proteínas preoperatorio = 11,15 mg/dL con un RI de 0,8.
- Fósforo = 2,7 mg/dL con un RI 0,8.
- FA = 91 U/L con un RI 41.

### **4.4.4 Análisis de la PTHio**

En el momento del diagnóstico del HPT, se indica la intervención quirúrgica. En solo un caso se realizó además de la paratiroidectomía total con autotrasplante, una lobectomía tiroidea izquierda por un adenoma folicular.

Se realizan intraoperatoriamente las extracciones de PTH a nivel de la vena yugular antes de realizar la paratiroidectomía y después, a los 15 minutos. Igual que sucedió con el HPTP no familiar, los valores no siguen una Ley Normal, probablemente por el tamaño de la muestra no se puede asegurar su homogeneidad. En los casos con paratiroidectomía

subtotal previa, solo se realiza extracción yugular de ese lado (Tabla 13 y figura 73 y 74 ).

Antes de la paratiroidectomía	Md 178,5 pg/ml RI 146,5 pg/ml	Md 231,5 pg/ml RI 375,75 pg/ml
Después de la paratiroidectomía	Md 17,87 pg/ml RI 16,9 pg/ml	Md 17,9 pg/ml RI 19,3 pg/ml

Tabla 13. Medianas y RI de las PTHio derechas e izquierdas en el síndrome MEN 1.

Se realiza la prueba no paramétrica de Fisher-Pitman y se comprueba que tras la paratiroidectomía, la PTH derecha ha descendido significativamente con una  $p= 0,0002$  y la PTH izquierda con una  $p= 0,0005$ , aunque este hallazgo debe tomarse con cautela ya que se trata de un grupo de 14 pacientes.

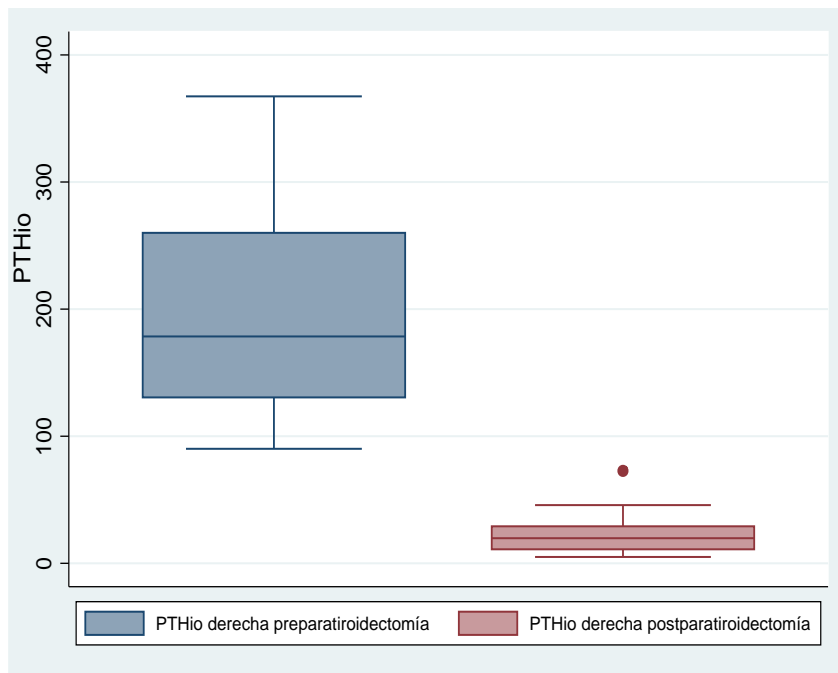


Figura 73. Diagrama de cajas con la PTHio yugular derecha antes y después de la paratiroidectomía en el síndrome MEN 1. Se ha excluido el valor preoperatorio alejado de 1394 pg/ml.

La Md y los IC del descenso (cambio) de la PTH preparatiroidectomía a la postparatiroidectomía en el lado derecho es de -145.53 pg/ml con IC del 95% de -205.93 a -84.19 pg/ml y en el lado izquierdo, con Md de -191.1 pg/ml e IC del 95% de -585.344 a -107.47 pg/ml.



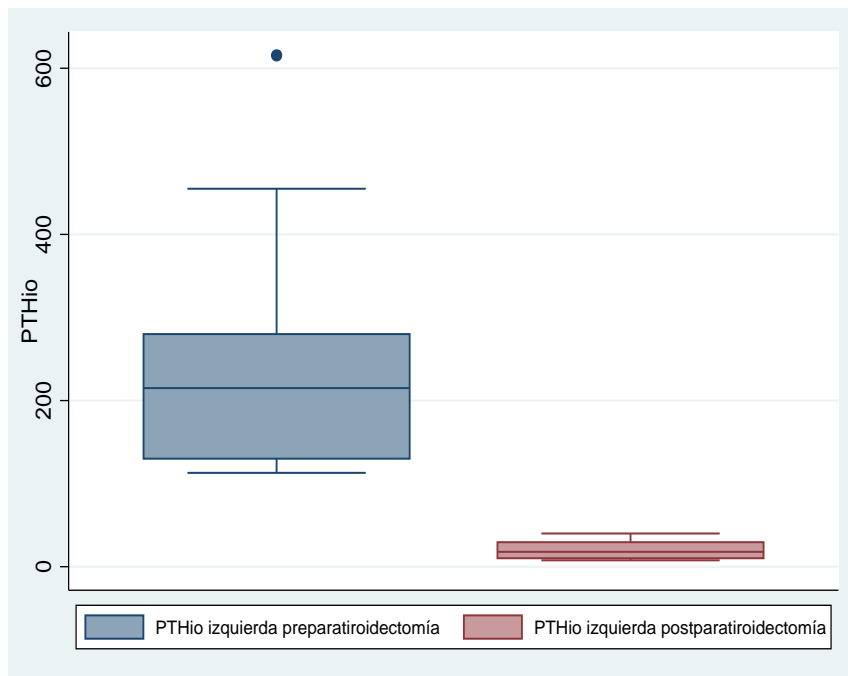


Figura 74. Diagrama de cajas con la PTHio yugular izquierda antes y después de la paratiroidectomía en el síndrome MEN 1. Se han excluido los valores preparatiroidectomía alejados de 1160 v 769 ng/ml.

Un 92,98% fue el porcentaje mediano de descenso de la PTHio derecha con un RI de 10,56% y un 93,19% de la PTHio izquierda con un RI de 10,55%.

#### **4.4.5 Estudio anatomopatológico**

En el estudio anatomopatológico definitivo se observan 12 hiperplasias difusas y 2 con paratiroides normales.

#### **4.4.6 Estudio de la funcionalidad del injerto**

El estudio de las características de cada caso con su intervención quirúrgica y su resultado funcional se resumen en la tabla 14.

Los resultados funcionales son los siguientes:

- 4 casos con hipoparatiroidismo permanente. En el primer control al mes de la intervención, todos tenían niveles medianos de PTH por debajo de 3 pg/dL con rango intercuartil de 2,3pg/dL. La anatomía patológica de los 4 casos era de hiperplasia difusa. Todos toman tratamiento con calcio y vitamina D oral con calcio mediano de 8,35 mg/dL y RI 0,75 mg/dL y calcio corregido de 8,15 mg/dL y RI de 0,8 mg/dL en los últimos controles. Ninguno ha querido implantarse glándula criopreservada
- 8 casos con buena funcionalidad, de los cuales 2 previamente tenían hecha previamente una paratiroidectomía simple y 1 una subtotal. No toman ningún tratamiento.

- 1 caso con sospecha de hiperfuncionalidad del injerto a partir del 6º año postoperatorio, con valores de PTH > 100 mg/dL, con cirugía previa de paratiroidectomía simple.
- 1 caso con sospecha de persistencia de la enfermedad, con cirugía previa de paratiroidectomía subtotal y controles de PTH elevados desde el primer control al mes postoperatorio. No obstante, no llega a cumplir los criterios de nueva intervención.

Caso	Cirugía paratiroidea previa	Glándulas resecadas	Paratiroides ectópicas	Antebrazo del trasplante	Glándula del trasplante	Función paratiroidea
1	No	4	No	Izquierdo	Superior izquierda	Funcional
2	PS	1	No	Izquierdo	Superior izquierda	Funcional
3	No	5	1 mediastínica	Izquierdo	Superior izquierda	Funcional
4	No	4	No	Izquierdo	Inferior derecha	No funcional
5	No	4	No	Izquierdo	Inferior derecha	Funcional
6	Paratiroidectomía Simple	3	No	Derecho	Superior izquierda	Hiperfuncional (hipertrofia del injerto)
7	No	4	No	Izquierdo	Superior derecha	No Funcional

8	No	4	1 intratímica	Derecho	Superior izquierda	Funcional
9	Paratiroidectomía Simple	4	No	Izquierdo	Inferior izquierda	Funcional
10	No	4	No	Izquierdo	Superior izquierda	No funcional
11	Paratiroidectomía Simple	3	No	Izquierdo	Superior izquierda	Funcional
12	No	4	No	Izquierdo	Superior derecha	No funcional
13	No	3	No	Izquierdo	Inferior izquierda	Funcional
14	PS	1	No	Izquierdo	Inferior derecha	Hiperfuncional (HPT persistente)

Tabla 14. Detalles de la intervención quirúrgica y resultados funcionales de los 14 pacientes con síndrome MEN 1.

#### 4.4.7 Seguimiento postoperatorio

La Md de seguimiento es de 56,84 meses (4,74 años) con un RI de 114,32 meses (9,53 años).

Actualmente, los 14 enfermos siguen vivos (Figura 75).

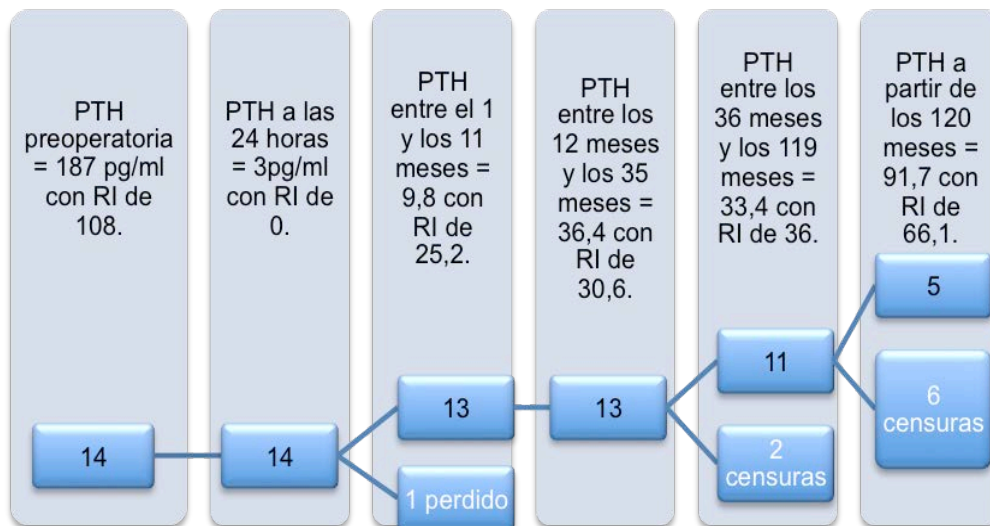


Figura 75. Representación de los períodos de tiempo agrupados y de los pacientes que los componen con el paso del tiempo (exitus y censuras) con Md y RI en el MEN I. familiar no MEN.

## 4.5 HPTP MEN IIA

Los tres pacientes con Síndrome MEN IIA tiene las siguientes características ( Tabla 15 ).

Sexo y edad	Manifestaciones del MEN IIA	Clínica	PTH preoperatoria	Función paratiroidea	Tratamiento postoperatorio
11 Hombre	CMT	No	35.7	Funcional	No
34 Mujer	CMT + Feocromocitoma	Litiasis renal	98	No funcional	Calcio y vitamina D
38 Mujer	CMT + Feocromocitoma	No	85	Funcional	No

Tabla 15. Detalles de los pacientes con síndrome MEN 2A.

En todos los casos se realizó la paratiroidectomía total porque al realizar la cirugía tiroidea y el vaciamiento cervical, no se podía asegurar la viabilidad de las paratiroides. No se realizó determinación de PTHio. Los 3 pacientes están libres de enfermedad, con calcitoninas y catecolaminas normales.



## **5. DISCUSIÓN**

217



El tratamiento de la patología de las glándulas paratiroides ha evolucionado los últimos años desde sus inicios en el siglo XIX, debido sobre todo a que cada vez se controlan más de cerca estos enfermos con equipos multidisciplinares.

Los casos de HPT secundario y terciario son cada vez más frecuentes dado que la IR y el trasplante renal se controlan mejor y los pacientes tienen mayor supervivencia y una mejor calidad de vida<sup>83</sup>. Además, dado que el HPT puede ser un factor importante en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes debe siempre tenerse en cuenta en los dializados y en los trasplantados renales. No obstante, son enfermos que cada vez se intervienen menos por los avances en tratamientos farmacológicos más efectivos, quedando la indicación quirúrgica como el último escalón terapéutico.

La experiencia de la mayoría de grupos que realizan de forma rutinaria la paratiroidectomía total con autotrasplante es en el HPT secundario y en el terciario, ya que son mucho más prevalentes que el resto de patologías. En la literatura, por lo que respecta al tratamiento quirúrgico del MEN I, el MEN IIA y el HPTP familiar no MEN la bibliografía es mucho más escasa: hay menos pacientes y los seguimientos son más cortos.

A continuación, la discusión se organizará en 5 apartados, cada uno correspondiendo a una etiología del HPT multiglandular, tratando en cada uno los aspectos más relevantes.

### **5.1. HPT secundario**

Los primeros años de recogido de nuestros datos, entre el 1995 y el 2001, además de realizarse la PT+AT, se realizaba la PS. Fue en el 2002, cuando se crearon las Unidades Quirúrgicas y solamente los cirujanos de la unidad operaban a estos pacientes, se indicaron más casos. El segundo descenso de nuestra casuística hasta la actualidad se debe a la introducción del cinacalcet, con muchos menos pacientes en los que finalmente se indica la intervención quirúrgica (Figura 76).

Una vez aparece el HPT secundario en los pacientes con IRC, el servicio de Nefrología controla el proceso hasta que ya no responden al tratamiento médico y no se controla la sintomatología. Es en ese momento cuando nos remiten a los pacientes para intervención quirúrgica.

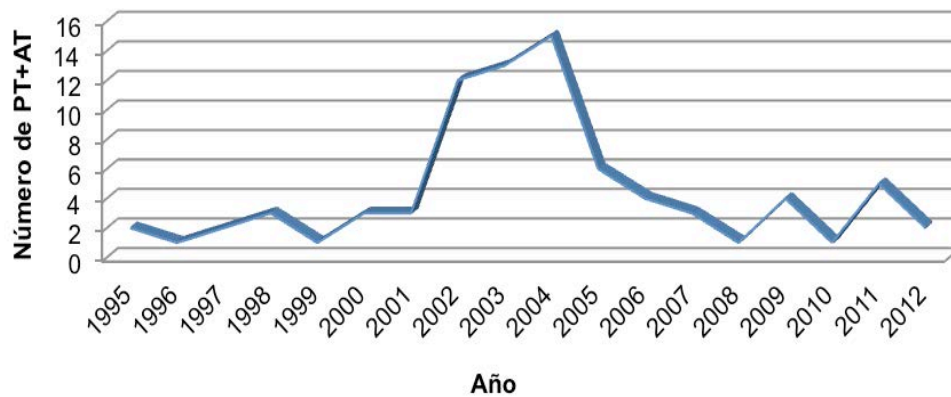


Figura 76. Gráfico de líneas con la evolución del número de pacientes con HPT secundario que se intervienen por año en nuestro centro.

En los casos de HPT secundario, son las manifestaciones clínicas y el mal control de la PTH pese al tratamiento médico los que marcan la indicación de paratiroidectomía. Los fármacos clásicos para el manejo del HPT secundario han sido los análogos de la vitamina D y los quelantes del fósforo<sup>87</sup>. Actualmente, se asocian los calcimiméticos y se ha visto su efectividad a la hora de normalizar o descender los niveles de PTH, junto a la reducción del calcio y del fósforo<sup>88,118</sup>. A la vez, existen algunos estudios que ha demostrado que los calcimiméticos reducen el riesgo de complicaciones asociadas al HPT como son las fracturas y la enfermedad cardiovascular<sup>119, 120</sup>, aunque no todas las series están de acuerdo ya que los estudios no han sido realizado durante períodos largos de tiempo<sup>87,90</sup>.

Los defensores de este tratamiento alegan que cuando antes se introduzca en el tratamiento del HPT secundario, mejor van a ser los resultados, si bien se incrementan los costes<sup>121</sup>. Los precios de venta del laboratorio y al público del cinacalcet (Mimpara 30,60 y 90 mg ®) con 28 comprimidos son muy elevados (Tabla 16) . Dado que la mayoría de los pacientes que lo toman es a dosis máxima y de forma continua, sigue sin estar claro su beneficio real.

