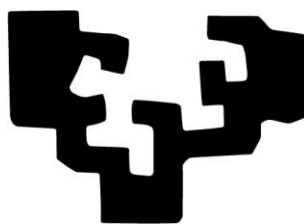


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

Facultad de Medicina y Enfermería

Departamento de Cirugía y Radiología y Medicina Física

Análisis de la variabilidad en la monitorización intraoperatoria de la parathormona

Tesis doctoral

Maria Teresa Gutiérrez Rodríguez

Directores: Prof. Angel Gómez Palacios

Prof. Luciano Aguilera Celorrio

Año 2018

AGRADECIMIENTOS

El primero de mis agradecimientos es para mis padres, pilares de mi educación desde mi infancia. Fueron ellos los que creyeron en mí incondicionalmente, y los que hicieron que yo misma creciera creyendo en mí. Gracias a mi madre por transmitirme su confianza, y su fe en la perseverancia, y gracias a mi padre por demostrarme con su ejemplo que nunca es tarde para avanzar en la formación académica.

En segundo lugar debo agradecer a mis compañeros de la Unidad de Cirugía Endocrina del Hospital Universitario Basurto todo el trabajo realizado día tras día durante todos estos años. Atender a nuestros pacientes siempre es para nosotros los cirujanos una tarea estimulante y grata, pero la recogida de datos posterior es un trabajo arduo, y a veces descorazonador, que hubiera sido imposible en solitario. Gracias a los que han estado todos estos años compartiendo esta tarea (Borja Barrios, Amaya Expósito, Begoña Roca), y a los que han estado algunos menos (Natividad Partearroyo, Saioa Leturio, Eider Etxebarría, Maitane García). Y a todos los residentes que han pasado por nuestra Unidad y han puesto su granito de arena en la recogida de la infinidad de datos que hemos necesitado para este trabajo.

En especial quiero agradecer a mi Director de tesis, el Prof. Dr. Angel Gómez Palacios, Jefe de nuestro Servicio hasta hace poco tiempo y creador de la Unidad de Cirugía Endocrina, su papel como catalizador en este trabajo. Su entusiasmo por la cirugía endocrina y en particular por la cirugía de las paratiroides fue para mí contagioso desde que empecé a trabajar a su lado hace años. Su insistencia en mantener vivas y al día las bases de datos, imprescindibles para el desarrollo de éste y otros trabajos, y su empuje para empezar a plasmar en el papel los resultados que íbamos obteniendo fue definitivo para que mi tantas veces postergada tesis doctoral viera por fin la luz.

A mi tutor en el programa de Doctorado y Codirector de tesis, el Prof. Dr. Luciano Aguilera, Jefe de Servicio de Anestesia, siempre disponible para mis dudas, siempre acertado en sus aportaciones.

Al Prof. Dr. Ignacio García Alonso, Director de nuestro Departamento, por facilitarme el camino.

A Antonio Escobar de la Unidad de Investigación del HUB, y en especial a Amaia Bilbao, por su imprescindible colaboración en el análisis estadístico, y por su infinita paciencia para revisar una y otra vez los cálculos cuando aparecía algún error.

A mi marido, Armando, que siempre me ha animado a iniciar esta aventura que ya daba por perdida por tardía. Las horas que le he robado son muchas, pero su presencia y aliento impagables. Su ayuda con la edición del texto ha resultado clave para superar el último escollo.

También le debo muchas horas a mi hijo Pablo, quizá en la etapa de su vida que más las hubiera necesitado. A él va dedicado este trabajo.

*El mejor momento para plantar un árbol fue hace 20 años. El segundo mejor momento es
ahora.*

(Proverbio chino)

ABREVIATURAS

- HPTP: Hiperparatiroidismo primario
- PTH: Parathormona
- ECB: Exploración cervical bilateral
- MIOPTH : Monitorización intraoperatoria de la PTH
- MIO: Monitorización intraoperatoria
- MIBI: 99Tc-sestamibi
- Min: Minutos
- NEM: Neoplasia Endocrina Múltiple
- LPTH/PTHrP : Receptor 1 de PTH
- CPTH: Receptor carboxilo de PTH
- CaR: Receptor de Calcio
- mg: miligramos
- dl: decilitro
- pg: picogramo
- ml: mililitro
- SPECT: single photon emission computed tomography
- TAC: tomografía axial computerizada
- PAAF: punción aspiración con aguja fina
- PMI: paratiroidectomía mínimamente invasiva
- D.E.: desviación estándar
- CEIC: Comité de ética e investigación clínica.
- mm³: milímetros cúbicos
- EDTA: ácido etilendiaminotetraacético
- VP: verdadero positivo
- VN: verdadero negativo
- FP: falso positivo
- FN: falso negativo
- ROC: Receiver Operating Characteristic



INDICE

1. Introducción	1
1.1. Antecedentes y estado actual del problema.....	5
1.2. Las glándulas paratiroides.....	11
1.2.1. Historia	11
1.2.2. Embriología	11
1.2.3. Anatomía e histología	12
1.2.4. Fisiología	12
1.2.4.1. Síntesis y metabolismo de la PTH	13
1.2.4.2. Mecanismo de acción de la PTH	13
1.2.4.3. Acciones de la PTH	14
1.2.4.4. Regulación de la secreción de la PTH	14
1.3. Hiperparatiroidismo primario.....	16
1.3.1. Epidemiología	16
1.3.2. Etiopatogenia y aspectos anatomopatológicos	17
1.3.3. Clínica	18
1.3.4. Diagnóstico	20
1.3.4.1. Diagnóstico bioquímico-analítico	20
1.3.4.2. Estudios de la afectación ósea y renal	22
1.3.4.3. Diagnóstico topográfico	23
1.3.5. Indicaciones quirúrgicas	29
1.3.6. Tratamiento quirúrgico	31
1.3.6.1. Exploración cervical bilateral	31
1.3.6.2. Abordaje selectivo	32
1.3.6.3. Técnicas de ayuda intraoperatoria	34
1.3.6.4. Evolución postoperatoria	35
1.3.6.5. Complicaciones del tratamiento quirúrgico	36
1.4. Consideraciones previas al estudio	39
2. Hipótesis de trabajo.....	41
2.1. Hipótesis principal	43
2.2. Hipótesis secundaria	43
3. Objetivos.....	45
3.1. Objetivos principales	47
3.2. Objetivos secundarios	47
4. Material y método.....	49
4.1. Material	51
4.1.1. Diseño del estudio. Criterios de inclusión y exclusión	51
4.1.2. Descripción de la serie y manejo de los pacientes	51
4.1.2.1. Diagnóstico bioquímico	52

4.1.2.2.	Diagnóstico topográfico	52
4.1.2.3.	Tratamiento quirúrgico	53
4.1.2.4.	Control postoperatorio	53
4.2.	Métodos.....	55
4.2.1.	Procedimiento de recogida y procesamiento de datos. Conflicto de intereses. Comité Ético de Investigación Clínica	55
4.2.2.	Variables registradas	55
4.2.2.1.	Definición y descripción	55
4.2.2.2.	Obtención y utilización de estas variables	56
4.2.3.	Estudio de la monitorización intraoperatoria de la PTH	58
4.2.3.1.	Aspectos técnicos	58
4.2.3.2.	Interpretación de los resultados de la MIOPTH	59
4.2.3.3.	Valores de la prueba	63
4.2.4.	Estudio de la morfocinética glandular	64
4.2.4.1.	Correlación de la edad y el sexo con la morfocinética glandular	64
4.2.4.2.	Correlación de los parámetros morfológicos con la cinética de degradación de la PTH	65
4.2.4.2.1.	Fraccionamiento de la serie en función del peso y volumen de la glándula extirpada	65
4.2.4.2.2.	Correlación de las variables morfológicas con las funcionales	66
4.2.4.3.	Correlación de la aparición de picos y valles preexeréticos con la morfocinética glandular	66
4.2.4.4.	Relación de los aciertos y errores de la prueba con la morfocinética glandular	66
4.2.5.	Análisis estadístico	67
5.	Resultados.....	69
5.1.	Descriptiva general de la muestra.....	71
5.1.1.	Variables demográficas	71
5.1.2.	Variables analíticas	71
5.1.3.	Variables morfológicas	73
5.2.	Monitorización intraoperatoria de la PTH.....	73
5.2.1.	Muestras basales. Picos y valles preexeréticos	73
5.2.2.	Muestras postexeréticas. Resultados de la prueba.	75
5.2.2.1.	Criterio de Miami	75
5.2.2.2.	Criterio de Viena y Criterio de Viena modificado	77
5.2.2.3.	Criterio de Halle	78
5.2.2.4.	Criterio de Weber	79
5.2.2.5.	Criterio de Roma	80
5.2.2.6.	Criterio de Charleston	82
5.2.2.7.	Criterio de Lupoli	83