Formas de presentación	Precio de venta del laboratorio	Precio vendido al público
Cinacalcet 30 mg	179,1 €	234,01 €
Cinacalcet 60 mg	330,42 €	396,58 €
Cinacalcet 90 mg	495,62 €	568,39 €

Tabla 16. Precios sobre las presentaciones del Cinacalcet disponibles.

No obstante, se siguen realizando más estudios que analizan sobre todo el coste-efectividad de los calcimiméticos a largo plazo, ya que dicho tratamiento se va a mantener asociado o no a los análogos de la vitamina D. Cualquiera que sea el tratamiento médico a administrar, ha de tenerse en cuenta que van a ser tratamientos crónicos y de por vida si no se intervienen o no esta indicada la paratiroidectomía. De entrada, si el tratamiento quirúrgico es efectivo y el autotrasplante es funcional, los costes del pacientes van a ser solamente los propios del tratamiento de diálisis y del resto de comorbilidades de la IR, que también los tienen los que toman el tratamiento médico. En nuestra serie, solo 8 de nuestros 81 enfermos estaban en tratamiento con cinacalcet y no consiguió controlarse el HPT.

No tenemos un valor de PTH que indique la necesidad de la paratiroidectomía, pero nuestros enfermos suelen estar por encima de los 1000 pg/ml de PTH, con clínica positiva y sin respuesta al tratamiento médico.

Nosotros realizamos de forma rutinaria la localización preoperatoria con gammagrafía con MIBI en doble fase. El compuesto es el hexaquis isobutil isonitrilo (sestamibi) (MIBI) y utiliza como marcador el tecnecio 99 (99mTc), que al tener una vida media corta se puede administrar a dosis altas sin exposición radioactiva elevada, lo que permite imágenes de

mayor calidad y menor absorción de los tejidos vecinos<sup>122</sup>. Algunos centros la usan para saber si ha habido respuesta al tratamiento médico según la intensidad de la captación de las glándulas, o en cualquier caso como predictor de su respuesta, ya que si la captación es muy intensa, la mejoría con fármacos del HPT es menos probable<sup>123,124</sup>. La positividad de la prueba se relaciona con el estado avanzado de la enfermedad por lo que dependiendo del grado de hiperplasia habrá más o menos captación de isótopo. Otra utilidad es para elegir cuál es el remanente de glándula más adecuado para dejar in situ o para el trasplante en la paratiroidectomía subtotal o en la total con autotrasplante, eligiendo la menos captante siempre. Nuestro objetivo cuando la solicitamos es el diagnóstico de glándulas de localización ectópica o supernumeraria. Otros grupos, en cambio no realizan pruebas de localización preoperatoria en la primera intervención y sólo las utilizan para localizar persistencia o recurrencias<sup>105</sup>. Además, si se asocia a la gammagrafía un ecografía cervical, aumenta la sensibilidad de ambas pruebas y además se descarta patología tiroidea<sup>125,126</sup>. En los casos que ambas pruebas fueran negativas, algunos centros realizan un PET (tomografía por emisión de positrones), y por último una TC o RMN como último escalón de técnica de imagen<sup>122</sup>. Nosotros solamente lo solicitamos en los casos de reintervenciones. Los últimos años se están empezando a aportar datos de escáneres híbridos que integran la funcionalidad con la anatomía glandular como el PET/TC o el SPECT/TC y se está observando mayor sensibilidad que la gammagrafía



con Tecnecio sesta-MIBI en la evaluación preoperatoria y aporta datos más precisos de las localizaciones de las paratiroides <sup>122,127</sup>, que pueden ser de más utilidad en las persistencias o las recurrencias de la enfermedad. El principal inconveniente es que no están disponible en todos los centros.

En la literatura, el tratamiento quirúrgico del HPT secundario es variado aunque la mayoría de grupos realizan la PS o la PT + AT, quedando prácticamente en desuso realizar una PT sin autotrasplante. El grupo de Drakopoulos<sup>84</sup> que realiza de forma habitual la PT aislada, apunta que aunque casi el 100% de los enfermos intervenidos requieren una dieta, calcio y vitamina D exógeno para siempre por el hipoparatiroidismo permanente, consigue calcemias controladas y desaparición de la clínica. Las dos mayores críticas de este procedimiento son la nula producción de PTH de forma fisiológica con el consecuente deterioro estructural y metabólico del hueso y el tratamiento médico indefinido que se requiere en estos pacientes que ya de entrada están polimedicados por su nefropatía<sup>86</sup>. Sus defensores alegan además las casi nulas recurrencias de la enfermedad, aunque se encuentran entre el 5% y el 12,2% en algunas series <sup>128,129</sup>, mientras que otros con menores recidivas, tiene series con menos pacientes y seguimientos medios menores de 2 años<sup>130,131</sup>. Es por ello, que la ventaja teórica de las escasas recidivas cervicales no está tan clara ya que se acerca a la de las otras técnicas.

La mayoría de las series que comparan la PS con la PT+AT acaban concluyendo que dadas las facilidades de reintervención en los casos de recidivas del HPT, debería realizarse esta última técnica de forma habitual<sup>18,132,133</sup>. No obstante, algunos grupos como el Cattan et al siguen apostando por la PS porque defienden que las tasas de éxito tras recurrencias del HPT son mayores, ya que la hiperplasia se encuentra localizada en el remanente cervical sin dudas en el diagnóstico de localización<sup>134</sup>, aunque no tienen en cuenta que puede ser de una glándula supernumeraria y no del remanente. En la PT+AT se puede localizar en el implante o a nivel cervical, siendo sus tasas de éxito en las reintervenciones cervicales del 70%, mientras que en la subtotal son del 87%<sup>134</sup>. Nuestros resultados con la PT+AT son de dos pacientes (2,5%) con recidivas cervicales, uno con persistencia y otro con recurrencia.

Nuestra serie tiene un porcentaje de éxito de la PT+AT del 87,5%, con 6,25% de recidiva del injerto. Las reintervenciones por esta hipertrofia del injerto en el antebrazo o por recurrencia cervical tiene un éxito de 85,71% (solo en una paciente se tuvo que realizar exéresis en tres ocasiones del injerto), sin olvidar además que el seguimiento medio de nuestros pacientes es de más de 6 años, poco habitual en el resto de estudios. El grupo de Tominaga y colaboradores que también defienden esta técnica, aportan unas cifras del 9,3% de recurrencias a nivel del injerto con un grupo de más de 2500 pacientes, sin hipoparatiroidismo

postoperatorio y buen control calcémico posterior con un 19,1% de reintervenciones del injerto por ser insuficientes o reaparecer con el tiempo<sup>39</sup>. En los casos de la persistencia del mal control y gammagrafía con MIBI negativa en antebrazo, recomiendan buscar a nivel cervical o mediastínico una nueva glándula paratiroidea supernumeraria<sup>39</sup>.

Dado que el HPT secundario es una enfermedad crónica y las glándulas están enfermas siempre, es de esperar que en cualquiera de las técnicas empleadas con el tiempo aparezca la recidiva sin haberse visto más frecuencia en una técnica que en otra <sup>39,135</sup>. Por ello, los estudios con más tiempo de seguimiento, tienen mayores recidivas del injerto en antebrazo o del remanente cervical si realizan PS. Citando de nuevo a Tominaga y colaboradores, han observado que las frecuencias acumuladas de la recurrencia del HPT secundario en el injerto va en aumento con el tiempo tras la primera intervención<sup>39</sup> (Figura 77). Por ello, dado que son enfermos crónicos complejos y que su esperanza de vida es cada vez mayor, es de esperar que el diagnóstico de HPT recurrente sea progresivamente más frecuente en estos pacientes y su tratamiento deba estar bien definido.

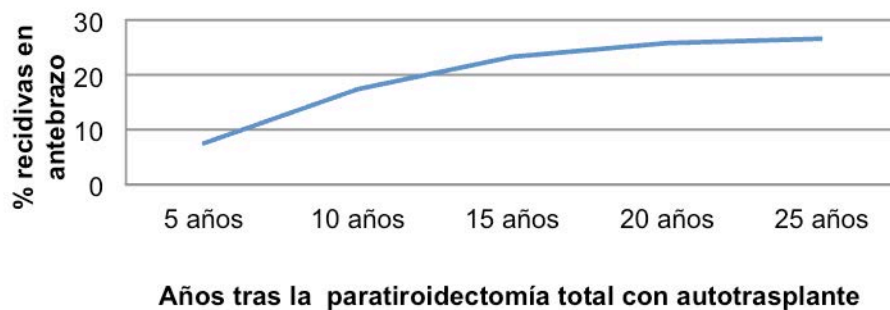


Figura 77. Gráfico de líneas sobre las frecuencias acumuladas de la recurrencia del HPT secundario en el injerto tras la primera intervención<sup>30</sup>.

Las recurrencias del HPT secundario es un problema nada desdeñable en estos pacientes y su tratamiento debe ser lo más sencillo posible, con escasa morbilidad y buenos resultados. Los grupos con mayor experiencia en la PT+AT la defienden justamente por varios motivos<sup>39,131,132,135,136</sup>.

- Su mayor facilidad técnica dado que el injerto está marcado en el antebrazo y se puede reseca parcialmente con anestesia local, siendo posteriormente funcional y con buenos controles calcémicos y de PTH.
- Los nulos riesgos de lesiones recurrenciales, que no son insignificantes en las reintervenciones cervicales. La cirugía de

la recidiva a nivel del brazo es mucho más sencilla que a nivel cervical.

- La forma de llegar al diagnóstico de la hipertrofia del injerto es sencilla y se confirma con la captación positiva en la gammagrafía con MIBI, con la determinación del gradiente de la PTH en el brazo del injerto y en el contrario ( mayor de 1,5-2 ) o con el test clásico de Casanova. Como último recurso se puede solicitar una ecografía o RMN si existen dudas y no se palpa la tumoración.

Otro punto a tener en cuenta y que afecta directamente a las recurrencias o las persistencias del HPT secundario es la presencia de una glándula de localización ectópica o supernumeraria que no se ha encontrado en la primera intervención. Según Gomes y colaboradores, la localización ectópica más frecuente en el HPT secundario es el parénquima tiroideo, seguida del ligamento tirotímico y del timo<sup>137</sup>. Afirman que su frecuencia no es despreciable y que dado que su diagnóstico en el preoperatorio es difícil, hay que realizar su búsqueda de forma rutinaria a nivel intraoperatorio en estos pacientes, sobre todo si no se han encontrado las 4 glándulas<sup>137</sup>. La mayoría de los grupos que realizan PS y encuentran las 4 glándulas, no realizan tiemectomía transcervical de rutina y la reservan para los casos que no han encontrado la glándula paratiroides inferior de ese mismo lado. En cambio, el grupo de Schneider con amplia

experiencia y más de 400 pacientes, publicó que hasta en un 44,5% de los casos resecó glándulas intratímicas, siendo de localización ectópica 39,3% y supernumerarias 6,5% (dializados 7,4% y 3,9% predializados)<sup>138</sup>. Dados estos hallazgos, concluye que aunque en pacientes predializados es discutible la realización rutinaria de la timectomía transcervical bilateral, debe ser obligado en los pacientes en diálisis permanente, no subsidiarios de trasplante renal<sup>138</sup>. Además, en otro de sus estudios, destaca la necesidad de hacer la timectomía bilateral y lo más completa posible para evitar futuras reexploraciones cervicales. Y en los casos con reexploraciones cervicales, casi en un 30% de los pacientes la glándula causante de la persistencia o de la recidiva del HPT se encontraba en el timo<sup>131</sup>.

Apoyando la misma idea de la timectomía transcervical bilateral en todos los pacientes, se encuentra Uno et al que con más de 900 pacientes encuentra en un 45,3% glándulas intratímicas ( 269 ectópicas, 62 supernumerarias y 78 con ectópica y supernumeraria a la vez )<sup>139</sup>. Pattou et al reafirma que la ubicación por frecuencia de glándulas supernumerarias es en primer lugar el timo, el surco retroesofágico, la vaina carotídea y por último, el mediastino y que la frecuencia de aparición es del 30% en estos pacientes, siendo mayoritariamente en el timo. Además, responsabiliza a las glándulas ectópicas hasta en un 32% de los casos de persistencia o recurrencia del HPT renal<sup>140</sup>.

Nuestro grupo, realizamos la timectomía transcervical bilateral de rutina, justamente para disminuir el número de reintervenciones por glándulas supernumerarias y ser la localización ectópica más frecuente (Figura 78).

Además se intentan localizar las glándulas ectópicas o supernumerarias en el estudio preoperatorio con la gammagrafía con MIBI. Fong-Fu y colaboradores, que también realizan el autotrasplante y la timectomía de rutina

no presentan recurrencias a los dos años de seguimiento<sup>141</sup>. En el lado contrario, se encuentran otros grupos como el de Ming-Lang y colaboradores, que independientemente de la técnica que utilizan, no la realizan a no ser que no encuentren las 4 glándulas<sup>142</sup>. Sus recurrencias son del 4,5% en las PT y del 18% en las PT+AT y las PS, que se analizan de forma conjunta con 5 años de seguimiento en ambos grupos<sup>142</sup>. Schlosser et al comparan la PT+AT y timectomía bilateral con la PT sin timectomía de rutina, y aunque su estudio tiene a 50 pacientes en cada técnica, calculan que se necesitarían unos 4000 enfermos para poder

#### Supernumerarias:

- n=6
- 7,5%

#### Ectópicas:

- n=19
- 24,05%:
  - 11 intratímicas
  - 4 intratorideas
  - 2 en vaina carotídea
  - 1 retroesofágica
  - 1 mediastínica

Figura 78. Glándulas supernumerarias y ectópicas en el HPT secundario.

hacer un estudio metodológicamente correcto y fiable para valorar las recurrencias<sup>143</sup>. A pesar de que no se pueda demostrar con una buena metodología y diseño que hay que realizarla, creemos que hay que realizarla dada la frecuencia de las glándulas intratímicas y supernumerarias.

Durante el postoperatorio inmediato, nosotros ya administramos calcio y vitamina D, para evitar las hipocalcémias postoperatorias que ocurren en todos los pacientes. Tras los controles en los primeros meses ya se decide si debe o no retirarse según los valores de PTH y de calcio que presentan al acudir a la consulta externa. Se han estudiado además los factores que podrían estar relacionados con el síndrome de hueso hambriento que aparece en algunos pacientes tras la intervención y podría ser más probable en enfermos jóvenes y con las calcemias más bajas en el preoperatorio<sup>144,145</sup>.

La causa más común de la hipocalcemia es la lesión isquémica de la glándula<sup>16</sup>. En nuestro caso, al realizar paratiroidectomía total, todas las glándulas dejan de recibir aporte vascular por lo que la hipocalcemia está asegurada y la administración de calcio y vitamina D es obligada.

No está claro cual sería el papel del cinacalcet antes de la intervención quirúrgica en la hipocalcemia postoperatoria y si tendría algún impacto. Meyers y colaboradores observaron en una serie corta de



pacientes que los que lo tomaban y no se conseguía con el tiempo controlar el HPT, la hipocalcemia que desarrollaban tras la intervención era más importante, tanto en la PS como en la PT+AT, y con necesidades de calcio intravenoso más altas aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos (probablemente por tratarse de conjuntos pequeños de pacientes y por mezclar las dos técnicas quirúrgicas)<sup>146</sup>. Otros grupos que también analizaron este mismo dato, fueron Wirowski et al que publicaron que los pacientes con cinacalcet presentaban hipocalcemias postoperatorias más tiempo y de mayor intensidad con requerimientos de calcio oral elevados, pero sin diferencias estadísticamente significativas<sup>147</sup>.

El grupo de Nakagawa estudió los factores que podrían correlacionarse con la hipocalcemia postoperatoria y encontró que los niveles previos de PTH, de fosfatasas alcalinas elevados y el grado de resorción ósea tenía una correlación positiva con los suplementos de calcio a las 48 horas de la paratiroidectomía<sup>148</sup>.

Una de las mayores críticas de los cirujanos que no realizan la PT+AT son las mayores probabilidades de tener un hipoparatiroidismo postoperatorio definitivo. Nuestros resultados son de un 3,75%, solamente tres de los pacientes necesitan calcio y vitamina D para mantener los niveles correctos. De hecho, en el momento del diagnóstico del

hipoparatiroidismo se les propuso realizar implantes de sus glándulas criopreservadas y han preferido no hacerlo, ya que se pueden manejar con la medicación.

El grupo de Chou y colaboradores realizó un estudio para valorar los efectos clínicos y en la densidad ósea que se han descrito en los pacientes con hipoparatiroidismo permanente tras la paratiroidectomía. Analizaron la sintomatología, los niveles de calcio, fosforo, FA, PTH y la densidad ósea en fémur, espina lumbar, cúbito y radio. No se observaron diferencias entre los pacientes con hipoparatiroidismo y los que tenían una buena función paratiroidea postoperatoria, solamente en los suplementos de calcio y vitamina D<sup>141</sup>; no obstante, no hay estudios realizados con muchos años de seguimiento para valorar la aparición de la enfermedad ósea adinámica en el hipoparatiroidismo.