5.2.2.8.	Criterio de Rotterdam	84
5.2.2.9.	Resumen de los resultados según los Criterios utilizados	87
5.2.3.	Aciertos y errores de la prueba	88
5.2.3.1.	Aciertos de la prueba	88
5.2.3.2.	Errores de la prueba	90
5.2.4.	Valores de la prueba	92
5.2.5.	Análisis de los valores de la prueba: curvas ROC	97
5.2.5.1.	Criterio de Miami	98
5.2.5.2.	Criterio de Viena y Viena modificado	99
5.2.5.3.	Criterio de Halle	100
5.2.5.4.	Criterio de Weber	101
5.2.5.5.	Criterio de Roma	102
5.2.5.6.	Criterio de Charleston	103
5.2.5.7.	Criterio de Lupoli	104
5.2.5.8.	Criterio de Rotterdam	105
5.2.5.9.	Curvas ROC a los 10 minutos	106
5.2.5.10.	Curvas ROC a los 25 minutos	108
5.2.5.11.	Curvas ROC de los criterios “verdaderos “ más Viena modificado	110
5.3.	Morfocinética glandular.....	112
5.3.1.	Relación de la morfocinética glandular con las variables demográficas	
5.3.1.1.	Edad	112
5.3.1.2.	Sexo	114
5.3.2.	Correlación de la cinética de degradación de la PTH con los parámetros morfológicos (peso y volumen)	115
5.3.2.1.	Peso glandular y cinética de caída de la PTH	115
5.3.2.2.	Volumen glandular y cinética de caída de la PTH	116
5.3.3.	Relación de la producción de picos y valles preexeréticos con la morfocinética glandular	119
5.3.4.	Aciertos y errores de la prueba en la MIO. Relación con la morfocinética glandular	124
5.3.4.1.	Pacientes no curados	124
5.3.4.1.1.	Criterio de Miami	125
5.3.4.1.2.	Criterio de Viena y Viena modificado	126
5.3.4.1.3.	Criterio de Halle	127
5.3.4.1.4.	Criterio de Weber	128
5.3.4.1.5.	Criterio de Roma	129
5.3.4.1.6.	Criterio de Charleston	130
5.3.4.1.7.	Criterio de Lupoli	131
5.3.4.1.8.	Criterio de Rotterdam	132

5.3.4.2. Pacientes curados	133
5.3.4.2.1. Criterio de Miami	134
5.3.4.2.2. Criterio de Viena y Viena modificado	135
5.3.4.2.3. Criterio de Halle	136
5.3.4.2.4. Criterio de Weber	137
5.3.4.2.5. Criterio de Roma	138
5.3.4.2.6. Criterio de Charleston	139
5.3.4.2.7. Criterio de Lupoli	140
5.3.4.2.8. Criterio de Rotterdam	141
6. Discusión.....	143
6.1. Descriptiva general de la muestra.....	147
6.2. Monitorización intraoperatoria de la PTH.....	148
6.2.1. Aspectos controvertidos	148
6.2.1.1. Indicaciones de la MIO	148
6.2.1.2. Estandarización de la técnica	149
6.2.1.3. Selección de las muestras basales de referencia, del momento de la extracción, y del gradiente de caída	152
6.2.1.4. Picos y valles preexeréticos	153
6.2.2. Análisis de resultados	155
6.2.2.1. Criterios de evaluación	156
6.2.2.2. Errores de la prueba	168
6.2.2.3. Análisis comparativo de los valores de la prueba	169
6.2.2.4. Curvas ROC	171
6.3. Morfocinética glandular en la MIOPTH.....	175
6.3.1. Relación de la morfocinética glandular con las variables demográficas	175
6.3.2. Correlación de la cinética de degradación de la PTH con los parámetros morfológicos (peso y volumen)	177
6.3.3. Relación de la producción de picos y valles preexeréticos con la morfocinética glandular	178
6.3.4. Aciertos y errores de la prueba y su relación con la morfocinética glandular. “Perfiles de riesgo” o “retratos robot”	180
6.3.4.1. Pacientes no curados	180
6.3.4.2. Pacientes curados	182
7. Conclusiones.....	187
8. Bibliografía.....	191
9. Tablas y Figuras.....	205
9.1. Índice de Tablas	207
9.2. Índice de Figuras	210
10. Anexos	213



INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCION

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es la tercera endocrinopatía más frecuente, tras la diabetes mellitus y las enfermedades tiroideas¹, con una prevalencia entre el 0,1 y el 0,4%², y es causado por una sobreactivación de una o más glándulas paratiroides, lo que conlleva una excesiva y/o inadecuada liberación de hormona paratiroidea (PTH), y por tanto a una alteración en la homeostasis del calcio (hipercalcemia).

Esta hipercalcemia en la actualidad se diagnostica de forma casual en la mayoría de los pacientes, que permanecen poco sintomáticos o asintomáticos, pero en el pasado provocaba cuadros clínicos floridos con afectación grave de diversos aparatos y sistemas (fundamentalmente manifestaciones renales y óseas, pero también neuropsiquiátricas, cardiovasculares y digestivas)³.

Aún en los pacientes con formas más leves y moderadas de HPTP, el deterioro de estos aparatos y sistemas es progresivo, suponiendo ésto un incremento en la morbilidad e incluso en la mortalidad si no se trata⁴.

La causa responsable suele ser la afectación uniglandular y benigna (adenoma único). A lo largo de los años, todas las series⁵⁻¹¹ coinciden en atribuir más del 85% del total de los casos a esta etiología. Los adenomas dobles suponen un 5%¹², y los carcinomas menos del 2%. En el resto, la afectación es multiglandular, y se corresponde histológicamente con una hiperplasia paratiroidea^{5, 6, 11}.

El único tratamiento curativo para el HPTP es la cirugía. Actualmente está indicada en todos los pacientes sintomáticos y en los asintomáticos que reúnan los criterios consensuados en las Conferencias Internacionales. El objetivo de la intervención quirúrgica es extirpar todo el tejido secretor patológico para restablecer el equilibrio en la homeostasis del calcio, considerándose criterio de curación la normocalcemia mantenida durante los 6 primeros meses postoperatorios.

La exploración cervical bilateral (ECB) ha sido el abordaje estándar durante muchos años. En ella, el cirujano identifica las cuatro glándulas paratiroides y extirpa la/s que presente/n un aspecto patológico o un tamaño aumentado, basándose en su

experiencia. De este modo se consigue un porcentaje de curaciones de un 95% en manos expertas.¹

En las últimas décadas, gracias a la mejoría en las técnicas diagnósticas topográficas preoperatorias, es posible llegar al acto operatorio conociendo de antemano cuál de las cuatro paratiroides es la patológica, en el caso de adenoma único o enfermedad uniglandular, hasta en dos tercios de los pacientes¹, con lo que la ECB ya no es necesaria y el abordaje puede ser exclusivamente sobre la glándula afectada, sin necesidad de explorar todas. Este abordaje selectivo, con incisión menor, menos invasivo, ha ido remplazando a las amplias cervicotomías con las ventajas que ello supone en cuanto a disminución de morbilidad, tiempo operatorio, estancia hospitalaria y mejora estética.

Para facilitar el abordaje selectivo, en los últimos años ha surgido una herramienta de gran utilidad: la monitorización intraoperatoria de la PTH (MIOPTH), fundamentada en la corta vida media de esta hormona (entre tres y cinco minutos). Su rápido descenso tras la extirpación del tejido secretor patológico permite confirmar en el acto operatorio la curación del paciente, y por tanto evitar exploraciones cervicales más extensas e inútiles.

La mayor parte de los trabajos que se han realizado sobre la MIOPTH se orientan a describir los aspectos técnicos de la misma y sus resultados, pero pocos profundizan en el estudio de las causas y factores que condicionan estos resultados, que son muy variables.

En este trabajo de investigación presentamos los resultados de esta prueba sometiendo a ocho de los múltiples y controvertidos Criterios de interpretación existentes, para definir cuál es el más adecuado en base a nuestra experiencia, y analizamos su variabilidad correlacionando los parámetros morfológicos glandulares con la PTH plasmática y la cinética de su caída tras la exéresis quirúrgica.

En el capítulo de Introducción, se analizan los antecedentes y el estado actual de estas cuestiones y se repasan los aspectos básicos del hiperparatiroidismo primario.

1.1. Antecedentes y estado actual del problema.

La extirpación quirúrgica de la/s glándula/s paratiroides patológica/s es el único tratamiento curativo del hiperparatiroidismo primario¹³. Hasta hace poco tiempo, solo se disponía del buen criterio del cirujano para identificar estas glándulas mediante el procedimiento estándar de la exploración cervical bilateral. Era él quien determinaba, en base a su experiencia, qué glándulas eran normales y qué glándulas patológicas según su aspecto y tamaño, y procedía a su extirpación¹⁴. De esta manera, se conseguía la curación del paciente en algo más del 95% de los casos^{1,15}. La biopsia intraoperatoria permitía confirmar la naturaleza del tejido extirpado, pero no la curación, pues podía permanecer en el cuello tejido paratiroideo patológico adicional no localizado (un doble adenoma, una hiperplasia). Por tanto, la seguridad de que el paciente había sido intervenido con éxito solo se obtenía en el postoperatorio tras la normalización de las cifras de la PTH y de la calcemia. Tras la intervención quirúrgica, en torno al 3-10% de los casos podían continuar con cifras elevadas de PTH o calcio, por quedar tejido patológico secretor sin identificar.¹⁶

En las últimas décadas se han producido grandes avances en la localización preoperatoria de la glándula afectada cuando se trata de un adenoma único. Tras la introducción de la gammagrafía con 99Tc-sestamibi (MIBI) en los primeros años 90 del siglo XX, el éxito en la identificación de adenomas de forma preoperatoria ha alcanzado el 75-95%¹⁷⁻²⁰. Esto, unido a la cada vez mayor sensibilidad de la ecografía cervical, ha permitido cambiar el enfoque terapéutico hacia la cirugía mínimamente invasiva en el caso de adenomas únicos²¹.

El abordaje selectivo no requiere la exposición de todas las glándulas, pero necesitaría para garantizar el éxito una confirmación “no visual” de que todo el tejido patológico ha sido extirpado, y es en este sentido donde tiene cabida la monitorización intraoperatoria de la PTH.

La PTH tiene una vida media muy corta, menor de 5 minutos²², por lo que cabe esperar un rápido descenso de sus niveles en sangre tras la exéresis del tejido patológico. Pero, en el pasado, los resultados de su determinación en plasma tardaban en estar disponibles por lo que este hecho no parecía tener utilidad en el

intraoperatorio. Es en 1988 cuando Nussbaum et al.²³ modifican el ensayo inmunoradiométrico original para determinar la PTH hasta conseguir un descenso en el tiempo necesario para sus resultados hasta 15 minutos. En este estudio se describe por primera vez el uso de la monitorización intraoperatoria de la PTH aunque a los pacientes se les practicó exploración cervical bilateral y no fue inicialmente aceptada como alternativa a ésta a pesar de su indudable interés clínico.

En 1990 Chapuis et al.²⁴ presentan una serie de 13 pacientes en los que la PTH disminuye más de un 70 por ciento a los 20 minutos de la paratiroidectomía, usando la técnica presentada por Nussbaum.

Utilizando el método inmunoradiométrico, en 1991, Irvin et al.²⁵ presentan una serie de 21 pacientes a los que se realiza, por primera vez, una paratiroidectomía selectiva guiada únicamente por la PTH intraoperatoria con éxito, y en 1993 publican los resultados de esta prueba a los 6 y 10 minutos de la exéresis en una serie de 63 pacientes, comprobando que un descenso mayor del 50 por ciento a los 10 minutos se traducía en normocalcemia en el postoperatorio, sugiriendo así su utilidad clínica²⁶.

En 1996, este ensayo se modificó hacia un método de inmunoquimioluminiscencia, con un tiempo más ajustado para conocer el resultado, de tan solo 10 minutos²⁷, lo cual hizo que su uso comenzara a extenderse de forma generalizada.

Para conocer la dinámica de la PTH en el intraoperatorio se precisan varias muestras sanguíneas en las que se determina la concentración plasmática de hormona de forma puntual a intervalos de tiempo específicos: una muestra basal, antes de hacer la incisión (preincisional o basal estándar), otra, también basal, en el momento de extirpar la glándula, antes o después de identificar y ligar su pedículo sanguíneo (muestra preexerética) y otras muestras postescisionales obtenidas a diferentes intervalos de tiempo, entre los 5 y 25 minutos según diferentes autores. El número de muestras a tomar y el momento de su extracción ha sido y sigue siendo objeto de gran controversia. Muchos autores toman solo una muestra preincisional mientras que otros miden la PTH solo cuando el suministro vascular a la glándula ha sido interrumpido (tiempo cero). Esta disparidad es uno de los factores responsables de la variabilidad en los resultados de la MIOPTH²⁸. Es sabido que hasta un 16 por ciento de pacientes presentan un incremento significativo de los niveles de PTH al manipular la

glándula durante su disección, lo que resulta en una cifra significativamente mayor de PTH preexerética comparada con la basal preincisional²⁹. Los pacientes que presentan la producción de estos “picos” precisan esta segunda muestra para recalcular la caída de la PTH sobre el valor más alto, en caso contrario el descenso sería falsamente insuficiente si se compara con la muestra basal. En estos casos la reducción mayor al 50% con relación al basal se puede llegar a retrasar hasta los 25 minutos^{30,31}.

Por el contrario, quizá por interrupción parcial del flujo sanguíneo durante la manipulación de la glándula, se pueden producir también descensos en las cifras de PTH preexeréticas. Estos “valles” pueden condicionar la interpretación de la curva de descenso de la hormona, dando lugar a falsos positivos, falsos negativos, o lo que es lo mismo, a errores de la prueba.

La variabilidad en la MIOPTH no solo se produce en el número y momento de las muestras a extraer. Tampoco existe acuerdo sobre la vía que se debe utilizar para su obtención: arterial o venosa, periférica o central. La vía venosa periférica en el brazo es la más usada por su sencillez, pero presenta el problema de que se haga inadecuada, que se obstruya, tras el posicionamiento de los brazos a lo largo del cuerpo durante la cirugía. Esto puede retrasar el tiempo real de la extracción, dificultarla, o incluso impedirla. Por este motivo algunos autores recomiendan el acceso arterial²⁸.

Otros factores relacionados con la extracción pueden influir también en los resultados de la MIOPTH. Por ejemplo, se ha descrito que la hemólisis de la muestra puede producir niveles falsamente bajos de PTH³². Y la infusión de suero salino para mantener la vía permeable también puede producir dilución de la muestra, y niveles falsamente bajos de PTH si no se tiene en cuenta y no se desechan los primeros 10 cc de sangre.

Pero el mayor objeto de controversia en la MIOPTH es el criterio a seguir para interpretar la dinámica intraoperatoria de la hormona como se expone a continuación.

Originalmente Irvin et al.^{25,26,33,34} propusieron el Criterio llamado “>50% drop”, según el cual un descenso de PTH mayor o igual al 50 % a los 10 minutos sobre la PTH basal más alta (bien sea la basal estándar o la preexerética) predice normocalcemia en el postoperatorio (curación) con una exactitud del 97-98%. Este es conocido como

Criterio de Miami, y quizá el que mayor aceptación ha tenido hasta la fecha, y el más ampliamente utilizado.

A lo largo de estos 25 años se han propuesto diversas variantes de este Criterio y otros protocolos de MIOPTH en los que puede variar el tiempo de la extracción (5 ó 15 minutos en lugar de 10), ampliarse el número de muestras (hasta los 20 ó 25 minutos), o modificarse los requerimientos en la magnitud del descenso de PTH o el valor final de PTH. Y todo con la intención de mejorar los resultados de la prueba haciéndola más o menos estricta.

Un protocolo más estricto es por ejemplo el de Lupoli³⁵, que exige un descenso de PTH del 70% a los 10 minutos, o el de Halle³⁰, que considera un resultado positivo la caída de la PTH a niveles inferiores a 35 pg/ml a los 15 minutos de la escisión. Se consigue así que ningún paciente sin curar se dé por curado, es decir, que la prueba no ofrezca falsos positivos. En la medida en que mejora este aspecto, el número de falsos negativos aumenta, y pacientes que realmente están ya curados son sometidos a exploraciones cervicales más extensas e innecesarias.