En la mayoría de los centros que se realiza la PT, se acompaña de criopreservación glandular para poder tener tejido funcionante del propio paciente y trasplantarlo de forma diferida en caso de hipoparatiroidismo permanente postoperatorio. Se ha valorado este procedimiento en cuando a porcentaje de éxitos en el trasplante diferido respecto al inmediato, las necesidades reales de estos pacientes y el coste-efectividad de esta práctica que requiere laboratorios familiarizados con estas técnicas. Por todo ello actualmente sigue estando en discusión esta práctica.

Algunos grupos que comparan los porcentajes de éxitos entre los autotrasplantes inmediatos y los diferidos apuntan que el tejido fresco que se trasplanta de forma inmediata tiene más del 80% de probabilidades de éxito, mientras que el tejido trasplantado de forma diferida varía entre 17 y 83%<sup>33</sup>. Los factores que varios autores apuntan sobre los fallos en la funcionalidad y eficacia del tejido para el autotrasplante son:

- El descenso de más el 50% del número total de células por la apoptosis durante el proceso de congelación y descongelación<sup>33</sup>.
- Alteración de la función celular en el mismo proceso.<sup>33</sup>
- Correlación negativa entre el tiempo de almacenamiento y las tasas de éxito con pérdida de viabilidad celular importante a partir de los 2 años.<sup>31,32,149</sup>

Schneider y su grupo en el año 2012 evaluaron los resultados de 15 de sus pacientes autotrasplantados que habían quedado hipoparatroideos de forma permanentes. El retrastranple se hizo con una media de 23 meses después de la primera intervención quirúrgica. Refiere que 14 de ellos no presentaban necrosis celular importante en la muestra de tejido a trasplantar y esto hace suponer que su tasa de éxito fuera tan elevada, por llevar a cabo un proceso muy estricto de criopreservación que hace que la necrosis celular sea mínima. No obstante, considera necesario valorar a

cada paciente antes de la criopreservación e intentar predecir el riesgo real de hipoparatiroidismo, por si vale la pena o no realizar la criopreservación desde el punto de vista de eficiencia económica<sup>71</sup>.

Diez años antes, Herrera y colaboradores también demostraron que no existían diferencias entre la cantidad de PTH liberada en la glándulas frescas y las que previamente habían sido criopreservadas, entre 6 meses y 2 años<sup>150</sup>. En cambio, el grupo español de Álvarez en Oviedo, observó con tests in vitro que sí que había discordancia de respuestas entre el tejido fresco y el criopreservado con la secreción de PTH en cultivos con calcio. Por el contrario, no había diferencias en el cultivo con calcitriol; por ello, piensan que con este tipo de tests se podría predecir que tejidos van a ser funcionantes y si compensa o no la criopreservación<sup>151</sup>.

Insistiendo en la idea de la técnica de la criopresevación y su tiempo máximo, el grupo de Borot tras un estudio multicéntrico en 2010 con 1376 muestras de paratiroides, observó que la cantidad de reimplantes era baja (menos del 2%) para el total de las paratiroidectomías que se realizaban y que la funcionalidad de las retrasplantadas era baja. La mayoría de sus pacientes eran HPT secundarios. La teoría que defienden se basa en los problemas logísticos y técnicos, sobre todo en centros con baja experiencia. Apuntan también que cuando más hiperplasiadas estén las glándulas, más probabilidades tienen de funcionar mejor y recomiendan

destruir el tejido si el paciente está euparatiroideo tras la intervención o tras un año del almacenamiento en el laboratorio y sin vistas a ser utilizado<sup>32</sup>.

En nuestro estudio, no hemos tenido la ocasión de implantar glándulas criopreservadas pero seguimos manteniendo el tejido criopreservado de todos nuestros pacientes. Aunque sabemos que las probabilidades de utilizarlos son infinitamente bajas, consideramos que es adecuado. La tasa establecida en el Banco de Tejidos y Células del Centro de Transfusión donde nosotros criopreservamos los fragmentos de glándulas paratiroides es de 845 euros por cada paciente. Además, después del primer año de conservación, hay que añadir una tasa adicional de 109 euros anuales. El objetivo de mantenerlos en estos establecimientos de tejidos, sigue siendo el autotrasplante ya que si solamente lo quisiéramos para estudios histológicos, podrían almacenarse en biobancos que reduciría de forma sustancial los costes.

Otra de las críticas de la PT+AT, es el aumento de las recurrencias en el injerto del antebrazo. Ni en la subtotal ni en la total sin autotrasplante se contabilizan recurrencias a este nivel. Clásicamente, se creía que las glándulas con hiperplasia nodular tienen mayor riesgo de recurrencia, ya que se trata de la forma más agresiva de la enfermedad<sup>38</sup>. En cambio, también se han descrito tasas altas de recurrencias en tejido con hiperplasia difusa, por lo que sigue estando discutido que solamente haya

que diferenciar la glándula a trasplantar por este criterio. Gasparri y su grupo propuso que además del tipo de hiperplasia del tejido a trasplantar en el antebrazo, había que analizar el índice de proliferación celular, hallazgo que se detecta por la expresión del antígeno Ki-67 mediante técnicas de inmunohistoquímica. El valor a partir del cual existiría mayor riesgo de recurrencia es por encima del 1,5-2% de índice de proliferación<sup>94</sup>. Además, como nosotros hacemos y todos los autores recomiendan de forma sistemática, hay que elegir la glándula más pequeña y de apariencia más normal. En los casos que tenemos dudas, se puede mandar un fragmento para confirmar que se trata de glándula paratiroides, pero en ningún caso realizamos determinación de PTH en el tejido por inmunohistoquímica, ya que creemos que retrasaría la intervención quirúrgica, sin obtener excesivo beneficio. Las recurrencias que nosotros hemos confirmado en el antebrazo las hemos tratado con anestesia local. De los 4 casos confirmados, solo uno de ellos requirió exéresis en 3 ocasiones, sin tener la PTH excesivamente elevada pero con mucha clínica ósea.

Se han descrito casos de paratiromatosis, donde el tejido paratiroideo invade la musculatura y la resección puede ser dificultosa y dejar defectos importantes<sup>39,40</sup>. La paciente a la que le realizamos la exéresis parcial hasta en tres ocasiones, no presentaba invasión de los tejidos. Se trataban de fragmentos de la glándula hiperplasiada y bien

delimitados, sin dificultades para su resección.

El uso de la PTHio y su monitorización en el HPT secundario no está claramente definida ni tiene criterios propios como es el caso del HPT primario con los criterios de Miami, en los que está demostrado que predice unos buenos resultados postoperatorios en la mayoría de los casos y puede hacer cambiar la estrategia quirúrgica intraoperatoria. Su monitorización en estos pacientes es más compleja por los problemas renales; la disminución del FG y el retraso que presentan en el aclaramiento de la PTH<sup>112,115</sup>.

Woon Young estudió dos grupos de pacientes sometidos a PS y otros a PT+AT y valoró el porcentaje de descenso de la PTH a los 20 y a los 40 minutos. A los 20 minutos, en las curaciones completas el descenso era del 77,8% y en las persistencias del HPT del 66,9%. A los 40 minutos, un 88,2% en las curaciones y un 81,7% en las persistencias. El valor del porcentaje de descenso que ellos informan con sensibilidad y especificidad más altas (86 y 60% respectivamente) es del 85% a los 20 minutos<sup>114</sup>.

El equipo de Pitt en Wisconsin también observan que los criterios de Miami no se pueden aplicar porque en todos los enfermos tras la paratiroidectomía subtotal o total, el descenso de la PTH a los 5 minutos es del 91%, a los 10 minutos del 94% y a los 15 minutos del 94%; todos ellos por encima del 50% de los criterios de Miami, Por tanto, en ningún caso

estas determinaciones les alteraron el procedimiento quirúrgico a realizar y no siempre se curaron los pacientes, teniendo persistencias de la enfermedad. Concluyen que a pesar de que sí que le ven utilidad a su monitorización para saber si la cirugía es adecuada o si existen glándulas supernumerarias, ven elevados los costes y no lo recomiendan de rutina<sup>97</sup>. Al igual que Freriks y colaboradores, que abogan por descensos como mínimo del 70% a los 10 minutos, también reconocen que se necesitan más estudios prospectivos y de coste-efectividad para valorar la necesidad de usarlos o no<sup>113</sup>.

El grupo de Kara y colaboradores fijan el descenso del 90% en las PS y del 95% en las PT+AT a los 15 minutos como criterio para decidir si hay que seguir con la exploración y ampliar la resección o se considera suficiente<sup>152</sup>. Otros equipos como el del Heller prefieren guiarse por una PTHio final menor de 40 pg/ml siempre, considerando que si su valor es superior tienen elevado riesgo de presentar HPT persistente y deben ser seguidos de cerca y de forma indefinida<sup>153</sup>.

Nuestro grupo, realizando determinaciones bilaterales a los 15 minutos de la resección de la última paratiroides, los valores del descenso en el lado derecho son de 94,07% y en el izquierdo del 93,62% consiguiendo tasas muy elevadas de curaciones y menos del 3% entre persistencias y recurrencias.



Todos los autores coinciden que no son suficientes los criterios de Miami en este tipo de HPT. Además, aunque la vida media de la PTH sea entre 3-5 minutos, en estos casos está justificado el retraso de la determinación intraoperatoria por su nefropatía.

En resumen, creemos adecuado seguir realizando la PT+AT en todos los pacientes con HPT secundario, por nuestra tasa elevada de éxito y baja de reintervenciones, asociando en todos los casos la timectomía por vía transcervical bilateral. Además, no consideramos necesarios el uso de otras exploraciones preoperatorias que no sean la gammagrafía y la ecografía en la primera intervención, haciéndolas indispensable en las reintervenciones. Las bajas tasas de hipoparatiroidismo que tiene nuestra técnica y la facilidad de tratamiento de la hipertrofia del injerto en antebrazo nos afianza en la idea de que es la técnica de elección en los HPT secundarios. El uso de la PTHio de forma rutinaria nos ha aportado seguridad en las resecciones y ayudado a la vez a buscar glándulas supernumerarias, que hubieran sido futuras persistencias o recurrencias cervicales.

## **5.2 HPT TERCIARIO**

El número de pacientes trasplantados renales en España ha crecido progresivamente a lo largo de los años. Aproximadamente, se diagnostican 120 pacientes con enfermedad renal terminal por millón de

habitantes, siendo el número de donantes renales de 34 por millón de habitantes en España<sup>154</sup>.

El trasplante renal es la mejor opción terapéutica en los casos que se pueda realizar, con índices muy elevados de éxito. Hay una mejoría en la calidad de vida, en la mortalidad y en el gasto económico. Dado que ha aumentado a su vez la supervivencia, también han crecido sus patologías asociadas y con ello, el número de casos con HPT terciario que nosotros hemos intervenido (Figura 79).

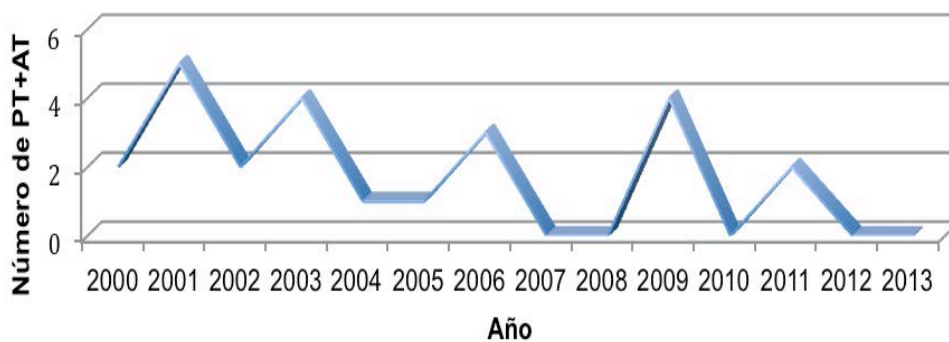


Figura 79. Gráfico de líneas sobre la evolución del número de pacientes con HPT terciario que se intervienen por año.

El HPT terciario ocurre entre el 5 y el 30% de pacientes trasplantados y aunque se corrige el estímulo de la secreción de PTH, las glándulas paratiroides funcionan de forma autónoma en algunos pacientes, conllevando con el tiempo a la hipercalcemia y la hipofosfatemia<sup>95,98-100</sup>. Se considera que es el último escalón de enfermedad donde las glándulas tienen la hiperplasia nodular y la corrección del HPT es más dificultosa. Se etiqueta de HPT terciario cuando se mantiene la hipercalcemia tras un año del trasplante renal. Si los primeros meses tras el trasplante, no se observa ya una mejoría del HPT, hay que sospechar que no se va a solucionar. Esta hipercalcemia provoca con aumento de la resorción ósea que comportan aumento de riesgo de osteoporosis y fracturas óseas<sup>155</sup>. Además, ascienden las probabilidades de disfunción del injerto, las pancreatitis, las calcificaciones vasculares, la litiasis renal y la nefrocalcinosis, considerándose esta última como factor predictivo de nefropatía crónica del injerto<sup>103-105</sup>.

En este grupo de pacientes, la literatura ha intentado resolver algunas cuestiones en cuanto a su manejo con el tratamiento médico y la paratiroidectomía:

- ¿Los HPT secundarios graves que no se controlan del todo con tratamiento médico, debería realizarse la paratiroidectomía antes o después del trasplante renal?

- ¿Los pacientes con HPT terciario también se podrían tratar con cinacalcet o es más coste-efectiva la paratiroidectomía?
- ¿El tratamiento previo con cinacalcet en el HPT secundario, influye en la evolución y el resultado en los pacientes trasplantados?
- ¿ La paratiroidectomía postrasplante influye en la función del injerto renal?

La primera de las cuestiones aborda el tema del momento de realizar la paratiroidectomía, previa o posteriormente al trasplante renal. Este tema ha sido tratado por el grupo de Messa y colaboradores y finalmente proponen un árbol de decisión sobre las indicaciones de realizar la paratiroidectomía antes del trasplante renal<sup>156</sup> :

- Indicación clara:
  - HPT secundario que no se controla con tratamiento médico.
  - PTH  $\geq$  600 pg/ml y calcemia  $\geq$  10,4 mg/dL.
- Indicación dudosa:
  - HPT secundario que se controla con dosis elevadas de fármacos.
  - Cinacalcet  $\geq$  90 mg/día y/o paracalcitriol  $\geq$  20mcg/semana.

- Sin indicación:
  - HPT secundario que se controla con dosis habituales de fármacos.

En los pacientes que ya están en lista de espera de trasplante renal e inician HPT, algunos autores recomiendan introducir el cinacalcet ya que el trasplante se va a realizar en relativamente un corto espacio de tiempo<sup>157</sup>. En nuestro centro, los nefrólogos nos remiten a los pacientes con HPT secundario antes de realizar el trasplante, en el caso que esté indicado realizarlo y que no se controlen fácilmente con el cinacalcet.

Respecto la segunda y la tercera cuestión que podemos analizar de forma conjunta sobre el tratamiento con cinacalcet del HPT terciario, su influencia en el injerto renal y al comportamiento de los pacientes que lo han tomado previamente el trasplante, el grupo de Cohen en 2012 con más de 400 pacientes trasplantados defendieron que el cinacalcet era un tratamiento seguro y efectivo<sup>155</sup>, aunque el período de tratamiento máximo fue solamente de 24 meses, por lo que se necesitan estudios a largo plazo. En cambio, Yang et al compararon tres grupos con HPT terciario con 3 opciones de tratamiento: observación, cinacalcet y paratiroidectomía, con clara mejoría clínica y bioquímica de los sometidos a cirugía<sup>104</sup>, con la limitación que supone en este estudio el tamaño muestral pequeño que analizan.

Evenepoel et al analizaron a 303 pacientes receptores de trasplante renal en dos grupos, los que previamente habían tomado cinacalcet y los que no. Estudiaron los parámetros del metabolismo mineral, observando que no existían diferencias entre el calcio, el calcitriol, la PTH y el fósforo tras el trasplante, pero que a los tres meses postoperatorios, sí que había un aumento del calcio, calcitriol y PTH con descenso del fósforo, aunque las diferencias no eran estadísticamente significativas. También, en el grupo con cinacalcet, la nefrocalcinosis y las necesidades de paratiroidectomía eran mayores, aunque sin encontrarse diferencias en la función renal del injerto<sup>158</sup>.

El grupo de Okada que habitualmente inicia el tratamiento con cinacalcet revisó los pacientes que eran resistentes a este tratamiento y observó que las glándulas que presentaban más resistencia eran la que tenían un grado de hiperplasia nodular más marcada<sup>159</sup>.