La utilización de protocolos menos estrictos minimizaría las cirugías bilaterales innecesarias pero conllevaría un mayor riesgo de persistencia o recurrencia del hiperparatiroidismo tras la cirugía, por lo que parece difícil dilucidar cuál de todos los Criterios propuestos sería el más fiable para predecir la curación.

En la tabla 1 se presentan de forma esquemática los diferentes Criterios de interpretación descritos en la literatura que serán objeto de análisis, y que se describen en detalle en el apartado 4.2.3.2 de "Material y Métodos". Los más utilizados en la práctica clínica son el de de Miami^{25,26,29,33,34,36} y el de Viena^{30,37-41}, pero hay otros: el Criterio de Halle³⁰, el de Roma^{42,43}, el de Charleston^{44,28}, el de Weber⁴⁵, el de Lupoli³⁵ y el de Rotterdam⁴⁶.

En nuestro Servicio, el Criterio utilizado para interpretar la MIOPTH ha sido al inicio el de Viena, considerando curados a los pacientes que presentaban descensos iguales o superiores al 50% sobre la basal preincisional 10 minutos después de la exéresis. A lo largo de los años hemos objetivado un número de pacientes no desdeñable que no presentaban descensos adecuados y sin embargo estaban curados (falsos negativos) sin saber a ciencia cierta las causas. Probablemente se producían "picos" no detectados, ya que no tomábamos muestra preexerética, o bien algunos pacientes

presentaban descensos más lentos por razones desconocidas. Es por ésto por lo que decidimos obtener una segunda muestra postexéresis a los 25 minutos y calcular el gradiente de descenso entre la basal y ella si no se había alcanzado el gradiente a los 10 minutos, reduciéndose de forma notable los falsos negativos. A este criterio le denominamos Criterio de Viena “modificado”.

Varios trabajos han estudiado los diferentes Criterios aplicados a una misma muestra de pacientes para intentar definir cuál es el que presenta mejor balance sensibilidad /especificidad, con resultados contradictorios. Mientras que Chiu et al.⁴⁷ señalan el Criterio de Viena como el que mejor predice la curación, Carneiro et al.²⁹ obtienen mejores resultados con el de Miami. En general, parece que el Criterio de Miami, seguido del de Viena son los mejor equilibrados para predecir la curación mientras que los de Roma y Halle presentan mayor exactitud y son más útiles para la detección intraoperatoria de enfermedad multiglandular⁴⁸.

Respecto a la morfocinética glandular, es conocido que existe relación entre los parámetros bioquímicos preoperatorios (PTH y calcemia) y el peso y volumen glandular^{49,50}. En general, glándulas de mayor tamaño y peso producen mayor cantidad de PTH y conllevan hipercalcemia más marcada, con excepciones. Y en cuanto a la variabilidad en la MIOPTH, algunos autores⁵¹ encuentran correlación entre parámetros morfocinéticos y gradiente de descenso de la PTH siendo las glándulas más grandes las que mayor porcentaje de descenso presentan. Sin embargo otros autores, como Moretz⁵² presentan resultados discrepantes siendo la relación inversa. En cualquier caso, se ha profundizado poco en estas cuestiones a pesar del indudable interés que podrían tener para comprender la variabilidad en la dinámica intraoperatoria de la PTH.

CRITERIO	INTERPRETACIÓN
Miami ^{25,26,29,33,34,36}	≥50% de caída de la concentración plasmática de PTH desde el nivel basal más alto (preincisional o preexerético), 10 minutos después de la extirpación de la glándula.
Viena ^{30,37,38,39,40,41}	≥50% de caída de la PTH desde el nivel basal preincisional, 10 minutos después de la extirpación del tejido paratiroideo patológico.
Halle ³⁰	Caída del nivel de PTH a valores iguales ó menores de 35 pg/ml, 15 minutos después de la escisión.
Weber ⁴⁵	>50% de caída de PTH sobre la muestra basal preexerética, 10 minutos después de la extirpación de la glándula
Roma ^{42,43}	≥50% de caída de la PTH sobre el valor más alto (preincisional o preescisional), y/o PTH en rango normal a los 20 minutos postescisión, y/o una cifra de PTH postescisional, a los 20 minutos, inferior en al menos 7,5 pg/mL a la cifra de los 10 minutos.
Charleston ^{28,44}	(1°) ≥50% de caída de la concentración plasmática de la PTH desde el nivel basal más alto (preincisional o preexcisional) y el retorno al rango normal ó una caída >65% de la PTH, 10 min después de la escisión de la glándula. (2°) >50% de caída de PTH y un retorno al rango normal a los 20 minutos de la escisión glandular.
Lupoli ³⁵	>70% de caída de PTH sobre el nivel basal 10 minutos después de la extirpación de la glándula
Rotterdam ⁴⁶	- PTH postescisional < 100 : descenso >50% a los 10 minutos de la extirpación sobre la basal preincisional - PTH postescisional 100-200: descenso >70% a los 10 minutos sobre la basal preincisional. - PTH postescisional > 200: descenso > 80% a los 10 minutos sobre la basal preincisional.

Tabla 1. Criterios más utilizados para interpretar la cinética de degradación de la PTH en la MIO.

1.2. Las glándulas paratiroides

1.2.1. Historia

Las glándulas paratiroides fueron los últimos órganos descubiertos en mamíferos. En 1850 Sir Richard Owen⁵³ las identificó en el rinoceronte de la India, y 30 años más tarde, un estudiante de Medicina sueco llamado Ivar Sandstorm⁵⁴ las describe y denomina paratiroides por primera vez. Entre 1908 y 1917 MacCallum y Voegtlin publicaron varios estudios que intentaban demostrar la relación entre las paratiroides, el calcio y la tetania⁵⁵, así como el efecto sobre el riñón de la secreción paratiroidea. En 1915, Schlagenhauser demuestra que hay relación entre la sobreproducción paratiroidea y la enfermedad ósea⁵⁵. Diez años más tarde, en Viena, Felix Mandl realiza la primera paratiroidectomía, vía exploración cervical bilateral, en un paciente con osteítis fibrosa quística.

El término hiperparatiroidismo fue utilizado por primera vez en 1940 por el Dr. Fuller Albright, que describió el fenómeno de sobreproducción de PTH. Pero no es hasta 1963 cuando Berson y Yalow desarrollan un inmunoensayo para su medición en sangre⁵⁶.

En los años 70 del siglo XX la medición del calcio en plasma, que se practicaba hasta entonces de forma esporádica, pasó a hacerse de forma rutinaria con lo que se incrementó significativamente el número de pacientes diagnosticados de HPTP en estadios iniciales⁵⁶.

1.2.2. Embriología.

La glándula paratiroides inferior tiene su origen, junto con el timo, en la tercera bolsa faríngea. Durante la quinta semana de desarrollo embrionario el epitelio de la región dorsal de esta bolsa se diferencia en la paratiroides inferior, mientras que el timo procede de la región ventral. Ambos primordios pierden su conexión con la pared faríngea y el timo migra caudalmente arrastrando con él a la paratiroides.

La paratiroides superior proviene del epitelio de la región dorsal de la cuarta bolsa faríngea. Cuando pierde contacto con la pared de la faringe se une a la superficie

dorsal del tiroides y migra dorsalmente en un trayecto más corto que la inferior, hasta su localización definitiva.

(Texto de referencia: Langman. Embriología médica. 12ª edición.)

1.2.3. Anatomía e histología

Las glándulas paratiroides son cuatro, dos superiores y dos inferiores, aunque pueden encontrarse glándulas supernumerarias en un 13% de la población⁵⁷.

Las glándulas superiores se localizan habitualmente craneales al punto donde se cruzan la arteria tiroidea inferior y el nervio laríngeo, a ambos lados de la glándula tiroides.

Las inferiores suelen ubicarse inferiores, posteriores y laterales al polo inferior del tiroides, aunque su localización es más variable.

Su forma es ovalada, aplanada, de color amarillo castaño, con unas dimensiones de 4 a 6 mm de largo y 2 a 4 mm de ancho. La suma de sus pesos es de 120 mg de media en varones, y algo más en mujeres⁵⁸.

La vascularización arterial de las paratiroides superiores depende de la arteria tiroidea superior mientras que la de las inferiores procede de la arteria tiroidea inferior. El drenaje venoso se produce respectivamente a través de las venas tiroideas superiores para la superior y las tiroideas inferiores y medias para la inferior.

Las paratiroides son estructuras encapsuladas, con un componente estromal rico en grasa y otro parenquimatoso. El componente estromal tiene a concentrarse en los polos de la glándula mientras que el parenquimatoso se distribuye en cordones y contiene células de tres tipos: células principales (productoras de PTH), células oncocíticas u oxifílicas, más grandes y con abundantes mitocondrias, y oncocitos de transición⁵⁸.

1.2.4. Fisiología

El calcio es una molécula esencial pues participa en importantes procesos biológicos, como la señalización intracelular para la secreción de algunas hormonas, la cascada de la coagulación y la contracción muscular. Su concentración plasmática debe mantenerse dentro de unos márgenes estrictos para su correcta función. El sistema

que conserva la homeostasis de este ion incluye tipos celulares que perciben cambios en su concentración extracelular y liberan hormonas que lo regulan, y los tejidos en los que se manifiestan sus efectos (riñón, hueso e intestino).

La regulación del metabolismo de calcio depende fundamentalmente de tres hormonas: la parathormona (PTH), el 1,25-dihidroxicolecalciferol y la calcitonina, siendo la PTH la responsable de la modulación instantánea y continua del calcio ionizado.

1.2.4.1. Síntesis y metabolismo de la PTH

La parathormona es un polipéptido que contiene 84 residuos aminoácidos. Se sintetiza como parte de una molécula mayor, con 115 aminoácidos, llamada preproPTH. Al penetrar ésta en el retículo endoplásmico, una secuencia se separa de la terminación amino para formar un polipéptido de 90 aminoácidos, proPTH. En el aparato de Golgi, otra secuencia de 6 residuos adicionales se excinde de la porción amino quedando el polipéptido de 84 (PTH intacta) que se almacena en los gránulos secretorios de las células principales, siendo éste el principal producto secretado y la cifra plasmática normal entre 10 y 55 pg/ml.

El polipéptido secretado se desdobra rápidamente por las células de Kupffer del hígado en fragmentos que posteriormente son eliminados por el riñón.

1.2.4.2. Mecanismo de acción de la PTH.

La parathormona actúa uniéndose con los receptores de PTH produciendo su activación. Hoy día se acepta la existencia de al menos tres tipos de receptor de PTH:

- hPTH/PTHrP o PTH1. Se expresa fundamentalmente en hueso y riñón, pero también en otros tejidos (mama, piel, corazón, páncreas). También fija la llamada “proteína relacionada con la PTH” (PTHrP), que es una proteína producida por algunos tumores (pulmón, riñón, ovario, útero, hepatocarcinoma), debido a la analogía que existe entre las porciones N-terminales de ambos péptidos.
- PTH2, que no fija esta proteína, se encuentra en cerebro, placenta y páncreas.
- CPTH, que reacciona con la terminación carboxilo y no con la amino.

El receptor se acopla a la proteína G y activa así la adenil-ciclase aumentando el nivel de cAMP (monofosfato de adenosina cíclico) intracelular. El receptor también activa la fosfolipasa C (PLC). La activación de estas vía de señalización intracelular conducen a una movilización de los almacenes de calcio intracelular.

1.2.4.3 Acciones de la PTH

La PTH regula el metabolismo cálcico en tres órganos principales: Hueso, intestino y riñón.

- En el hueso actúa directamente incrementando su resorción y movilizándolo hacia la sangre.
- A nivel renal aumenta la excreción de fosfatos (efecto fosfatúrico) e intensifica la reabsorción de calcio en el túbulo distal, aunque frecuentemente se ve desbordado por la gran carga de calcio filtrado y el hiperparatiroidismo puede cursar con hipercalcemia. Además la PTH intensifica la formación de calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol) en el riñón a partir de del 25- hidroxicolecalciferol mediante la estimulación de la alfa-1- hidroxilasa.
- A nivel intestinal aumenta la absorción de calcio gracias a este calcitriol.

1.2.4.4. Regulación de la secreción.

El principal elemento, pero no el único, que regula la secreción de PTH es el calcio. El calcio ionizado circulante actúa de manera directa en las glándulas paratiroides por un mecanismo de retroalimentación negativa. El elemento clave en este proceso es el receptor de calcio (CaR), que se encuentra en la membrana de las células paratiroides. Este receptor tiene un extremo amino terminal largo, siete fragmentos transmembrana y un extremo carboxiterminal intracelular corto⁵⁹. Cuando es activado por un pequeño aumento del calcio ionizado en plasma, el complejo calcio-receptor, acoplado a proteína G, origina recambio de fosfoinositida, que en las paratiroides inhibe la secreción de PTH. Por el contrario, una disminución del calcio ionizado se traduce en pocos minutos en un gran aumento de la concentración plasmática de PTH, que actúa sobre los osteoclastos para aumentar la resorción ósea y por tanto la calcemia.

Si persiste la hipocalcemia también se reduce la degradación de PTH y a largo plazo se estimula proliferación de células paratiroides

El 1,25- dihidroxicolecalciferol inhibe la síntesis de PTH reduciendo el RNA mensajero de preproPTH. La hiperfosfatemia también estimula la secreción de PTH al disminuir la concentración plasmática de calcio libre e inhibir la formación de 1,25- dihidroxicolecalciferol.

Varios iones (magnesio, aluminio, estroncio) se unen también al receptor de calcio, siendo el magnesio el más importante contribuyendo a la respuesta secretora paratiroidea normal.

(Texto de referencia: Ganong. Fisiología médica. 24ª edición.)

1.3. HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es una enfermedad endocrina que se caracteriza por la producción excesiva y autónoma de PTH, independiente de la calcemia, por parte de una o más glándulas paratiroides. Clásicamente esta sobreproducción conlleva la asociación de hipercalcemia, pero hoy día se reconoce la existencia de un amplio espectro patológico que incluye la presencia de PTH normal, si ésta es inapropiadamente elevada en el contexto de una concentración plasmática de calcio elevada, e incluso una variante normocalcémica³.

1.3.1. Epidemiología

El HPTP era una patología considerada poco frecuente en el pasado, hasta que se introdujo de forma generalizada la medición del calcio sérico en los años 70 del siglo XX. A partir de este momento se empezaron a identificar casos asintomáticos con los que se descubrió que era una enfermedad más frecuente de lo esperado. En este sentido la prevalencia en Europa pasó de 3,6 a 13,9 por 100.000 habitantes en los años 90⁶⁰, mientras que en Estados Unidos, tras la implementación de la determinación de calcio sérico de rutina, la incidencia anual pasó de 7,8 a 27,7 por 100.000 habitantes entre los años 1974 y 1975⁶¹.

Sin embargo, y a pesar del amplio uso de la medición del calcio sérico, entre los años 1983 y 1992 se ha producido una disminución en la incidencia del HPTP de causas poco claras, siendo ésta de 20,8/ 100.000 según un estudio en Rochester (Minnesota), a pesar del amplio uso de la medición del calcio sérico⁶². Se especula que este descenso puede deberse a la mejora en la nutrición de la población, con mayor ingesta de vitamina D, y a una disminución de la exposición a radiaciones ionizantes⁶³.

Estudios más recientes procedentes de Escocia, Estados Unidos y Dinamarca⁶⁴ revelan un nuevo incremento en la incidencia de HPTP entre los años 2000 y 2010. Es posible que a esto contribuya que hoy día se considera también HPTP a los casos con niveles elevados de PTH y calcemia normal (HPTP normocalcémico) sin otras causas de HPT secundario, cuya epidemiología es aún poco conocida, y cuyo diagnóstico es cada vez más frecuente.

En general, la incidencia varía entre 0,4 y 21,6 casos por 100.000 habitantes/año², siendo el grupo de población de mujeres postmenopáusicas las afectadas con mayor frecuencia⁶⁵, con una incidencia que alcanza los 120 por 100.000 habitantes en este grupo.

En nuestro hospital, que es centro de referencia para la población de Bilbao (400.000 habitantes), la media registrada en los 12 años del estudio fue de 21 casos operados/año, lo que supone una incidencia de 5,25 casos por cada 100.000 habitantes/año, que resultaría ligeramente superior si se tuvieran en cuenta los casos excluidos del estudio.