Respecto a las interacciones farmacológicas que pueden tener los calciomiméticos con el tratamiento inmunosupresor, se sabe por ejemplo que el tacrolimus se metaboliza a nivel hepático por la vía del citocromo P450 igual que el cinacalcet, por lo que algunos estudios indican que sus niveles pueden descender y habría que aumentar la dosis para mantener niveles correctos de inmunosupresión<sup>160</sup>. Por tanto, debe tenerse en cuenta que los pacientes con tacrolimus en los que va a iniciarse el

cinacalcet, hay que monitorizar estrictamente los niveles del inmunosupresor, aunque los efectos clínicos no sean relevantes. Esta consideración no sería necesaria en los casos de la administración de ciclosporina A y el metotrexate<sup>161</sup>.

No se han conseguido demostrar que el tratamiento con cinacalcet en los pacientes trasplantados perjudique el injerto renal, por lo que algunos autores recomiendan seguir con el cinacalcet si se controla el HPT antes que realizar la paratiroidectomía<sup>162</sup>. Otro asunto sería a nivel de eficiencia económica si compensa seguir con el tratamiento del cinacalcet asociado a toda la medicación inmunosupresora o realizar la paratiroidectomía directamente. De nuestros 24 casos de HPT terciario, solo 4 estaban siendo tratados con cinacalcet, en el resto ni tan siquiera se intentó y se indicó directamente la cirugía. Lo que nosotros realizamos, creemos que es lo mejor para el paciente y más coste eficiente es indicar la intervención, dado que nuestras tasas de éxito son elevadas con un 87,5% de curaciones. Solo uno de nuestros enfermos presentó recidiva del HPT tras 4 años de seguimiento, sin conocer de donde procede ya que no se ha querido realizar la gammagrafía para localizar la enfermedad. Suponemos que se debe a hipertrofia del injerto, ya que es a partir de los 4 años cuando empieza a tener niveles elevados de PTH. Actualmente está tomando cinacalcet con el HPT controlado.

La última de las cuestiones sobre las que también se ha discutido es si realizar la paratiroidectomía influye en la función renal del injerto. Inicialmente, hubo autores que indicaban que había un empeoramiento generalizado en el injerto y que solamente se podía indicar la cirugía en casos seleccionados<sup>163</sup>. Otros indicaban que el efecto regulador positivo sobre la perfusión renal de la PTH provocaba cierto deterioro en los pacientes con hipoparatiroidismo relativo postoperatorio<sup>107</sup>. La PTH elevada provoca un efecto dilatador en el sistema renal vascular, por lo que al descender sus niveles también llegaría menor flujo al injerto con mayores probabilidades de empeoramiento funcional<sup>107,164</sup>.

García y colaboradores, en una serie similar a la nuestra, no observaron que tras el trasplante hubiera empeoramiento de la función del injerto, concluyendo que los que tenían peor función renal postparatiroidectomía, la tenían también preparatiroidectomía<sup>165</sup>. Igualmente, Pajda et al publicaron que no había diferencias en el aclaramiento de creatinina y la función excretora del injerto tras el trasplante, habiendo diferencias en los intervenidos en una mejoría transitoria de la presión arterial<sup>166</sup>. Uno de los grupos con mayor experiencia es el de Evenepoel con un estudio comparativo entre los pacientes intervenidos tras el trasplante y un grupo control e intentó analizar los factores de riesgo del HPT tras el trasplante y el impacto a largo plazo en la función del injerto. Indicaron que el sexo femenino y los



niveles elevados de PTH y calcio antes del trasplante son predictores independientes de la aparición del HPT terciario. A nivel de los valores de creatinina, a pesar de observarse un ligero aumento el primer mes en los pacientes paratiroidectomizados, a largo plazo la función renal se estabilizaba sin haber diferencias entre los grupos, al igual que en la supervivencia del injerto y del paciente en general<sup>167</sup>.

En los casos que ya se indica la paratiroidectomía, algunos grupos no realizan rutinariamente localización preoperatoria<sup>105,168</sup>. Nosotros, al igual que en el HPT secundario, la realizamos sistemáticamente y nos ayuda a localizar posibles glándulas ectópicas o supernumerarias, aunque reconocemos como otros grupos que no es imprescindible, excepto en las reintervenciones<sup>169</sup>. El grupo portugués de Andrade recomiendan explorar de forma rutinaria los lugares más frecuentes de localización ectópica, que en su muestra fue la región retroesofágica y el timo, a pesar de que los estudios preoperatorios no las localicen<sup>170</sup>.

La elección de la técnica a utilizar también está en discusión. Hace más de diez años, algunos grupos como el de Kilgo y colaboradores en Wisconsin publicaron que en los casos con hiperplasia asimétrica, solamente había que reseca las que macroscópicamente fueran más patológicas<sup>171</sup>. No obstante, actualmente lo que la mayoría de autores

están de acuerdo es que realizar una cirugía menor a una PS está expuesta a elevado riesgo de recidivas<sup>98,109</sup>.

El grupo de Triponez analizaron los resultados en sus 70 pacientes, realizándoles a todos PS con timentomía transcervical con tan solo un caso de persistencia y un caso de hipoparatiroidismo con una media de seguimiento de 5,6 años<sup>172</sup>. Además, defienden que es la técnica de elección cuando hay deterioro de la función renal y que debería realizarse durante el segundo año del trasplante<sup>173</sup>. En el lado contrario, el grupo de Bloome que realizan 65 PT+AT y 9 PS sin timentomía de rutina, describen 12% de persistencias y 11% de recurrencias<sup>174</sup>. Por estos datos y nuestra propia experiencia, nosotros consideramos necesario la timentomía transcervical para evitar persistencias o recurrencias. De hecho, detectamos 7 glándulas de localización ectópicas ( 4 intratímicas y 3 intratiroides ) por lo que seguimos defendiendo la timentomía de rutina igual que en el HPT secundario.

Schollosser y colaboradores que realizan de forma habitual la PT+AT, analizaron sus recurrencias dependientes del injerto en antebrazo, llegando a ser del 11,6% (69 pacientes en total). Concluyeron que se trataba de enfermos en los que la hiperplasia glandular no había conseguido regresar a pesar de la corrección renal y desaconsejaban utilizar las glándulas con hiperplasia nodular por su riesgo más elevado de

recidiva<sup>175</sup>. Nuestra casuística al ser más corta, tan solo tenemos 1 caso con recidiva del HPT terciario a los dos años de la paratiroidectomía. Aunque no se ha querido realizar más estudios para localizarla, suponemos que debe ser del injerto en antebrazo. La anatomía patológica de sus paratiroides fue de hiperplasia difusa.

El grupo de Park con 15 pacientes analizados en dos grupos, realizando la PT+AT y la PS, no observaron diferencias en cuanto al número de curaciones. Tampoco vieron diferencias significativas en la función renal, pero aconsejan realizar la PS porque el descenso del filtrado glomerular tras la paratiroidectomía es menor<sup>108</sup>. Nuestra serie presenta una tasa de éxito del 87,5% y solo dos pacientes con hipoparatiroidismo permanente que se controlan con calcio y vitamina D. En nuestra serie, respecto al descenso del FG, aunque sí se observa un descenso estadísticamente significativo no ha afectado en cualquier caso al tratamiento ni a la función del injerto, que finalmente se normaliza a partir del tercer-cuarto año.

El uso de la PTHio en el HPT terciario también es un tema en discusión. Como se ha comentado con anterioridad, el grupo de Milas que realizan PS proponen que el objetivo al final de la intervención debe ser de valores inferiores a 200 pg/ml<sup>116</sup>. Ohe y colaboradores que realizan PT + AT preesternal, analizaron 34 pacientes y el porcentaje de descenso fue

del 87,3% a los 20 minutos. Observaron de forma conjunta con el HPT secundario que con un porcentaje de descenso del 80% o más, los éxitos eran del 100%. Un porcentaje de descenso menor del 70% era predictivo de fallo de la técnica en un 66,6% de los casos y que entre el 70-79% debería ser el cirujano el que decidiera si seguir explorando para buscar una quinta glándula o finalizar<sup>176</sup>. Otros grupos como el de Cheung con tan solo 14 pacientes, no consideran que en estos pacientes la PTHio sea un buen indicador de éxito de la intervención<sup>177</sup>. El grupo de Pitt y colaboradores que como hemos comentado anteriormente, no recomendaban realizar la PTHio en el HPT secundario porque no les modificaba la estrategia quirúrgica, sí que la recomiendan en el HPT terciario ya que en sus pacientes les modificó la estrategia quirúrgica por la existencia de glándulas supernumerarias y no haber un descenso correcto de la PTHio<sup>97</sup>. En cambio, Haustein y colaboradores siguiendo los criterios de Miami y en una serie de 32 pacientes, los encontraron adecuados para una buena resección y en un 16% de los pacientes les modificó la estrategia quirúrgica al haber de buscar glándulas supernumerarias en los descensos por debajo del 50%<sup>99</sup>. Nuestros descensos medianos son superiores al 90% y los consideramos adecuados dado las bajas recidivas.

La realidad es que dada la falta de consenso entre los grupos en este tipo de HPT, muchos equipos han dejado de utilizarla porque no acaban de creer en su impacto potencial en el éxito de la intervención<sup>178</sup>.

En cambio, nosotros seguimos realizándola aunque en nuestra serie de 24 casos, no encontramos ninguna glándula supernumeraria, pero creemos que es así porque nuestra muestra es pequeña.

Por todos los motivos arriba expuestos, apostamos por seguir realizando la PT+AT con timentomía por vía transcervical en los pacientes con HPT terciario, ya que tenemos tasas elevadas de éxito, escasos hipoparatiroidismos, sin persistencias y solamente una supuesta hipertrofia del injerto, que podría tratarse fácilmente con anestesia local. Al igual que en los HPT secundarios, la PTHio nos ha servido de apoyo para una adecuada resección.

## **5.3 HPTP**

### **5.3.1 HPTP familiar no MEN**

El manejo del HPTP familiar no MEN es más complejo que el resto, ya que existen pocos casos que se diagnostican correctamente y la variabilidad genética y clínica es muy diferente. Inicialmente se creía que podía ser una variante del síndrome MEN1, pero se ha demostrado que son entidades diferentes<sup>46</sup>. Siempre debe realizarse una buena anamnesis, con una historia familiar fiable ya que no suele conocerse la mutación y el

diagnóstico se realiza por exclusión. Las mutaciones en los genes más habituales y estudiadas han sido las MEN1, CASR y HRPT2, dato que muchos grupos utilizan para ser más o menos agresivo en el tratamiento quirúrgico<sup>46,49,52</sup>. Entre el 45% y el 75% de los casos la afectación es multiglandular en el momento de la intervención, por lo que se han descrito técnicas más conservadoras y otras más agresivas<sup>49</sup>.

El grupo de Silveira con 9 casos en cuatro generaciones de una misma familia, realizó solamente una PS y el resto, paratiroidectomías simples o dobles, de los cuales 6 presentaron recurrencias o persistencias de la enfermedad. Por ello, recomienda realizar en los casos con mutaciones MEN1, una PS o PT+AT y en los casos de HPRT2, una PT con hemitiroidectomía ipsilateral, ya que intervenciones menores en esta mutación concreta, presentan un riesgo de recurrencia o persistencia del 80%<sup>49,52</sup>. Con la misma mutación pero distintos resultados, Ghemigian realizó abordajes selectivos en 3 hermanos que han sido curativos<sup>179</sup>, aunque hay que apuntar que los seguimientos son menores de un año por lo que no los consideramos fiables. Carneiro et al con una muestra de 15 pacientes y con la ayuda de la PTHio realizó resecciones limitadas con una tasa de éxito del 93%, una rango de seguimiento entre los 8 y los 122 meses con solamente una recurrencia. Defienden esta técnica por la tasa elevada de hipoparatiroidismo permanente que se ha descrito en las PS o las PT+AT en los HPTP familiares en general, entre un 13 y un 41% según

series, estando ellos con un 13% (2 casos) realizando la técnica selectiva<sup>180</sup>.

Uno de los marcadores diagnósticos que se ha empezado a valorar en estos pacientes es la parafibromina, que es una proteína codificada por el gen HRPT2 que a la vez es el que se ha descrito en el HPTP asociado a tumor mandibular<sup>48</sup>. Al detectarse esta mutación en el HPTP familiar no MEN, algunos grupos están empezando a realizar estudios para cuantificarla, ya que su valor predictivo positivo es elevado e indicador de enfermedad benigna, aunque no excluye el diagnóstico de malignidad<sup>181</sup>. La ausencia completa o una pérdida parcial en la tinción nuclear es marcadora de carcinoma de paratiroides o de adenomas, siendo según algunos autores marcadora del comportamiento agresivo de la enfermedad, por lo que teóricamente podría determinar la agresividad del tratamiento quirúrgico<sup>50,182,183</sup>, realizándose desde PT con hemitiroidectomía ipsilateral hasta paratiroidectomías simples. El grupo de Juhlin después de varios estudios concluyen que aunque la tinción de la parafibromina puede ayudar, no debe excluir el realizar el diagnóstico genético si se considera necesario<sup>183</sup>.

De nuestra serie, 4 de los 7 pacientes tenían una cirugía cervical previa que no fue suficiente para curar la enfermedad ( 2 paratiroidectomías simples, 1 paratiroidectomía doble y 1 PS ), lo que

supuso unas reintervenciones técnicamente más dificultosas, que finalmente fueron curativas en todos los casos, con injertos funcionantes, sin hipoparatiroidismo y con seguimiento mediano de 34,5 meses (RI 92 meses). Aunque nosotros no conocíamos la mutación, no la consideramos indispensable para tener altas tasas de curación.

Generalmente, igual que en los otros HPT, la criopreservación es sugerida por la mayoría de los autores por el riesgo de hipoparatiroidismo<sup>66,184</sup>. En nuestra serie, no hay ningún caso de hipoparatiroidismo.

Dada la tendencia que tienen los trastornos familiares, sobre todo el MEN 1 y el HPTP familiar no MEN de tener glándulas ectópicas y supernumerarias (más frecuentes en tejido tímico y paratímico), los hace particularmente con mayor potencial de recurrencia y persistencia, por lo que la timectomía transcervical bilateral se recomienda por la mayoría de los autores<sup>185,186</sup>. Y aunque no se conoce realmente la incidencia de glándulas ectópicas en el HPTP familiar no MEN, algunos autores relacionan la localización anormal con su potencial de malignidad, más elevado en las mutaciones genéticas del tipo HRPT2<sup>187</sup>. A nivel de estudio patológico, ninguno de nuestros pacientes tenía carcinoma paratiroideo siendo los 7 casos descritos como hiperplasia difusa. No hubo tampoco ninguna glándula supernumeraria pero sí 3 ectópicas (1 retroesofágica y 2



intratímicas) de 20 que se resecaron, lo que supone el 15% con localización no habitual, dato que en nuestra opinión ya justifica realizar la timectomía transcervical bilateral de forma sistemática.

En cuanto a la PTHio en el HPTP familiar no MEN, sus tasas de falsos positivos y negativos elevadas ha hecho que su uso sea controvertido, no como en los casos de HPT esporádicos donde se considera obligado. Pradeep sugiere que se debe guiar la intervención quirúrgica con la PTHio en los casos que se vaya a realizar menos que una PS o una PT+AT<sup>188</sup>. Algunos autores como Stålberg sugieren como punto de corte el 80% del descenso, aunque tras una revisión sistemática, no tiene ningún grado de recomendación<sup>78</sup>. Otros grupos como el del Cayo y colaboradores la utilizan en el HPT familiar siempre que se sospeche enfermedad multiglandular, con punto de corte del 50% y con recurrencias del 6,7% en una muestra de 163 pacientes<sup>189</sup>.

Como en el caso de el HPT secundario y terciario, nuestros porcentajes de descenso mediano de la PTHio fueron más elevados que en la mayoría de los casos de la literatura, con un porcentaje mediano de descenso de la PTHio derecha del 96,63% (RI 6,66%) y de la izquierda del 92.84% (RI 3.87%), no teniendo hasta el momento ninguna recurrencia ni persistencia. Consideramos por tanto, que el descenso mayor del 50% es

insuficiente en todos los casos y que va a ligado a tasas de recurrencias tras años de seguimiento.

En resumen, recomendamos que el tratamiento quirúrgico en este tipo de HPT familiar sea la PT+AT con timectomía bilateral transcervical por ser curativo en todos nuestros pacientes, siendo la mitad de ellos reoperados con cirugías previas menores, por lo que también es la técnica de elección en las recurrencias.

### **5.3.2 HPTP como parte del síndrome MEN 1**

La mejor técnica para el HPT del MEN 1 no está clara y los datos publicados son controvertidos. Teóricamente, entre ambas técnicas no debe haber diferencias en cuanto a recurrencia y persistencia, y debe estar controlada la enfermedad tanto a nivel cervical como en antebrazo. No obstante, las series que comparan ambos procedimientos en los síndromes MEN 1 son con pocos pacientes y con tiempos de seguimiento corto, por lo que no hay consenso entre el procedimiento de elección.

Además del tipo de intervención, hay que tener en cuenta el momento más adecuado para realizarla dado que algunas veces se diagnostica la enfermedad pero es subclínica.

Las ventajas y desventajas del tratamiento temprano del HPT son varias. Burgess defiende que debe tratarse lo antes posible para mejorar su pronóstico y evitar secuelas renales y óseas<sup>190</sup>. Demostró que existía un grado severo de osteopenia en el 44% de los 29 pacientes con MEN 1 que tenían un HPT leve y asintomático. Con el tiempo, existe un descenso progresivo de la masa ósea en todos los pacientes, incluso en los asintomáticos<sup>191</sup>. El grupo de Norton estudió a 84 pacientes con MEN1 y síndrome de Zollinger Ellison y argumentó que la corrección de la calcemia puede mejorar la secreción ácida en los pacientes con gastrinomas, con más efectividad de los fármacos antisecretores, obteniendo niveles de gastrina en ayunas y test de provocación de la secretina menores. Por ello, también recomiendan el tratamiento temprano del HPT<sup>192</sup>. No obstante, teóricamente hay dos desventajas de intervenir de manera temprana: cuanto antes se opere, antes va a recurrir y las reintervenciones siempre van a ser complejas. Por el contrario, cuanto más se tarde, más hiperplásicas van a estar las glándulas y va a ser técnicamente más sencillo<sup>46</sup>.

Los objetivos del tratamiento quirúrgico son tres<sup>46,193</sup>:

- Mantener la calcemia normal a largo plazo y prevenir las recurrencias y persistencias.
- Evitar la hipocalcemia iatrogénica.

- Facilitar la cirugía cervical en las recurrencias y persistencias.

La mayor parte de los grupos recomiendan la exploración bilateral, bien realizando una PS o una PT+AT, siendo normalmente estudios con muestras menores de 100 enfermos. Cirugías selectivas están desaconsejadas en general por los índices de recurrencia y persistencia elevados<sup>59,63</sup>.

Una de las particularidades de la afectación de las paratiroides en el MEN1 es que suele ser asimétrica y asincrónica, por lo que en algunos centros se siguen realizando paratiroidectomías selectivas o dobles<sup>46,194</sup>. Las glándulas pueden ser normales a nivel macroscópico desde un 12 a un 55% a nivel intraoperatorio y si no se sabe que es un MEN1, tratarlo como un HPTP esporádico<sup>194</sup>. Como se ha comentado con anterioridad, el grupo de Kraimps que estudió de forma conjunta el MEN1 y 2 aconseja en los casos donde solo se vea una paratiroides aumentada de tamaño, realizar la paratiroidectomía de ese lado y dejar marcado el lado contralateral para facilitar la futura cirugía si es necesaria<sup>68</sup>.

Los defensores de la PS como Hubbard y colaboradores opinan que su principal ventaja es que las recurrencias solo hay que buscarlas a nivel cervical y las tasas de hipocalcemias postoperatorias son menos severas y de más corta duración. Además, el problema que observa en la PT+AT es la cantidad de tejido a trasplantar, que puede acabar en

hipoparatiroidismo si es insuficiente o en recurrencia si es excesivo<sup>70,195</sup>. Elaraj et al con un estudio similar con 92 pacientes, observó una recurrencia del 33% en las PS y del 23% en las PT+AT. El tiempo libre de recurrencia a los 10 años en la PS fue del 49% frente al 84% en las PT+AT. En cambio, un 46% de las PT+AT tuvieron una hipoparatiroidismo importante frente al 26% de las PS, por lo que se decantan finalmente por esta última técnica<sup>196</sup> (Tabla 17).

No obstante, todos los autores que realizan la PS reconocen las recurrencias a largo plazo. Thakker y colaboradores han descrito un 40-60% a los 10-12 años de seguimiento e hipocalcemias con requerimientos de calcio y vitamina D en un 10-30%<sup>197</sup>. El equipo de Marini también aporta valores similares, con un 50% de recurrencias entre los 8 y los 12 años de la cirugía. Aconsejan realizar la PT+AT y adjuntar postoperatoriamente análogos de la vitamina D para evitar recurrencias tardías<sup>198</sup>. Nosotros con un grupo pequeño de 14 pacientes, hemos tenido un 28,6% de hipoparatiroidismos, 7,1% de recurrencias y 7,1% de persistencias. Hay que destacar que de nuestra serie, 5 pacientes tenían ya una cirugía previa menor a la PT+AT y que al realizarla se han curado 3 de ellos.

	n	Recurrencia	Persistencia	Hipoparatiroidismo
Elaraj	13 <PS	46%		0%
	63 PS	33%		26%
	16 PT+AT	23%		46%
Waldmann	11 <PS	46%	23%	0%
	13 PS	18%	0%	45%
	23 PT+AT	4%	4%	22%
Pieterman	17 <PS	53%		24%
	23 PS	17%		39%
	32 PT+AT	19%		66%
Hubbard	4 <PS	25%	0%	0%
	21 PS	4,8%	0%	10%
	4 PT+AT	50%	0%	25%

Tabla 17. Datos de algunos de los principales estudios retrospectivos sobre los resultados funcionales tras intervención quirúrgica en el síndrome MEN 1.

Como en el resto de HPT, se define el hipoparatiroidismo permanente postoperatorio cuando pasan 6 meses tras la intervención quirúrgica y no se han conseguido niveles adecuados de calcio. Pieterman y colaboradores con respecto a este tema, en su estudio publicaron que algunos pacientes tras años de tratamiento y etiquetados de hipoparatiroidismos permanentes se les pudo ir reduciendo la medicación incluso llegar a retirarla<sup>199</sup>. La explicación que nosotros encontramos a este hecho es que el tejido trasplantado o el remanente que en un principio es no funcional, acaba hiperplasiándose y produciendo PTH o que glándulas cervicales supernumerarias que pasaron desapercibidas inicialmente, se han puesto a funcionar tras varios años. El grupo de Waldmann describió incluso valores de hipoparatiroidismo permanente mayores en la PS que la PT+AT, seguramente debido a que tenían más experiencia en esta última<sup>200</sup>.

Independientemente de si se realiza una PS o una PT+AT, se aconseja realizar la timectomía transcervical bilateral para evitar futuras recurrencias<sup>201,202</sup>. La frecuencia de glándulas supernumerarias en el MEN1 es de más del 20%, estando este valor infraestimado según algunos grupos ya que en ocasiones se interpreta erróneamente una glándula con dos pequeñas lobulaciones, en lugar de definirse como dos glándulas independientes<sup>69,193,194</sup>. Otros expertos, en cambio, añaden que a veces los restos paratiroideos al ser estimulados crónicamente por la alteración

genética, se convierten en hiperfuncionantes y son contabilizados como glándulas supernumerarias independientes. Además, al ser este tipo de HPT tan particular, durante la intervención se es más meticuloso y se buscan y encuentran más glándulas que en otras ocasiones pasarían desapercibidas<sup>46</sup>. La localización ectópica es de alrededor de un 13%<sup>65</sup> ( intratímica, intratiroidea, mediastino anterior y pericardio). A favor también de realizar la timentomía, es el riesgo de carcinoide tímico que presentan estos pacientes, entre el 2,6 y el 8%<sup>59,201</sup>, aunque no es eficaz al 100% ya que se han descrito casos de carcinoide tímico con timentomía transcervical previa<sup>202,203</sup>. Esto se debe a que aunque se intenta reseca de forma segura la mayor cantidad de tejido tímico posible, se ha estimado que sólo se elimina entre un 30-40% del tejido que realmente existe<sup>204</sup>.

La criopreservación de tejido se debe realizar siempre, tanto en la PS por si hubiera necrosis isquémica del remanente y en la PT+AT por si el injerto no llega a ser funcional<sup>46</sup>. Cohen et al publicaron que hasta el 60% de los autoinjertos criopreservados eran funcionantes siempre y cuando no se sobrepasara de los 22 meses, analizando de forma conjunta los pacientes MEN1, MEN2 e HPT esporádico. Recomienda realizar el reimplante de tejido nada más se diagnostique el hipoparatiroidismo<sup>205</sup>.

El manejo de las recurrencias es particularmente complejo. Dado que la intervención quirúrgica suele realizarse en pacientes jóvenes,



algunos autores consideran que la cirugía es paliativa y no curativa por el riesgo de recurrencia<sup>16</sup>. Las recurrencias vienen determinadas por una serie de factores particulares del HPT del MEN1<sup>193</sup>:

- Desconocimiento del diagnóstico del síndrome MEN1 en la primera intervención. En ocasiones, en la primera intervención cervical se trata como un HPT esporádico.
- Experiencia del cirujano.
- El momento del tratamiento quirúrgico.
- La posibilidad de realizar confirmación intraoperatoria (examen anatomopatológico y PTHio).
- La estrategia quirúrgica en las reintervenciones debe planificarse teniendo en cuenta el mayor número de detalles de la primera intervención.

Se han comparado también las persistencias y los datos muestran que son más frecuentes en las PS que en las PT+AT y que las recurrencias son similares en ambos procedimientos<sup>193</sup>, aunque algunos grupos como el de Schreinemakers, en una serie con 6 PT+AT no tienen recurrencias y con 17 PS tienen un 67%<sup>206</sup>.

En primer lugar hay que destacar que es crucial tener un buen diagnóstico de la localización de la recurrencia, que va a marcar directamente el éxito o fracaso de la reintervención<sup>207</sup>. Puede ser

realmente problemático que existan simultáneamente dos o más lugares de recurrencia<sup>78</sup>. En las PS puede estar localizada en el remanente glandular que se dejó o que haya tejido ectópico. En la PT+AT, localizada en el injerto del antebrazo o a nivel ectópico cervical. La gammagrafía con sestamibi en las dos técnicas quirúrgicas y el test de Casanova en la PT+AT puede confirmar la recurrencia a nivel del antebrazo. Además, se pueden solicitar SPECT, ecografía, RMN como otras exploraciones auxiliares para orientar la localización<sup>78</sup>. Si no se evidencian alteraciones, la recurrencia se localiza a nivel cervical y la exploración bilateral es obligada. Si se encuentra en el antebrazo, se puede realizar la resección con anestesia local aunque lo que dificulta el procedimiento es la cantidad de tejido que debe dejarse para evitar la hipocalcemia<sup>46</sup>. Kivlen et al realizó un estudio retrospectivo con 75 pacientes sometidos a 94 reintervenciones entre las que se encontraban 79 reexploraciones cervicales, 3 esternotomías medias y 12 resecciones del injerto en antebrazo. A nivel cervical y mediastínico, las curaciones fueron del 91% a los 6 meses y de 64% a los 59 meses, mientras que en la resección del injerto en antebrazo solo se consiguió un 58% de curaciones (probablemente por diagnóstico incorrecto de la localización de la recidiva). En 30 de las reoperaciones cervicales, se convirtió la PS a PT+AT<sup>208</sup>.

En nuestro grupo se realizaron 5 reexploraciones procedentes de pacientes de otros centros. De las 3 paratiroidectomías simples que se

había realizado por diagnóstico incorrecto de HPT esporádico y no de MEN1, al convertir a PT+AT dos pacientes se curaron y hubo una recurrencia en el injerto del antebrazo. De las 2 PS, uno es funcional y el otro, aunque no ha llegado a reintervenirse porque no cumple criterios, parece tratarse de una persistencia cervical aunque ni la ecografía ni la gammagrafía muestran su localización.

La utilidad de la PTHio de forma concreta en el MEN1 ha sido escasamente estudiada. Lo habitual en la literatura es encontrar grupos que estudian todos los HPT primarios de forma global, incluyendo los uniglandulares con los multiglandulares. La mayoría de los grupos aceptan que en este tipo de HPT, el descenso del 50% de los valores de PTH tiene baja fiabilidad con demasiados falsos positivos, probablemente al ser una enfermedad asimétrica, pueden haber glándulas normales o suprimidas en el momento de la primera intervención<sup>209,210</sup>. Thompson y colaboradores que lo realizaron de esta forma pero incluyendo solo recurrencias y persistencias, afirmaban que el punto de corte del descenso de la PTHio es del 70% a los 20 minutos, sin observar falsos positivos<sup>211</sup>. Nosotros que encontramos un descenso mediano de la PTH mayor del 90% en ambas yugulares, solo hemos tenido una recurrencia del injerto (que no depende de la PTHio) y una sospecha de persistencia cervical que aún no se ha podido confirmar, con un seguimiento mediano del grupo de casi 5 años.

Aunque nuestra casuística es pequeña, a pesar de tener buena tasa de éxitos en cuanto a recurrencias y persistencias en la PT+AT, consideramos que la tasa de hipoparatiroidismo permanente es elevada. Este hecho lleva a replantearnos la cantidad de tejido a trasplantar en el antebrazo, ya que a veces las glándulas son normales y podría tratarse de un problema de cantidad de tejido que trasplantamos en el antebrazo. No obstante, sí que creemos adecuada la técnica en los casos de reintervenciones.

### **5.3.3 HPTP como parte del síndrome MEN 2A**

Los casos de HPT del síndrome MEN 2A son todavía más escasos que los del MEN1, ya que esta manifestación no es la más constante del síndrome y solo aparece entre un 10-30% de los pacientes<sup>74</sup>. Es por esto, que en muchas ocasiones estos pacientes se han analizado y seguido conjuntamente con pacientes con síndrome MEN 1 o otros HPTP familiares<sup>212</sup>, siendo por tanto más difícil sacar conclusiones sobre el manejo de este tipo de HPT.

El manejo quirúrgico es complejo dado que al ser también una enfermedad genética, existe mayor predisposición de haber enfermedad multiglandular, mayor cantidad de glándulas supernumerarias y ectópicas con elevada tendencia a la recurrencia comparado con los HPT esporádicos. Si se siguiera esta idea, el tipo de intervención más adecuada

debería ser la PT+AT<sup>212</sup>. El grupo de Herfarth con 35 pacientes descubre que el 77% de sus pacientes tienen enfermedad multiglandular y O'Riordain con 18 casos, un 83%. Por otra parte, Raue en su grupo de 67 HPT observa hasta un 54% de adenomas únicos<sup>77</sup>. Los tres grupos, defienden que la idea es solamente reseca las glándulas que se vean patológicas<sup>77,212,213</sup>.

Uno de los principales retos que requiere el MEN 2A es que al realizar la tiroidectomía con la linfadenectomía extensa por el carcinoma medular se preserven las paratiroides. Moley y colaboradores en su artículo sobre la extensión de la disección ganglionar en 73 carcinomas medulares de tiroides, recomienda la PT+AT en antebrazo no dominante, ya que la disección ganglionar es extremadamente dificultosa si se dejan las paratiroides in situ con vascularización correcta. Puede ocurrir que por intentar preservarlas no se haga un vaciamiento estricto o insuficiente. Además, si se ha realizado el trasplante y es funcional y hubiera una recidiva ganglionar a nivel lateral, el riesgo de hipoparatiroidismo es inexistente, todo lo contrario si se realiza una cirugía conservadora de las paratiroides<sup>214</sup>. Otros grupos como el de Kikumory que también realizan PT+AT con injerto en el músculo pectoral en otros tipos de carcinomas de tiroides que requieren vaciamiento ganglionar, defienden que si se trasplantan hasta las 4 glándulas, no tiene porque haber problemas de hipoparatiroidismo postoperatorio y que éste es inversamente proporcional

a la cantidad de tejido a trasplantar<sup>215</sup>. Hay que recordar que en estos casos, las paratiroides no son patológicas por lo que obviamente se va a necesitar más tejido en el trasplante para conseguir niveles de PTH adecuados.

Durante la tiroidectomía en el MEN 2A, siempre deben identificarse las paratiroides. En los casos en los que se observa que son patológicas, la mayoría de los grupos prefieren realizar cirugías selectivas o PS<sup>216,217</sup>. Solamente si se devascularizan o hay que realizar una paratiroidectomía de necesidad, se recomienda la PT+AT<sup>216,218</sup>, que es justamente lo que nos sucedió en nuestros 3 pacientes. Como se ha comentado anteriormente, algunos de los autores con más casuística como el grupo francés de Kraimps prefieren ser muy conservadores y hacer las resecciones solo de las glándulas enfermas, ya que según ellos la PS o la PT+AT presentan tasas inaceptables de hipoparatiroidismo permanente<sup>80</sup>. Otros en cambio, solo contemplan la PS o la PT+AT con criopreservación de tejido, si se observa alguna glándula patológica<sup>219</sup>. Nosotros realizamos también la criopreservación de forma rutinaria siempre que hacemos la PT+AT.

No hay que olvidar, que la habilidad de reconocer si hay alguna glándula aumentada de tamaño y a partir de ahí, decidir la técnica no es siempre tarea fácil<sup>220</sup>. Hay un abanico amplio de posibilidades en una

hiperplasia asimétrica y las glándulas pueden aumentar de tamaño de forma sincrónica o metacrónica<sup>212</sup>.