1.3.2. Etiopatogenia y aspectos anatomopatológicos

El HPTP es causado en la gran mayoría de los casos (entre un 80-85%) por un adenoma solitario de paratiroides. Hay pocas diferencias entre las series clásicas^{5,6} y las más actuales⁷⁻¹¹ al asignar este porcentaje a esta causa. La mayor parte de los casos son esporádicos y no se conoce la causa que lo desencadena aunque han sido descritos factores de riesgo como la irradiación cervical⁶⁶ y el uso prolongado de terapia con litio⁶⁷.

En la mayor parte del resto, aproximadamente un 15%, la afectación es de todas las glándulas y la causa del HPTP es una hiperplasia, aunque hoy día se prefiere el término de enfermedad multiglandular (EMG). La etiología de la hiperplasia es multifactorial, y puede estar asociada a síndromes endocrinos familiares como la Neoplasia Endocrina Múltiple (NEM) tipo 1 ó 2, o desarrollarse de forma esporádica. Se ha descrito también la presencia de adenomas dobles que, aunque raros, pueden llegar hasta el 5% de los casos en algunas series¹², y son causa frecuente de fracaso operatorio (persistencia).

El carcinoma de paratiroides es el responsable de HPTP solo de forma excepcional, suponiendo aproximadamente un 1% de los casos⁶⁸.

Los adenomas de paratiroides suelen hallarse en la localización anatómica normal de la paratiroides de la cual proceden, pero no son raras las ectopias (4-20%)¹⁰, que pueden ocurrir en cualquier lugar a lo largo de su trayecto de migración embrionaria.

Las ectopias son más frecuentes y variables para la paratiroides inferior, y se pueden localizar en el ligamento tirotímico, intratímicas, en mediastino anterosuperior, o intratiroides. Un pequeño porcentaje puede localizarse submandibular e incluso en pericardio. Las ectopias de la paratiroides superior se dan en un área más pequeña, con menor dispersión anatómica, y suelen ser retroesofágicas, en el surco traqueoesofágico, en mediastino posterosuperior o incluso dentro de la vaina carotídea, más raramente son intratiroides¹⁰.

Estas ectopias son, junto con los adenomas dobles, motivo de fracasos operatorios por dificultades en su localización.

En pacientes con HPTP la secreción de PTH es inadecuadamente alta en relación con la concentración de calcio en suero (la curva de calcio-PTH en suero se desplaza a la derecha)⁶⁹. La base celular para que se produzca este cambio, es probablemente una disminución de la sensibilidad de las células paratiroides al calcio, debido a una disminución en el número de CaR funcionales, y en las hiperplasias un aumento en la masa de células paratiroides. La base molecular del hiperparatiroidismo primario se conoce en sólo una pequeña fracción de los casos.

La acción patológica del exceso de la PTH y la consiguiente hipercalcemia se desarrolla en varios órganos diana principales: intestino, hueso y riñón, produciendo así el espectro clínico que se detalla a continuación.

1.3.3. Clínica

El HPTP se presenta generalmente en pacientes de mediana edad, con un pico de incidencia entre los 50 y 60 años, y predominantemente en mujeres, con una relación de 3 a 1. En la actualidad el diagnóstico se produce casi siempre tras el hallazgo casual de hipercalcemia en una analítica de rutina solicitada por motivos no relacionados, por tanto en el momento del diagnóstico la mayoría de pacientes son asintomáticos y es difícil que se presente el cuadro clínico florido clásico. Estos pacientes presentan una hipercalcemia no muy elevada e incluso intermitente, y cuando son cuidadosamente interrogados pueden referir síntomas inespecíficos, como debilidad, astenia, ansiedad, trastornos del humor, o dolores osteomusculares, por lo que la frontera entre HPT asintomático y sintomático no siempre está bien definida.

Cuando el HPT es sintomático, las manifestaciones pueden incluir síntomas musculoesqueléticos, renales, gastrointestinales, cardiovasculares, neuromusculares y neuropsiquiátricos.

- Manifestaciones esqueléticas.

Los síntomas musculoesqueléticos se deben a la hipercalcemia, pero también a la propia acción de la PTH en el hueso, que estimula la diferenciación de osteoblastos en osteoclastos con la subsiguiente resorción ósea. Esto conlleva osteopenia, osteoporosis, e incluso fibrosis y formación de quistes. La osteítis fibrosa quística es la manifestación clásica cuando la enfermedad está avanzada. Se caracteriza por dolor óseo, deformidades esqueléticas y fracturas patológicas⁷⁰. El cuadro, frecuente en el pasado, podía manifestarse con tumores pardos en huesos largos, reabsorción subperióstica, muy característica en falanges, y erosiones en “sal y pimienta” en la radiografía de cráneo. Aunque esta entidad apenas se ve en los países occidentales ello no significa que el esqueleto no esté afectado. La disponibilidad de técnicas de monitorización de la masa ósea ha demostrado que en pacientes asintomáticos existe una reducción de la misma, fundamentalmente a nivel de la cortical del tercio distal del radio⁷¹. El advenimiento de la densitometría se ha convertido por tanto en una herramienta muy útil en la actualidad, cuando el perfil del HPTP ha cambiado de enfermedad florida a asintomática.

También se ha demostrado afectación del hueso trabecular, fundamentalmente a nivel de la columna vertebral⁷², e incremento en el riesgo de fracturas, no solo vertebrales, sino también en otras localizaciones⁷³.

- Manifestaciones renales

La hipercalcemia y la hipercalciuria se pueden manifestar en el riñón en forma de nefrocalcinosis, por depósito de calcio en el parénquima renal, o de nefrolitiasis, por concreción del calcio en el sistema excretor, pudiendo provocar cólicos renales de repetición.

La prevalencia de litiasis sintomática ha disminuido hasta el 20 % en la actualidad, aunque la realización de pruebas de imagen de rutina (ecografía renal) en

pacientes asintomáticos ha demostrado que la presencia de cálculos silentes y nefrocalcinosis supera esas cifras⁷⁴.

- Manifestaciones neuropsiquiátricas

Son muy frecuentes, pero inespecíficas, y su verdadera extensión no está clara, sobre todo en los casos más leves. Incluyen síntomas como: depresión, ansiedad, trastornos del sueño y del humor, pérdida de memoria, irritabilidad, dificultad de concentración, etc. A menudo mejoran tras la paratiroidectomía pero su presencia no constituye una indicación quirúrgica⁷⁵.

-Otras manifestaciones

De forma menos frecuente el HPTP afecta también al tracto gastrointestinal pudiendo provocar estreñimiento, reflujo gastroesofágico y pancreatitis⁷⁶. A nivel cardiovascular se ha demostrado asociación con hipertensión arterial, calcificaciones valvulares, hipertrofia ventricular izquierda y arritmias⁷⁷.

Por último, un pequeño porcentaje de pacientes con HPTP puede desarrollar una crisis hipercalcémica aguda, con cifras de calcio marcadamente elevadas en plasma, lo que constituye una urgencia médico-quirúrgica pues se asocia a un rápido deterioro del sistema nervioso central, alteraciones cardíacas y fracaso renal⁷⁸.

1.3.4. Diagnóstico

1.3.4.1. Diagnóstico bioquímico-analítico

En los países desarrollados, donde la calcemia se mide de forma rutinaria, el diagnóstico se produce de forma precoz y el HPTP es casi siempre asintomático. Por tanto, en la actualidad el diagnóstico del HPTP es bioquímico.

La mayoría de laboratorios consideran 10,5 mg/dl como el límite superior para el calcio sérico. La presencia de hipercalcemia con PTH elevada (>65 pg/ml) o inapropiadamente normal es virtualmente diagnóstica de HPTP.

La calcemia debe ajustarse según la albúmina en plasma, y si el calcio sérico corregido resulta normal con PTH elevada, debe medirse el calcio ionizado.

En los últimos años se está identificando cada vez con más frecuencia la variante normocalcémica del HPTP: Una PTH elevada en la presencia de calcemia corregida por albúmina normal, calcio ionizado normal, y 25 hidroxivitamina D normal, con función renal mantenida.

Si la PTH está elevada con calcemias inferiores a 9,5 mg/dl se debe pensar en un hiperparatiroidismo secundario, cuyo origen más frecuente es la insuficiencia renal y/o la malabsorción o déficit de vitamina D, por tanto debe evaluarse el balance PTH-calcio tras suplementar al paciente con vitamina D si presenta niveles bajos y tras estudio de función renal con urea, creatinina y aclaramiento de creatinina.