En las recurrencias o persistencias del MEN 2A, algunos cirujanos como Wohllk recomiendan el manejo conservador con calciomiméticos para conseguir reducir el calcio y la PTH<sup>221</sup>, ya que en muchas ocasiones las reintervenciones no son sinónimo de curación<sup>220</sup>. Herfath tras analizar su casuística concluye que las tasas de curación en el MEN 2A son bajas y existen muchas persistencias y recurrencias en comparación con el HPTP esporádico. De sus enfermos, solo el 77% se curaron con una única intervención. Sus resultados eran opuestos a otros publicados durante esa misma época por Kraimps y Raue que defendían la cirugía conservadora<sup>68,77</sup>. La explicación posiblemente se encuentre en la media de seguimiento de cada grupo, siendo de casi 15 años en el grupo de Herfath.

El grupo de Tonelli publicó en 2009 una revisión sobre los HPTP hereditarios y al analizar el MEN 2A, acumuló los datos de los 5 estudios con más casos: O'Riordan, Raue, Herfarth, Kraimps y Dotzenrath<sup>65,77,80,212,213,217</sup>. Los seguimientos conjuntos medios fueron entre 3,5 y 11,4 años (Tabla 18). Concluyó, que a pesar de no recomendar la cirugía paratiroidea profiláctica en el MEN 2A, considera que si hay glándulas patológicas la técnica a realizar debe ser la PT+AT en antebrazo de unos 20 fragmentos de tejido. Sus razones son que se trata de un

procedimiento simple, que permite realizar el vaciamiento ganglionar de forma correcta y que las probabilidades de funcionalidad del injerto son altas<sup>65</sup>.

	< PS	PS	PT+AT
HPT persistente	5,8%	8,1%	3,3%
HPT recurrente	15,1%	10,2%	6,6%
Hipoparatiroidismo	17,4%	30%	13,6%

Tabla 18. Resultados funcionales tras intervención quirúrgica en los HPTP asociados al síndrome MEN 2A publicados por Tonelli .

Al igual que ocurre en el MEN I, no hay literatura que describe de forma individual el uso de la PTHio en el MEN 2A. Las conclusiones se han extraído de forma conjunta con el resto de HPTP familiares. Algunos autores como Pradeed usan el valor del descenso del 80% en todos los HPTP familiares, ya que los criterios de Miami presentan tasas de falsos positivos y negativos elevadas<sup>188</sup>.



De nuestros 3 pacientes, sólo uno de ellos tenía clínica de HPT con litiasis renal y una PTH de 98. La necesidad de realizar la PT+AT, como se ha dicho anteriormente, fue el asegurar un buen vaciamiento ganglionar. No realizamos la determinación de PTHio en ningún caso.

La realización de tiroidectomía por vía transcervical pensamos que es necesaria cuando exista patología paratiroidea ya que las tasas de glándulas ectópicas y supernumerarias en los HPT familiares es elevada<sup>65,77</sup>.

Aunque nosotros solo presentamos 3 casos en los que necesariamente se tuvo que realizar la PT+AT, creemos que debe ser la técnica a realizar si el vaciamiento ganglionar lo requiere y no se puede asegurar la viabilidad de las glándulas paratiroides. En resumen, se pueden dar estas 3 situaciones en la cirugía del MEN 2A:

- Glándulas patológicas y necesidad de una tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar: recomendamos la PT+AT.
- Glándulas patológicas con tiroidectomía total y sin necesidad de vaciamiento ganglionar: recomendamos la PT+AT.
- Glándulas normales y necesidad de vaciamiento ganglionar: si se puede asegurar la viabilidad de las glándulas, nosotros

conservamos las paratiroides. En caso contrario, como ocurrió en nuestros 3 pacientes, preferimos una PT+AT.

## **6. CONCLUSIONES**

275

- Para los pacientes con HPT secundario y terciario, consideramos que la paratiroidectomía total con autotrasplante en antebrazo es la técnica de elección por la excelente funcionalidad del autoinjerto de paratiroides a largo plazo, con tasas bajas de hipoparatiroidismo permanente (3,75% y 8,33% respectivamente) . La solución de las hipertrofias de los injertos en los casos en los que lo hemos tenido que realizar es relativamente sencilla.
- Respecto al HPTP familiar, aunque la serie es corta, los resultados son muy buenos, por lo que consideramos la paratiroidectomía total con autotrasplante la técnica de elección.
- En el caso del síndrome MEN 1, dados el número de casos con hipoparatiroidismo permanente que hemos observado, deberíamos replantearnos la cantidad de tejido a autotrasplantar porque podría ser insuficiente debido a que con frecuencia las glándulas trasplantadas son histológicamente normales. En las reintervenciones con paratiroidectomías previas menores a una total en este síndrome, creemos que podría ser la técnica de elección ya que evitaría nuevas cirugías más complejas y con más riesgos para los pacientes.

- La mejoría de los parámetros metabólicos se demuestra en todos los grupos, siendo más llamativas en los HPT secundario y terciario. Se mantienen los niveles de PTH y calcio corregido a largo plazo y los niveles de fósforo y FA tienden a la normalidad.
- En los casos de hipoparatiroidismo permanente de nuestra serie, no podemos conocer la utilidad del autotrasplante de las glándulas criopreservadas dado que por diferentes motivos no se han podido realizar.
- En nuestra experiencia, las indicaciones de la paratiroidectomía total con autotrasplante en antebrazo son las enfermedades con hiperplasia de paratiroides por su riesgo de recidiva. Se trata de una técnica segura y que controla la enfermedad de base a largo plazo, sin mortalidad y con escasa morbilidad.



## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Hans-Dietrich R, Klaus-Martin S. History of thyroid and parathyroid surgery. En: Surgery of the thyroid and parathyroid glands. 2ª ed. Heidelberg: Springer; 2007. p 1-12.
2. Welbourn RB. The parathyroid glands. En: The history of Endocrine Surgery. 1ª ed. New York. Praeger Publishers; 1990. p 217-36.
3. Sadler TW. Desarrollo craneofacial. En: Sadler TW. Langman. Fundamentos de Embriología Médica con orientación clínica. 1ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006. p 90-1.
4. Hib J. Cara-nariz-boca. En: Hib J. Embriología Médica. 7ª ed. Santiago: McGraw-Hill Interamericana; 1999. p 157-9.
5. McMullen TPW, Delbridge LW. Thyroid embryology, anatomy and physiology: a review for the surgeon. En: Hubbard J, Inabnet WB, Yau Lo C. Endocrine Surgery: Principles and Practice. 1ªed. Heidelberg: Springer; 2009. p 9-10.
6. Drake RL, Vogl W, Mitchell AW. Cabeza y cuello. En: Drake RL, Vogl W, Mitchell AW. Anatomía para estudiantes. 1ªed. Madrid: Elsevier España; 2007. p 917-8.
7. Wheeler MH. Clinical anatomy, developmental aberrations and endocrinology. En: Tolley N, Arora A, Tuttle M. Practical Manual of Thyroid



and Parathyroid Disease. 1ª ed. Oxford:Wiley-Blackwell Publishing; 2010. p 183-5.

8. Gray W, Kocjan G. Diagnostic Cytopathology. 3ª ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.

9. Kumar V, Abbas VA, Aster J. Sistema endocrino. En: Kumar V, Abbas VA, Aster J. Robbins patología humana. 9ªed. Madrid: Elsevier Saunders; 2013. p 786.

10. Stevens A, Lowe J. Histología Humana. 3ªed. Madrid: Elsevier España; 2006.

11. Eynard AR, Valentich MA, Rovasio RA. Un enfoque evolutivo de la célula. En: Eynard AR, Valentich MA, Rovasio RA. Histología y Embriología del ser humano. Bases celulares y moleculares. 4ªed. Buenos Aires: Editorial Médica Paramericana; 2008. p 3-5.

12. Guyton AC, Hall JE. Hormona paratiroidea, calcitonina, metabolismo del calcio y el fósforo, vitamina D, huesos y dientes. En: Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 12ªed. Madrid: Elsevier España; 2011. p 978.

13. Fraser WD. Hyperparathyroidism. Lancet. 2009; 11:145-58.

14. Pocock G, Richards CD. Fisiología humana: la base de la medicina. 2ªed. Barcelona: Masson; 2005.
15. Holick MF, Krane SM. Trastornos del hueso y del metabolismo mineral. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison. Principios de Medicina Interna.15ªed. Madrid: Mc Graw-Hill; 2002. p 2566-7.
16. Adler JT, Sippel RS, Chen H. New trends in parathyroid surgery. Curr Probl Surg. 2010; 47(12): 958-1017.
17. Bretón I, Gargallo M, López M, Moreno B. Hipertiroidismo. En: Moreno B, Gargallo MA, López M. Diagnóstico y tratamiento en endocrinología. 1ª ed. Madrid: Ediciones Diaz de Santos; 1994. p 281.
18. Brunt LM, Sicard GA. Current status of parathyroid autotransplantation. Semin Surg Oncol. 1990; 6(2):115-21.
19. Kafetzis ID, Diamantopoulos A, Christakis I, Leoutsakos B. The history of the parathyroid glands. Hormones (Athens). 2011; 10(1):80-4.
20. Senapati A, Young AE. Parathyroid autotransplantation. Br J Surg. 1990; 77(10): 1171-4.
21. Moffett JM, Suliburk J. Parathyroid autotransplantation. Endocr Pract.

2011; 17 (1): 83-9.

22. Orrego A. Endocrinología. 2ªed. Antioquia: Editorial Universidad de Antioquia; 2009.

23. Sancho JJ, Sitges-Serra A. Técnica y complicaciones de la tiroidectomía y de la paratiroidectomía. En: Parrilla P, Jaurrieta E, Moreno M. Manual de la Asociación Española de Cirujanos. 2ªed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005. p.667-74.

24. Schneider AB, Wells SA, Gunnells JC, Leslie JB, Sherwood LM. Regulation of function of transplanted parathyroid glands in man. Am J Med. 1977; 63(5): 710-8.

25. Herrera MF, Grant C, van Heerden JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid autotransplantation. Arch Surg. 1992; 127(7): 825-9.

26. Chou FF, Lee CH, Chen HY, Chen JB, Hsu KT, Sheen-Chen SM. Persistent and recurrent hyperparathyroidism after total parathyroidectomy with autotransplantation. Ann Surg. 2002; 235(1): 99-104.

27. Jansson S, Tisell LE. Autotransplantation of diseased parathyroid glands into subcutaneous abdominal adipose tissue. Surgery. 1987; 101(5): 549-56.

28. Kinnaert P, Salmon I, Decoster-Gervy C. Long-term results of subcutaneous parathyroid grafts in uremic patients. *Arch Surg.* 2000; 135: 186-90.
29. Echenique-Elizondo M, Amondarain JA, Vidaur F, Olalla C, Aribé F, Garrido A et al. Parathyroid subcutaneous pre-sternal transplantation after parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. Long-term graft function. *World J Surg.* 2007; 31: 1403–9.
30. Olson JA Jr, DeBenedetti MK, Baumann DS, Wells SA Jr. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. *Ann Surg.* 1996; 223(5): 472-8.
31. Guerrero MA, Evans DB, Lee JE. Viability of cryopreserved parathyroid tissue: When is continued storage versus disposal indicated?. *World J Surg.* 2008; 32:836-39.
32. Borot S, Lapierre V, Carnaille B, Goudet P, Penformis A. Results of cryopreserved parathyroid autografts: A retrospective multicenter study. *Surgery.* 2010; 147: 529-35.
33. McHenry CR, Stenger DB, Calandro NK. The effect of cryopreservation on parathyroid cell viability and function. *Am J Surg.* 1997; 174: 491-4.
34. Echenique-Elizondo M, Amondarain JA, Vidaur F, Olalla C, Aribé F,

Garrido A et al. Evaluación de la función paratiroidea en el injerto subcutáneo preesternal tras paratiroidectomía total en el hiperparatiroidismo renal. *Cir Esp.* 2007; 82 (3): 155-60.

35. Sancho Insenser JJ. Hiperparatiroidismo secundario y terciario. En: *Cirugía Endocrina. Guías de la Asociación Española de Cirujanos*. 2ª ed. Madrid: Ediciones Arán; 2009. p. 151-61.

36. Schlosser K, Sitter H, Rothmund M, Zielke A. Assessing the site of recurrence in patients with secondary hyperparathyroidism by a simplified Casanova autograftectomy test. *World J Surg.* 2004; 28: 583–8.

37. Casanova D, Sarfati E, De Francisco A. Secondary hyperparathyroidism: diagnosis of site of recurrence. *World J. Surg.* 1991; 15: 546–50.

38. Neyer U, Hoerandner H, Haid A, Zimmermann G, Niederle B. Total parathyroidectomy with autotransplantation in renal hyperparathyroidism: low recurrence after intra-operative tissue selection. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 625-9.

39. Tominaga Y, Matsuoka S, Uno N, Tsuzuki , Hiramitsu T, Goto N, et al. Removal of autografted parathyroid tissue for recurrent renal hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *World J Surg.* 2010; 34: 1312–7.

40. Melck AL, Carty SE, Seethala RR, Armstrong MJ, Stang MT, Ogilvie JB et al. Recurrent hyperparathyroidism and forearm parathyrotomatosis after total parathyroidectomy. *Surgery*. 2010; 148(4): 867-73.
41. Fernandez-Ranvier GG, Khanafshar E, Jensen K, Zarbegar R, Lee J, Kebebew E et al. Parathyroid carcinoma, atypical parathyroid adenoma, or parathyromatosis? *Cancer*. 2007; 15 (110): 255-64.
42. Matsuoka S, Tominaga Y, Sato T, Uno N, Goto N, Katayama A et al. Recurrent renal hyperparathyroidism caused by parathyromatosis. *World J Surg* 2007; 31: 299-305.
43. Daphnis E, Stylianou K, Katsipi I, Stratigis S, Karamitopoulou E, Karkavitsas N et al. Parathyromatosis and the challenge of treatment. *Am J Kidney Dis*. 2006; 48(3): 502-5.
44. Baloch ZW, Fraker D, LiVolsi VA. Parathyromatosis as cause of recurrent secondary hyperparathyroidism: a cytologic diagnosis. *Diagn Cytopathol*. 2001; 25(6): 403-5.
45. Pérez-Ruiz L, Betriu A, Pelayoel A, Fernández E. New technique of parathyroidectomy to prevent parathyromatosis and hypoparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14(6): 1553-5.
46. Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid

disorders. *J Intern Med.* 2005; 257(1):27-37.

47. Pannett AA, Kennedy AM, Turner JJ, Forbes SA, Cavaco BM, Bassett JH et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) germline mutations in familial isolated primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003; 58(5): 639-46.

48. Mizusawa N, Uchino S, Iwata T, Tsuyuguchi M, Suzuki Y, Mizukoshi T, et al. Genetic analyses in patients with familial isolated hyperparathyroidism and hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. *Clin Endocrinol(Oxf).* 2006; 65(1): 9-16.

49. Silveira LG, Dias EP, Marinho BC, Gomez RS, De Marco L, Sarquis MS. HRPT2-related familial isolated hyperparathyroidism: could molecular studies direct the surgical approach? *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008; 52(8):1211-20.

50. Cetani F, Pardi E, Ambrogini E, Lemmi M, Borsari S, Cianferotti L et al. Genetic analyses in familial isolated hyperparathyroidism: implication for clinical assessment and surgical management. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 64(2): 146-52.

51. Miedlich S, Lohmann T, Schneyer U, Lamesch P, Paschke R. Familial isolated primary hyperparathyroidism: a multiple endocrine neoplasia type 1 variant? *Eur J Endocrinol.* 2001; 145(2): 155-60.

52. Sarquis MS, Silveira LG, Pimenta FJ, Dias EP, Teh BT, Friedman E, Gomez RS, Tavares GC, Eng C, De Marco L. Familial hyperparathyroidism: surgical outcome after 30 years of follow-up in three families with germline HRPT2 mutations. *Surgery*. 2008; 143(5): 630-40.
53. Cavaco BM, Guerra L, Bradley KJ, Carvalho D, Harding B, Oliveira A, Santos MA, Sobrinho LG, Thakker RV, Leite V. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome in Roma families from Portugal is due to a founder mutation of the HRPT2 gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(4): 1747-52.
54. Sharretts JM, Simonds WF. Clinical and molecular genetics of parathyroid neoplasms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010; 24(3): 491-502.
55. Bradley KJ, Cavaco BM, Bowl MR, Harding B, Cranston T, Frather C et al. Parafibromin mutations in hereditary hyperparathyroidism syndromes and parathyroid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64(3): 299-306.
56. Lee CH, Tseng LM, Chen JY, Hsiao HY, Yang AH. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: individualized management with low recurrence rates. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13(1): 103-9.
57. Piecha G, Chudek J, Wiecek A. Primary hyperparathyroidism in



patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Int J Endocrinol*. 2010; Epub 2011 Jan 17.

58. Newey PJ, Thakker RV. Role of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) Mutational Analysis in Clinical Practice. *Endocr Pract*. 2011; 31: 1-24.