Respecto a la hipercalcemia, debe establecerse el diagnóstico diferencial con otros procesos como lesiones osteolíticas (sobre todo metástasis óseas por su frecuencia), hipervitaminosis D, sarcoidosis, etc. En estos casos las cifras de PTH serán bajas o indetectables. Sin embargo hay otras hipercalcemias que se acompañan de PTH elevada que deben ser descartadas como la hipercalcemia hipocalciúrica familiar y el uso de ciertas medicaciones (hidroclorotiazida y litio)⁷⁹.

Otros parámetros analíticos sanguíneos que pueden encontrarse alterados son la fosfatemia, que puede encontrarse disminuida y la fosfatasa alcalina, que puede encontrarse elevada por la degradación ósea.

Debe medirse el calcio urinario en 24 horas, ya que aunque no es imprescindible para el diagnóstico, evalúa el riesgo de complicaciones renales y por tanto puede guiar el manejo posterior del paciente, y además es útil para el diagnóstico diferencial de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar⁸⁰.

Los estudios genéticos no se realizarán de rutina. En niños y adultos jóvenes el HPTP está relacionado con formas familiares más frecuentemente (NEM 1, NEM 2, HPTP y tumor mandibular, etc) por tanto sí se debe considerar su realización en pacientes menores de 35 años o si presentan otros tumores o enfermedades endocrinas habituales en estos síndromes⁸¹.

1.3.4.2. Estudios de la afectación ósea y renal

- Radiografía simple de abdomen

Puede ser de utilidad para diagnosticar nefrolitiasis o nefrocalcinosis

- Radiografía simple ósea

Tuvo su utilidad en el pasado cuando era habitual diagnosticar cuadros de HPTP floridos, muy evolucionados. En la actualidad las manifestaciones óseas más severas, visibles en radiología simple son muy poco frecuentes, por lo que no se solicitan de rutina.

Es característico el hallazgo de focos de osteolisis, quistes óseos, y focos de reabsorción subperióstica, sobre todo en el cráneo (Figuras 1 y 2) y en la cara medial de las falanges de la mano (Figura 3).

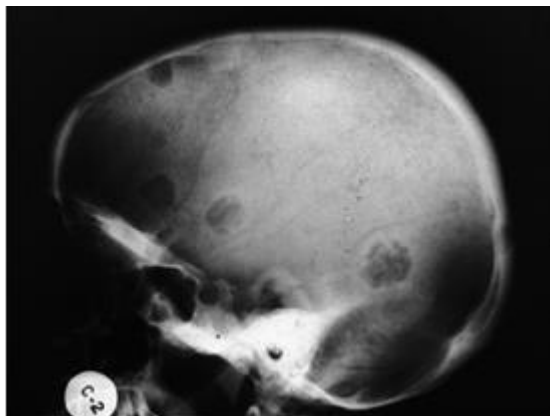


Figura 1: Radiografía de cráneo. Imágenes de osteolisis.

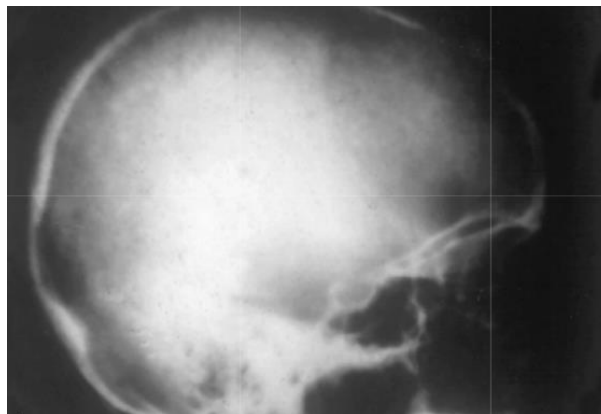


Figura 2: Radiografía de cráneo: cráneo en sal y pimienta.

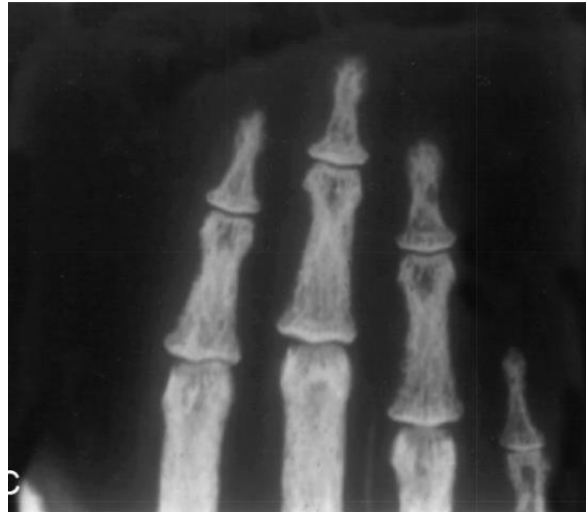


Figura 3: Radiografía de mano: reabsorción subperióstica en las falanges

- Densitometría ósea

Esta herramienta diagnóstica no solo pone de manifiesto la afectación ósea no visible en la radiología simple, sino que es también uno de los factores a tener en cuenta para establecer la indicación quirúrgica del HPTP⁸².

- Ecografía abdominal

Imprescindible para descartar presencia de nefrocalcinosis y/o nefrolitiasis que pueden estar presentes de forma silente y ser motivo de indicación quirúrgica.

1.3.4.3. Diagnóstico topográfico

Conocer con anterioridad al tratamiento quirúrgico cuál de las cuatro glándulas paratiroides es la responsable del problema tiene un indudable interés desde el punto de vista quirúrgico. Sin embargo esta información, de gran interés para el cirujano, no contribuye ni a establecer el diagnóstico de HPT ni a establecer la indicación quirúrgica, por lo que no se recomienda ninguna prueba de localización si no está previsto intervenir al paciente.

Por el contrario, si existe indicación quirúrgica, el conocimiento preoperatorio de la localización del adenoma permitirá al cirujano un abordaje selectivo sobre la glándula afectada, evitando las extensas cervicotomías exploradoras clásicas.

Las técnicas más utilizadas son las siguientes:

- Gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi (MIBI)

Esta técnica se basa en la intensa captación de este isótopo por las células paratiroides ricas en mitocondrias de los adenomas paratiroides. De forma fisiológica también es captado por el tiroides, las glándulas salivares, el timo, hígado, etc.

El isótopo presenta un lavado más rápido por parte del tiroides, permaneciendo retenido en el tejido paratiroideo hiperfuncionante.

Así, tras una primera fase de captación a los 10-15 minutos se obtiene otra de retención a los 90-120 minutos. Un retraso en el lavado en un área bien definida es sugestivo de adenoma paratiroideo (Figura 4).

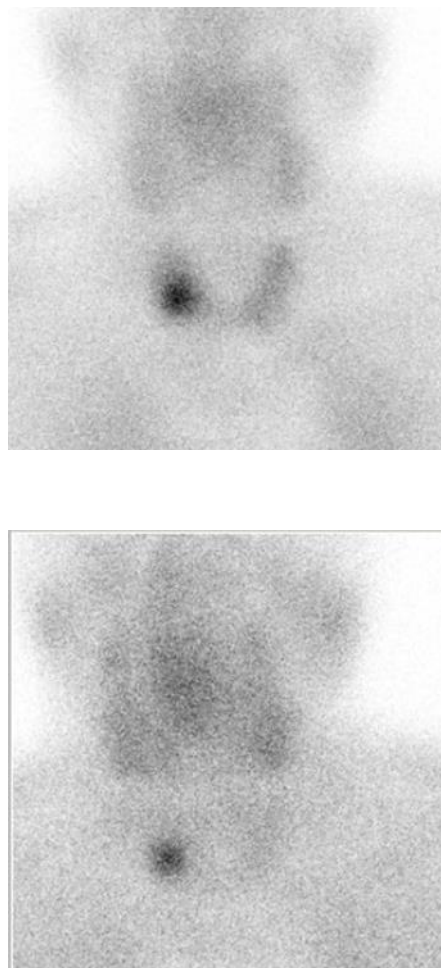


Figura 4 : Gammagrafía con MIBI. Arriba se observa glándula tiroides de situación y tamaño normales, con distribución homogénea del radionúclido en lóbulo izquierdo. En el lado derecho se aprecia una zona de mayor captación en la mitad inferior de dicho lóbulo, que permanece en la fase tardía (abajo) y que sugiere la presencia de posible adenoma en glándula paratiroides inferior derecha.

Esta técnica tiene una alta sensibilidad, y resulta de gran utilidad para localizar los adenomas ectópicos. Sin embargo puede resultar negativa o de difícil interpretación en las hiperplasias y puede producir falsos negativos en los adenomas cuando éstos son muy pequeños⁸³.