59. Pieterman CR, Vriens MR, Dreijerink KM, Van der Lijjt RB, Valk GD. Care for patients with multiple endocrine neoplasia type 1: the current evidence base. *Fam Cancer*. 2011; 10(1): 157-71.

60. Goudet P, Cougard P, Vergès B, Murat A, Carnaille B, Calender A et al. Hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type I: surgical trends and results of a 256-patient series from Groupe D'etude des Néoplasies Endocriniennes Multiples Study Group. *World J Surg*. 2001; 25(7): 886-90.

61. Pieterman CR, Schreinemakers JM, Koppeschaar HP, Vriens MR, Rinkes IH, Zonnenberg BA et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): its manifestations and effect of genetic screening on clinical outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 70(4): 575-81.

62. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010; 24(3): 355-70.

63. Malmaeus J, Benson L, Johansson H, Ljunghall S, Rastad J, Akerström

G et al. Parathyroid surgery in the Multiple Endocrine Neoplasia type I Syndrome: choice of surgical procedure. *World J Surg.* 1986; 10(4): 668-72.

64. Tonelli F, Spini S, Tommasi M, Gabbrielli G, Amorosi A, Brocchi A et al. Intraoperative parathormone measurement in patients with multiple endocrine neoplasia type I syndrome and hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2000; 24 (5): 556-62.

65. Tonelli F, Marcucci T, Giudici F, Falchetti A, Brandi ML. Surgical approach in hereditary hyperparathyroidism. *Endocr J.* 2009; 56(7): 827-41.

66. Wells SA, Farndon JR, Dale JK, Leight GS, Dilley WG. Long-term evaluation of patients with primary parathyroid hyperplasia managed by total parathyroidectomy and heterotopic autotransplantation. *Ann Surg.* 1980; 192(4): 451-8.

67. Rizzoli R, Green J, Marx SJ. Primary hyperparathyroidism in familial multiple endocrine neoplasia type I. Long term follow-up of serum calcium levels after parathyroidectomy. *Am J Med.* 1985; 78(3): 467-74.

68. Kraimps JL, Duh QY, Demeure M, Clark OH. Hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia syndrome. *Surgery.* 1992; 112(6): 1080-6.

69. Salmeron MD, Gonzalez JM, Sancho Insenser J, Goday A, Perez NM,

Zambudio AR et al. Causes and treatment of recurrent hyperparathyroidism after subtotal parathyroidectomy in the presence of multiple endocrine neoplasia 1. *World J Surg.* 2010; 34(6): 1325-31.

70. Hubbard JG, Sebag F, Maweja S, Henry JF. Primary hyperparathyroidism in MEN1. How radical should surgery be? *Langenbecks Arch Surg.* 2002; 386(8): 553-7.

71. Schneider R, Ramaswamy A, Slater EP, Bartsch DK, Schlosser K. Cryopreservation of parathyroid tissue after parathyroid surgery for renal hyperparathyroidism: does it really make sense? *World J Surg.* 2012; 36(11):2598-604.

72. Hellman P, Skogseid B, Oberg K, Juhlin C, Akerström G, Rastad J. Primary and reoperative parathyroid operations in hyperparathyroidism of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery.* 1998; 124(6): 993-9.

73. Decker RA, Geiger JD, Cox CE, Mackovjak M, Sarkar M, Peacock ML. Prophylactic surgery for multiple endocrine neoplasia type IIa after genetic diagnosis: is parathyroid transplantation indicated? *World J Surg.* 1996; 20(7): 814-20.

74. Raue F, Frank-Raue K. Update multiple endocrine neoplasia type 2. *Fam Cancer.* 2010; 9(3): 449-57.

75. Rodríguez González JM. Carcinoma medular de tiroides y MEN2. En: Cirugía Endocrina. Guías de la Asociación Española de Cirujanos. 2ª ed. Madrid: Ediciones Arán; 2009. p 45-58.
76. Yoshida S, Imai T, Kikumori T, Wada M, Sawaki M, Takada H et al. Long term parathyroid function following total parathyroidectomy with autotransplantation in adult patients with MEN2A. *Endocr J.* 2009; 56(4): 545-51.
77. Raue F, Kraimps JL, Dralle H, Cougard P, Proye C, Frilling A et al. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Intern Med.* 1995; 238(4): 369-73.
78. Stålberg P, Carling T. Familial parathyroid tumors: diagnosis and management. *World J Surg.* 2009; 33(11): 2234-43.
79. Gertner ME, Kebebew E. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Curr Treat Options Oncol.* 2004; 5(4): 315-25.
80. Kraimps JL, Denizot A, Carnaille B, Henry JF, Proye C, Bacourt F et al. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type IIa: retrospective French multicentric study. *World J Surg.* 1996; 20(7): 808-12.
81. Shen WT, Kebebew E, Suh I, Duh QY, Clark OH. Two hundred and two consecutive operations for secondary hyperparathyroidism: has medical

management changed the profiles of patients requiring parathyroidectomy? Surgery. 2009; 146(2): 296-9.

82. Diaz-Buxo JA, Geissinger WT, Walker PJ, Chandler JT, Farmer CD, Holt KL et al. Total parathyroidectomy and autotransplantation. Clin Nephrol. 1981; 16(6): 276-82.

83. Zou Q, Wang HY, Zhou J, Lao ZY, Xue J, Li MX et al. Total parathyroidectomy combined with partial auto-transplantation for the treatment of secondary hyperparathyroidism. Chin Med J (Engl). 2007; 120(20): 1777-82.

84. Diethelm AG, Adams PL, Muraq T, Daniel WW, Whelchel JD, Rutsky EA et al. Treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure by total parathyroidectomy and parathyroid autograft. Ann Surg. 1981; 193(6): 777-93.

85. Drakopoulos S, Koukoulaki M, Apostolou T, Pistolas D, Balaska K, Gavriil S et al. Total parathyroidectomy without autotransplantation in dialysis patients and renal transplant recipients, long-term follow-up evaluation. Am J Surg. 2009; 198(2):178-83.

86. Puccini M, Carpi A, Cupisti A, Caprioli R, Iacconi P, Barsotti M et al. Total parathyroidectomy without autotransplantation for the treatment of secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease:

clinical and laboratory long-term follow-up. *Biomed Pharmacother.* 2010; 64(5): 359-62.

87. Joy MS, Karagiannis PC, Peyerl FW. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment. *J Manag Care Pharm.* 2007; 13(5): 397-411.

88. Reichel H. Current treatment options in secondary renal hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(1): 23-8.

89. Iannazzo S, Carsi M, Chirolì S. A Cost-Utility Analysis of Cinacalcet in Secondary Hyperparathyroidism in Five European Countries. *Appl Health Econ Health Policy.* 2012; 10(2): 127-38.

90. Miller G, Davis J, Shatzen E, Colloton M, Martin D, Henley CM. Cinacalcet HCl prevents development of parathyroid gland hyperplasia and reverses established parathyroid gland hyperplasia in a rodent model of CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(6): 2198-205.

91. Spaia S. Phosphate binders: Sevelamer in the prevention and treatment of hyperphosphataemia in chronic renal failure. *Hippokratia.* 2011; (15 Suppl 1): S22-6.

92. Frazão JM, Adragão T. Treatment of hyperphosphatemia with sevelamer hydrochloride in dialysis patients: effects on vascular

calcification, bone and a close look into the survival data. *Kidney Int Suppl.* 2008; 111: 38-43.

93. Mason MA, Shepler BM. Evaluation of morbidity and mortality data related to cardiovascular calcification from calcium-containing phosphate binder use in patients undergoing hemodialysis. *Pharmacotherapy.* 2010; 30(7): 741-8.

94. Gasparri G, Camandona M, Abbona GC, Papotti M, Jeantet A, Radice E et al. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies. *Ann Surg.* 2000; 233: 65-9.

95. Torregrosa JV, Moreno A, Clesca P, Pons F, Gilabert R, Sabater L,. Indicaciones de la paratiroidectomia en el trasplantado renal. *Nefrologia.* 1998; 18 (2): 48-53.

96. Kievit AJ, Tinnemans JG, Idu MM, Groothoff JW, Surachno S, Aronson DC. Outcome of total parathyroidectomy and autotransplantation as treatment of secondary and terciary hyperparathyroidism in children and adults. *World J Surg.* 2010; 34: 993-1000.

97. Pitt SC, Panneerselvan R, Chen H, Sippel RS. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: the utility of ioPTH monitoring. *World J Surg.* 2010; 34(6):1343-9.

98. Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Tertiary hyperparathyroidism: histologic patterns of disease and results of parathyroidectomy. *Arch Surg.* 2004; 139(9): 974-7.
99. Haustein SV, Mack E, Starling JR, Chen H. The role of intraoperative parathyroid hormone testing in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery.* 2005; 138(6): 1066-71.
100. Jäger MD, Kaaden S, Emmanouilidis N, Lück R, Beckmann JH, Güner Z et al. Effect of incomplete parathyroidectomy preserving entire parathyroid glands on renal graft function. *Arch Surg.* 2011; 146(6): 704-10.
101. Kerby JD, Rue LW, Blair H, Hudson S, Sellers MT, Diethelm AG. Operative treatment of tertiary hyperparathyroidism: a single-center experience. *Ann Surg.* 1998; 227(6): 878-86.
102. Nichol PF, Starling JR, Mack E, Klovning JJ, Becker BN, Chen H. Long-term follow-up of patients with tertiary hyperparathyroidism treated by resection of a single or double adenoma. *Ann Surg.* 2002; 235(5): 673-8.
103. Kandil E, Florman S, Alabbas H, Abdullah O, McGee J, Noureldine S et al. Exploring the effect of parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Med Sci.* 2010; 339(5): 420-4.



104. Yang RL, Freeman K, Reinke CE, Fraker DL, Karakousis GC, Kelz RR. Tertiary hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: characteristics of patients selected for different treatment strategies. *Transplantation*. 2012; 94(1): 70-6.
105. Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management. *Surg Clin North Am*. 2009; 89(5): 1227-39.
106. Rayes N, Seehofer D, Schindler R, Reinke P, Kahl A, Ulrich F et al. Long-term results of subtotal vs total parathyroidectomy without autotransplantation in kidney transplant recipients. *Arch Surg*. 2008; 143(8): 756-61.
107. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, Radermacher J, Haller H. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(2): 584-91.
108. Park JH, Kang SW, Jeong JJ, Nam KH, Chang HS, Chung WY et al. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: a 31-year experience in a single institution. *Endocr J*. 2011; 58(10): 827-33.
109. Triponez F, Kebebew E, Dosseh D, Duh QY, Hazzan M, Noel C et al. Less than subtotal parathyroidectomy increases the risk of

persistent/recurrent hyperparathyroidism after parathyroidectomy in tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery*. 2006; 140(6): 990-7.

110. Larrañaga Barrera E. Técnica quirúrgica en la cirugía de las glándulas paratiroides. En: *Cirugía Endocrina. Guías de la Asociación Española de Cirujanos*. 2ªed. Madrid: Ediciones Arán; 2009. p. 163-76.

111. Díez M, Ratia T, Medrano MJ, Mugüerza JM, San Román MR, Medina C et al. Relationship between parathormone concentration during surgery and the post-operative outcome of primary hyperparathyroidism. *Cir Esp*. 2011; 89(6): 386-91.

112. Bieglmayer C, Kaczirek K, Prager G, Niederle B. Parathyroid hormone monitoring during total parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: pilot study of the impact of renal function and assay specificity. *Clin Chem*. 2006; 52(6): 1112-9.

113. Freriks K, Hermus AR, de Sévaux RG, Bonenkamp HJ, Biert J, den Heijer M et al. Usefulness of intraoperative parathyroid hormone measurements in patients with renal hyperparathyroidism. *Head Neck*. 2010; 32(10): 1328-35.

114. Kim WY, Lee JB, Kim HY. Efficacy of intraoperative parathyroid hormone monitoring to predict success of parathyroidectomy for secondary

hyperparathyroidism. *J Korean Surg Soc.* 2012; 83(1): 1-6.

115. Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G. Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75(1): 145-50.

116. Milas M, Weber CJ. Near-total parathyroidectomy is beneficial for patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2004; 136(6): 1252-60.

117. 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(6): 1154-9.

118. Robinson DM, Scott LJ. Paricalcitol: a review of its use in the management of secondary hyperparathyroidism. *Drugs.* 2005; 65(4): 559-76.

119. Eandi M, Pradelli L, Iannazzo S, Chirolì S, Pontoriero G. Economic evaluation of cinacalcet in the treatment of secondary hyperparathyroidism in Italy. *Pharmacoeconomics.* 2010;28(11):1041-54.

120. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, Amdahl M, Cozzolino M, Goldsmith D et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving

haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(8):3270-8.

121. Plosker GL. Cinacalcet: a pharmacoeconomic review of its use in secondary hyperparathyroidism in end-stage renal disease. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(9):807-21.

122. Torregrosa JV, Félez I, Fuster D. Utilidad de las técnicas de imagen en el hiperparatiroidismo secundario. *Nefrología*. 2010; 30(2): 158-67.

123. Fuster D, Torregrosa JV, Domenech B, Solà O, Martín G, Casellas J et al. Dual-phase 99mTc-MIBI scintigraphy to assess calcimimetic effect in patients on haemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *Nucl Med Commun*. 2009; 30(11):890-4.

124. Torregrosa JV, Fuster D, Ybarra J, Ortiz J, Moreno A, Valveny N. Predicting the effect of intravenous calcitriol on parathyroid gland activity using double-phase technetium Tc99m-sestamibi. *Am J Kidney Dis*. 2004; 44:476-80.

125. Sukan A, Reyhan M, Aydin M, Yapar AF, Sert Y, Canpolat T et al. Preoperative evaluation of hyperparathyroidism: the role of dual-phase parathyroid scintigraphy and ultrasound imaging. *Ann Nucl Med*. 2008; 22(2): 123-31.

126. Kasai ET, da Silva JW, Mandarim de Lacerda CA, Boasquevisque E. Parathyroid glands: combination of sestamibi-(99m)Tc scintigraphy and ultrasonography for demonstration of hyperplastic parathyroid glands. *Rev Esp Med Nucl.* 2008; 27(1):8-12.
127. Oksüz MO, Dittmann H, Wicke C, Müssig K, Bares R, Pfannenbergl C et al. Accuracy of parathyroid imaging: a comparison of planar scintigraphy, SPECT, SPECT-CT, and C-11 methionine PET for the detection of parathyroid adenomas and glandular hyperplasia. *Diagn Interv Radiol.* 2011; 17(4): 297-307.
128. Conzo G, Perna AF, Sinisi AA, Palazzo A, Stanzione F, Della Pietra C et al. Total parathyroidectomy without autotransplantation in the surgical treatment of secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *J Endocrinol Invest.* 2012; 35(1):8-13.
129. Coulston JE, Egan R, Willis E, Morgan JD. Total parathyroidectomy without autotransplantation for renal hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2010; 97(11): 1674-9.
130. Ockert S, Willeke F, Richter A, Jonescheit J, Schnuelle P, Van Der Woude F et al. Total parathyroidectomy without autotransplantation as a standard procedure in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2002; 387(5-6): 204-9.

131. Schneider R, Slater EP, Karakas E, Bartsch DK, Schlosser K. Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2012; 36(2): 318-26.
132. Rothmund M, Wagner PK, Scharck C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World J Surg.* 1991; 15(6): 745-50.
133. Wagner PK, Eckhardt J, Rothmund M. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation in secondary hyperparathyroidism. A randomized study. *Chirurg.* 1991; 62(3): 189-94.
134. Cattani P, Halimi B, Aïdan K, Billotey C, Tamas C, Drüeke TB, et al. Reoperation for secondary uremic hyperparathyroidism: are technical difficulties influenced by initial surgical procedure? *Surgery.* 2000; 127(5): 562-5.
135. Tominaga Y, Matsuoka S, Uno N. Surgical and medical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on continuous dialysis. *World J Surg.* 2009;33(11):2335-42.
136. Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T. Surgical indications and procedures of parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial.* 2005; 9(1):44-7.

137. Gomes EM, Nunes RC, Lacativa PG, Almeida MH, Franco FM, Leal CT et al. Ectopic and extranumerary parathyroid glands location in patients with hyperparathyroidism secondary to end stage renal disease. *Acta Cir Bras.* 2007; 22(2):105-9.

138. Schneider R, Waldmann J, Ramaswamy A, Fernández ED, Bartsch DK, Schlosser K. Frequency of ectopic and supernumerary intrathymic parathyroid glands in patients with renal hyperparathyroidism: analysis of 461 patients undergoing initial parathyroidectomy with bilateral cervical thymectomy. *World J Surg.* 2011; 35(6):1260-5.

139. Uno N, Tominaga Y, Matsuoka S, Tsuzuki T, Shimabukuro S, Sato T, et al. Incidence of parathyroid glands located in thymus in patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2008; 32(11): 2516-9.

140. Pattou FN, Pellissier LC, Noël C, Wambergue F, Huglo DG, Proye CA et al. Supernumerary parathyroid glands: frequency and surgical significance in treatment of renal hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2000; 24(11):1330-4.

141. Chou FF, Chi SY, Hsieh KC. Hypoparathyroidism after total parathyroidectomy plus subcutaneous autotransplantation for secondary hyperparathyroidism, any side effects? *World J Surg.* 2010; 34(10):2350-4.

142. Shih ML, Duh QY, Hsieh CB, Lin SH, Wu HS, Chu PL et al. Total

parathyroidectomy without autotransplantation for secondary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2009; 33(2):248-54.

143. Schlosser K, Veit JA, Witte S, Fernández ED, Victor N, Knaebel HP et al. Comparison of total parathyroidectomy without autotransplantation and without thymectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation and with thymectomy for secondary hyperparathyroidism: TOPAR PILOT-Trial. *Trials.* 2007;18;8:22.

144. Goldfarb M, Gondek SS, Lim SM, Farra JC, Nose V, Lew JI. Postoperative hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism of renal origin. *World J Surg.* 2012; 36(6):1314-9.

145. Latus J, Roesel M, Fritz P, Braun N, Ulmer C, Steurer W et al. Incidence of and risk factors for hungry bone syndrome in 84 patients with secondary hyperparathyroidism. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2013;6:131-7

146. Meyers MO, Russell CP, Ollila DW, Yeh JJ, Kim HJ, Calvo BF. Postoperative hypocalcemia after parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism in the era of cinacalcet. *Am Surg* 2009; 75(9): 843-7.

147. Wirowski D, Goretzki PE, Schwarz K, Lammers BJ. Cinacalcet effects on the perioperative course of patients with secondary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2013; 398(1):131-8.



148. Nakagawa M, Emoto A, Nasu N, Hirata Y, Sato F, Li W et al. Calcium supplement necessary to correct hypocalcemia after total parathyroidectomy for renal osteodystrophy. *Int J Urol*. 2000; 7(2): 35-40.

149. Shepet K, Alhefdhi A, Usedom R, Sippel R, Chen H. Parathyroid cryopreservation after parathyroidectomy: a worthwhile practice? *Ann Surg Oncol*. 2013; 20(7):2256-60.

150. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Jacobsen D, Weaver A, Fitzpatrick LA. The effect of cryopreservation on cell viability and hormone secretion in human parathyroid tissue. *Surgery*. 1992 Dec;112(6):1096-101.

151. Álvarez-Hernández D, González-Suárez I, Carrillo-López N, Naves-Díaz M, Anguita-Velasco J, Cannata-Andía JB. Viability and functionality of fresh and cryopreserved human hyperplastic parathyroid tissue tested in vitro. *Am J Nephrol*. 2008; 28(1): 76-82.

152. Kara M, Tellioglu G, Bagan U, Krand O, Berber I, Seymen P et al. Evaluation of intraoperative parathormone measurement for predicting successful surgery in patients undergoing subtotal/total parathyroidectomy due to secondary hyperparathyroidism. *Laryngoscope*. 2010; 120(8): 1538-44.

153. Heller KS, Blumberg SN. Relation of final intraoperative parathyroid hormone level and outcome following parathyroidectomy. *Arch Otolaryngol*

Head Neck Surg. 2009; 135(11):1103-7.

154. Cao E, Pérez M. Indicaciones y técnicas quirúrgicas en el trasplante renal. En: Manual sobre donación y trasplante de órganos. 1ª ed. Madrid: Arán; 2008. p 275-84.

155. Cohen JB, Gordon CE, Balk EM, Francis JM. Cinacalcet for the treatment of hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2012;27; 94(10): 1041-8.

156. Messa P, Regalia A, Alfieri CM, Cresseri D, Forzenigo L, Gandolfo MT et al. Current indications to parathyroidectomy in CKD patients before and after renal transplantation. *J Nephrol*. 2013; 26(6):1025-32.

157. Narayan R, Perkins RM, Berbano EP, Yuan CM, Neff RT, Sawyers ES et al. Parathyroidectomy versus cinacalcet hydrochloride-based medical therapy in the management of hyperparathyroidism in ESRD: a cost utility analysis. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(6):801-13.

158. Evenepoel P, Sprangers B, Lerut E, Bammens B, Claes K, Kuypers D, et al. Mineral metabolism in renal transplant recipients discontinuing cinacalcet at the time of transplantation: a prospective observational study. *Clin Transplant*. 2012;26(3):393-402.

159. Okada M, Tominaga Y, Izumi K, Nobata H, Yamamoto T, Hiramitsu T et al. Tertiary hyperparathyroidism resistant to cinacalcet treatment. *Ther Apher Dial*. 2011; (15 Suppl 1): 33-7.
160. Maass E, Mueller GA, Heller T, Koziolok MJ. Decrease in serum tacrolimus level and rise in serum creatinine under late addition of cinacalcet in a renal transplant recipient with hyperparathyroidism: a case report. *Transplant Proc*. 2007; 39(10):3468-70.
161. Falck P, Vethe NT, Asberg A, Midtvedt K, Bergan S, Reubsaet JL et al. Cinacalcet's effect on the pharmacokinetics of tacrolimus, cyclosporine and mycophenolate in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(3):1048-53.
162. Borstnar S, Erzen B, Gmeiner ST, Kocjan T, Arnol M, Kandus A et al. Treatment of hyperparathyroidism with cinacalcet in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2010;42(10): 4078-82.
163. Lee PP, Schiffmann L, Offermann G, Beige J. Effects of parathyroidectomy on renal allograft survival. *Kidney Blood Press Res*. 2004;27(3):191-6.
164. Ferguson CJ, Williams JD, Silver A, Woodhead JS, Salaman JR. Effects of parathyroid hormone on delayed renal allograft function. *Br Med J*. 1991; 303: 287–288

165. Garcia A, Mazuecos A, Garcia T, González P, Ceballos M, Rivero M. Effect of parathyroidectomy on renal graft function. *Transplant Proc.* 2005; 37(3):1459-61.

166. Pajda M, Matug A, Widłak M, Antoniak K, Ficek R, Chudek J et al. Influence of parathyroidectomy on blood pressure and function of the transplanted kidney in patients with tertiary hyperparathyroidism. *Ann Transplant.* 2006;11(1):11-5.

167. Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR, Debruyne F, Vanrenterghem Y. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(6):1730-7.

168. Saengsuda Y. The accuracy of 99m Tc-MIBI scintigraphy for preoperative parathyroid localization in primary and secondary-tertiary hyperparathyroidism. *J Med Assoc Thai.* 2012; (95 Suppl3): S81-91.

169. Gasparri G, Camandona M, Bertoldo U, Sargiotto A, Papotti M, Raggio et al. The usefulness of preoperative dual-phase 99mTc MIBI-scintigraphy and IO-PTH assay in the treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2009; 250(6):868-71.

170. Andrade JS, Mangussi-Gomes JP, Rocha LA, Ohe MN, Rosano M, Neves MC et al. Localization of ectopic and supernumerary parathyroid glands in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism: surgical

description and correlation with preoperative ultrasonography and Tc99m-Sestamibi scintigraphy. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014; 80(1):29-34.

171. Kilgo MS, Pirsch JD, Warner TF, Starling JR. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: surgical strategy. *Surgery.* 1998; 124(4):677-83.

172. Triponez F, Dosseh D, Hazzan M, Noel C, Vanhille P, Proye CA. Subtotal parathyroidectomy with thymectomy for autonomous hyperparathyroidism after renal transplantation. *Br J Surg.* 2005; 92(10):1282-7.

173. Triponez F, Dosseh D, Hazzan M, Noel C, Vanhille P, Fleury D et al. Results of systematic subtotal parathyroidectomy with thymectomy for tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation - 70 patients. *Ann Chir.* 2006; 131(3):203-10.

174. Blomme RA, Blomme AM, Rinkes IH, Meerwaldt R, Van der Wal MB, Valk GD et al. Surgical strategy in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. A bi-institutional series. *Acta Chir Belg.* 2010; 110(1):35-9.

175. Schlosser K, Rothmund M, Maschuw K, Barth PJ, Vahl TP, Suchan KL et al. Graft-dependent renal hyperparathyroidism despite successful kidney transplantation. *World J Surg.* 2008; 32(4):557-65.

176. Ohe MN, Santos RO, Kunii IS, Carvalho AB, Abrahão M, Neves MC et al. Intraoperative PTH cutoff definition to predict successful parathyroidectomy in secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(4):494-9.

177. Cheung CK, England RJ, Bhandari S. The utility of intraoperative PTH measurement in surgical parathyroidectomy after renal transplantation. *Clin Nephrol.* 2011; 76(2):104-9.

178. Triponez F, Dosseh D, Hazzan M, Noel C, Soudan B, Lokey J et al. Accuracy of intra-operative PTH measurement during subtotal parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* 2006; 391(6):561-5.

179. Ghemigian A, Ghemigian M, Popescu I, Vija L, Petrova E, Dumitru N et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism due to HRPT2 mutation. *Hormones (Athens).* 2013; 12(3):454-60.

180. Carneiro DM, Irvin GL, Inabnet WB. Limited versus radical parathyroidectomy in familial isolated primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2002;132(6):1050-4.

181. Iacobone M, Barzon L, Porzionato A, Masi G, Macchi V, Marino F et al. Parafibromin expression, single-gland involvement, and limited parathyroidectomy in familial isolated hyperparathyroidism. *Surgery.* 2007;

142(6):984-91.

182. Gill AJ, Clarkson A, Gimm O, Keil J, Dralle H, Howell VM et al. Loss of nuclear expression of parafibromin distinguishes parathyroid carcinomas and hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) syndrome-related adenomas from sporadic parathyroid adenomas and hyperplasias. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30(9):1140-9.

183. Juhlin CC, Villablanca A, Sandelin K, Haglund F, Nordenström J, Forsberg L et al. Parafibromin immunoreactivity: its use as an additional diagnostic marker for parathyroid tumor classification. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14(2):501-12.

184. VanderWalde LH, Haigh PI. Surgical approach to the patient with familial hyperparathyroidism. *Curr Treat Options Oncol.* 2006; 7(4):326-33.

185. Takami H, Shirahama S, Ikeda Y, Sasaki Y, Wada N, Niimi M et al. Familial hyperparathyroidism. *Biomed Pharmacother.* 2000; (54 Suppl 1): S21-4.

186. Matsuki T, Nishiura H, Jo Y, Kinoshita H, Morioka M, Tanaka H. Familial isolated hyperparathyroidism: a report of two cases. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2000; 91(1):33-6.

187. Yamashita K, Suzuki S, Yumita W, Ikeo Y, Uehara Y, Minemura K et

al. A case of familial isolated hyperparathyroidism with ectopic parathyroid cancer. *Endocr J*. 2001; 48(4):453-8.

188. Pradeep PV, Ramalingam K. Familial isolated hyperparathyroidism: role of intra operative parathormone assay. *Indian J Surg*. 2012 ;74(5):422-4.

189. Cayo AK, Sippel RS, Schaefer S, Chen H. Utility of intraoperative PTH for primary hyperparathyroidism due to multigland disease. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(12):3450-4.

190. Burgess J. How should the patient with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) be followed? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 ;72(1):13-6.

191. Burgess J, David R, Greenaway TM, Parameswaran V, Shepherd JJ. Osteoporosis in multiple endocrine neoplasia type 1: severity, clinical significance, relationship to primary hyperparathyroidism, and response to parathyroidectomy. *Arch Surg*. 1999;134(10):1119-23.

192. Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ, Alexander HR, Fraker DL, Libutti SK et al. Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia-type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Ann Surg*. 2008;247(3):501-10.



193. Tonelli F, Giudici F, Cavalli T, Brandi ML. Surgical approach in patients with hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: total versus partial parathyroidectomy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012; (67 Suppl 1): 155-60.
194. Tonelli F, Marcucci T, Fratini G, Tommasi MS, Falchetti A, Brandi ML. Is total parathyroidectomy the treatment of choice for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1? *Ann Surg*. 2007; 246(6):1075-82.
195. Hubbard JG, Sebag F, Maweja S, Henry JF. Subtotal parathyroidectomy as an adequate treatment for primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg*. 2006;141(3):235-9.
196. Elaraj DM, Skarulis MC, Libutti SK, Norton JA, Bartlett DL, Pingpank JF et al. Results of initial operation for hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery*. 2003;134(6):858-64.
197. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2990-3011.
198. Marini F, Falchetti A, Del Monte F, Carbonell S, Gozzini A, Luzi E et al. Multiple endocrine neoplasia type1. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 2(1):1-9.

198. Pieterman CR, Van Hulsteijn LT, Den Heijer M, Van der Luijt RB, Bonenkamp JJ, Hermus AR et al. Primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a cohort study with longterm follow-up on preferred surgical procedure and the relation with genotype. *Ann Surg.* 2012; 255(6):1171-8.

200. Waldmann J, López CL, Langer P, Rothmund M, Bartsch DK. Surgery for multiple endocrine neoplasia type1 - associated primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2010 ;97(10):1528-34.

201. Marx SJ, Simonds WF, Agarwal SK, Burns AL, Weinstein LS, Cochran C et al. Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: special expressions and special managements. *J Bone Miner Res.* 2002; (17 Suppl 2):S37-43.

202. Montenegro FL, Lourenço DM Jr, Tavares MR, Arap SS, Nascimento CP Jr, Massoni LM et al. Total parathyroidectomy in a large cohort of cases with hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1: experience from a single academic center. *Clinics (Sao Paulo).* 2012; (67 Suppl 1):131-9.

203. Burgess JR, Giles N, Shepherd JJ. Malignant thymic carcinoid is not prevented by transcervical thymectomy in multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001; 55(5):689-93.

204. Powell AC, Alexander HR, Pingpank JF, Steinberg SM, Skarulis M, Bartlett DL. The utility of routine transcervical thymectomy for multiple

endocrine neoplasia 1-related hyperparathyroidism. *Surgery*. 2008;144(6):878-83.

205. Cohen MS, Dilley WG, Wells SA Jr, Moley JF, Doherty GM, Sicard GA et al. Long-term functionality of cryopreserved parathyroid autografts: a 13-year prospective analysis. *Surgery* 2005;138(6):1033-40.

206. Schreinemakers JM, Pieterman CR, Scholten A, Vriens MR, Valk GD, Rinkes IH. The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic review. *World J Surg*. 2011;35(9):1993-2005.

207. Wells SA Jr, DeBenedetti MK, Doherty GM. Recurrent or persistent hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2002; (17 Suppl 2) :S158-62.

208. Kivlen MH, Bartlett DL, Libutti SK, Skarulis MC, Marx SJ, Simonds WF et al. Reoperation for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery*. 2001; 130(6):991-8.

209. Karakousis GC, Han D, Kelz RR, Nemani D, Karamacharya J, Roses R et al. Interpretation of intra-operative PTH changes in patients with multi-glandular primary hyperparathyroidism (pHPT). *Surgery*. 2007; 142(6):845-50.

210. 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(6):659-68.

211. Thompson GB, Grant CS, Perrier ND, Harman R, Hodgson SF, Ilstrup D et al. Reoperative parathyroid surgery in the era of sestamibi scanning and intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Arch Surg.* 1999;134(7):699-704.

212. Herfarth KK, Bartsch D, Doherty GM, Wells SA Jr, Lairmore TC. Surgical management of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Surgery.* 1996;120(6):966-73.

213. O'Riordain DS, O'Brien T, Grant CS, Weaver A, Gharib H, Van Heerden JA. Surgical management of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Surgery.* 1993;114(6):1031-7.

214. Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg.* 1999; 229(6):880-7.

215. Kikumori T, Imai T, Tanaka Y, Oiwa M, Mase T, Funahashi H. Parathyroid autotransplantation with total thyroidectomy for thyroid carcinoma: long-term follow-up of grafted parathyroid function. *Surgery.* 1999; 125(5):504-8.

216. Akerström G, Stålberg P. Surgical management of MEN-1 and -2: state of the art. *Surg Clin North Am.* 2009;89(5):1047-68.
217. Dotzenrath C, Cupisti K, Goretzki PE, Yang Q, Simon D, Ohmann C et al. Long-term biochemical results after operative treatment of primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia types I and IIa: is a more or less extended operation essential? *Eur J Surg.* 2001;167(3):173-8.
218. Tavares MR, Toledo SP, Montenegro FL, Moyses RA, Toledo RA, Sekyia T et al. Surgical approach to medullary thyroid carcinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;(67 Suppl 1):S149-54.
219. Marini F, Falchetti A, Del Monte F, Carbonell S, Tognarini I, Luzi E, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Orphanet J Rare Dis.* 2006; 14(1):1-6.
220. Alevizaki M. Management of hyperparathyroidism (PHP) in MEN2 syndromes in Europe. *Thyroid Res.* 2013; 14: (6 Suppl 1): S10.
221. Wohllk N, Schweizer H, Erlic Z, Schmid KW, Walz MK, Raue F et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(3):371-87.