También pueden producirse falsos positivos por retención prolongada en nódulos tiroideos, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela en presencia de patología tiroidea nodular concomitante.

Existen variantes de esta técnica para mejorar la sensibilidad de la prueba, como la supresión del tiroides con Iodo 123, o la adición de la técnica single-photon emission computed tomography (SPECT), (Figura 5). La combinación de la gammagrafía MIBI con la variante SPECT se realiza de forma rutinaria en la mayor parte de los centros, y consigue una sensibilidad del 79% con un valor predictivo positivo del 91%⁸⁴.

La localización anatómica exacta mejora si se combinan estas técnicas con una reconstrucción tomográfica en tres dimensiones (SPEC-TAC). Esta técnica, que no se recomienda como prueba inicial, es especialmente útil en las ectopias mayores y en casos de reintervención⁸¹. (Figura 6).

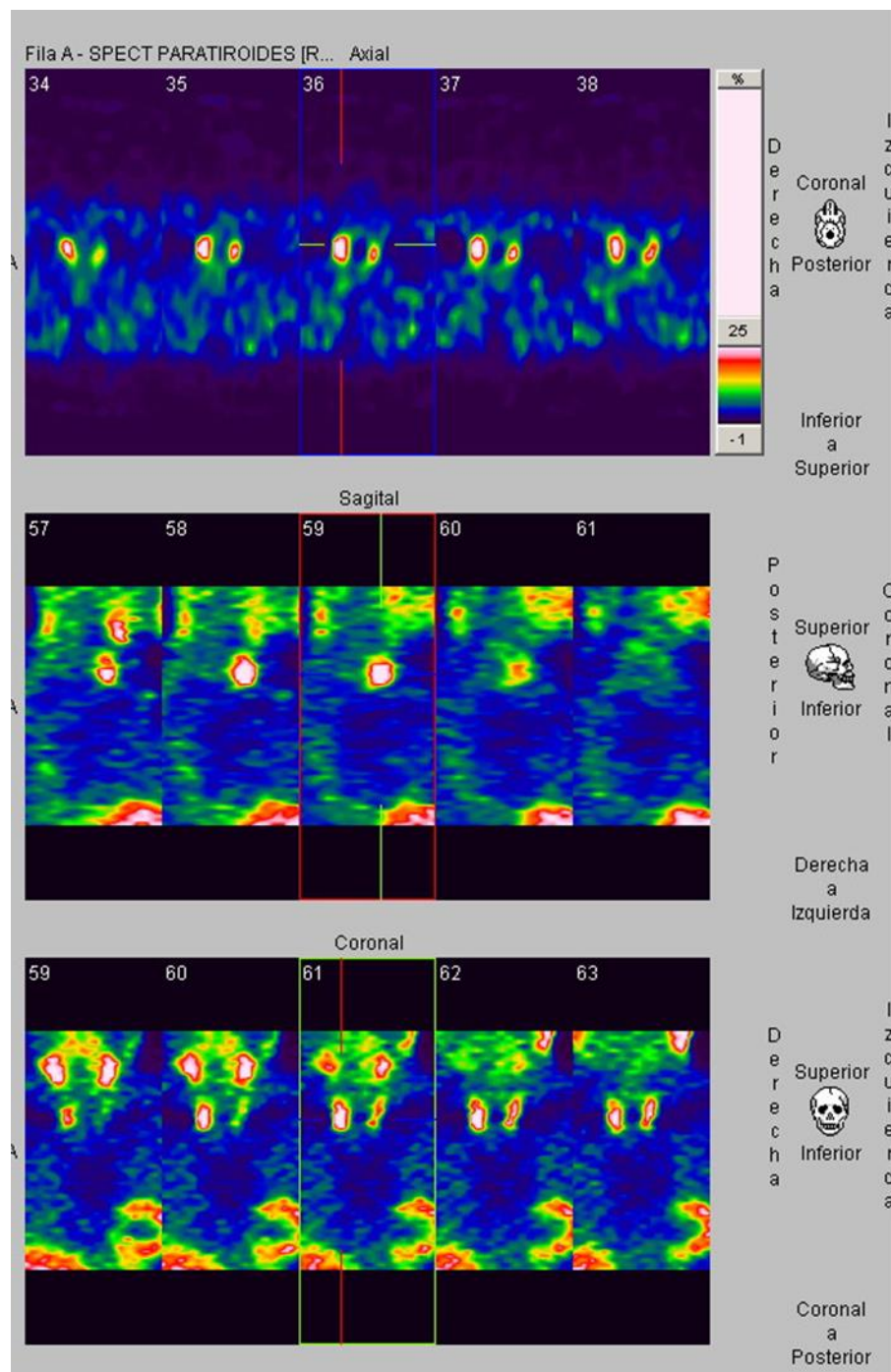


Figura 5: Variante SPECT de la anterior gammagrafía

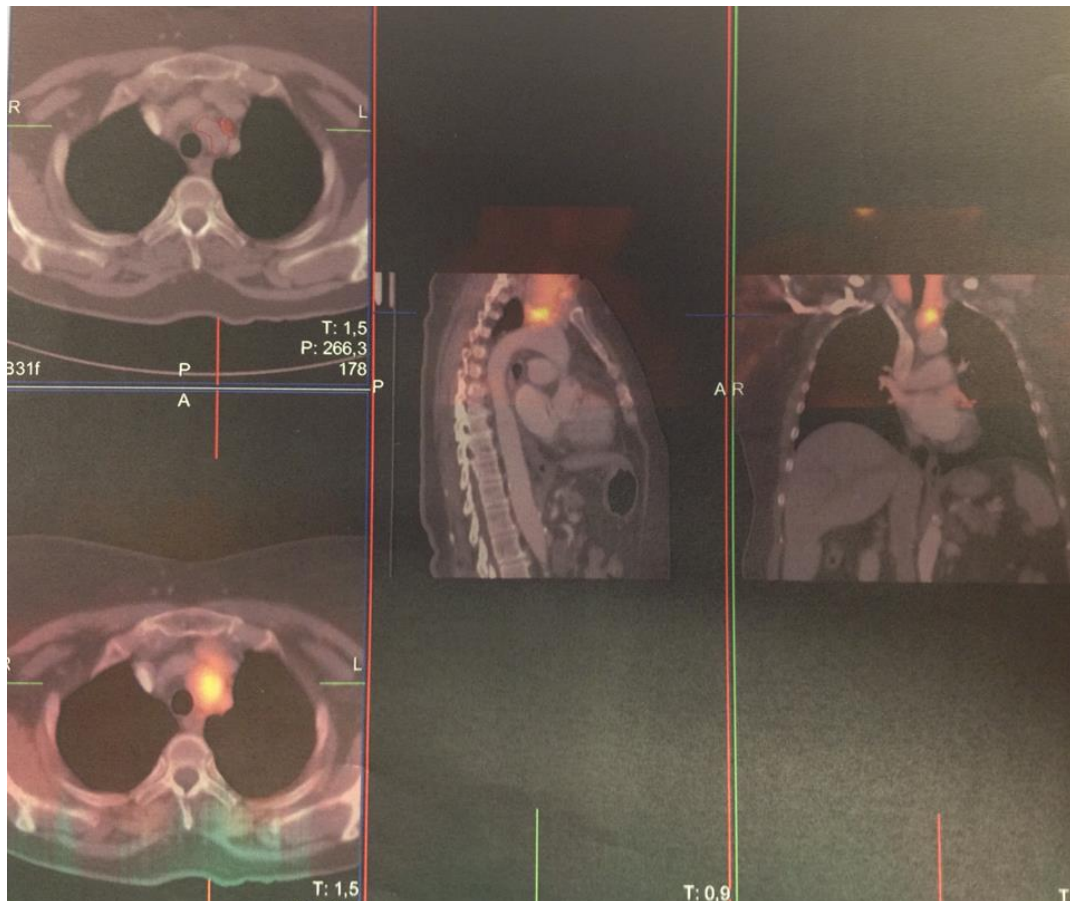


Figura 6 : SPECT-TAC: Adenoma de paratiroides inferior izquierda ectópica

- Ecografía cervical

Las glándulas paratiroides normales no suelen verse en la ecografía. Sin embargo, los adenomas se presentan como una estructura hipoeecogénica, redondeada u oval, y a menudo en forma de lágrima, bien definida por una línea hipereecogénica. (Figura 7)

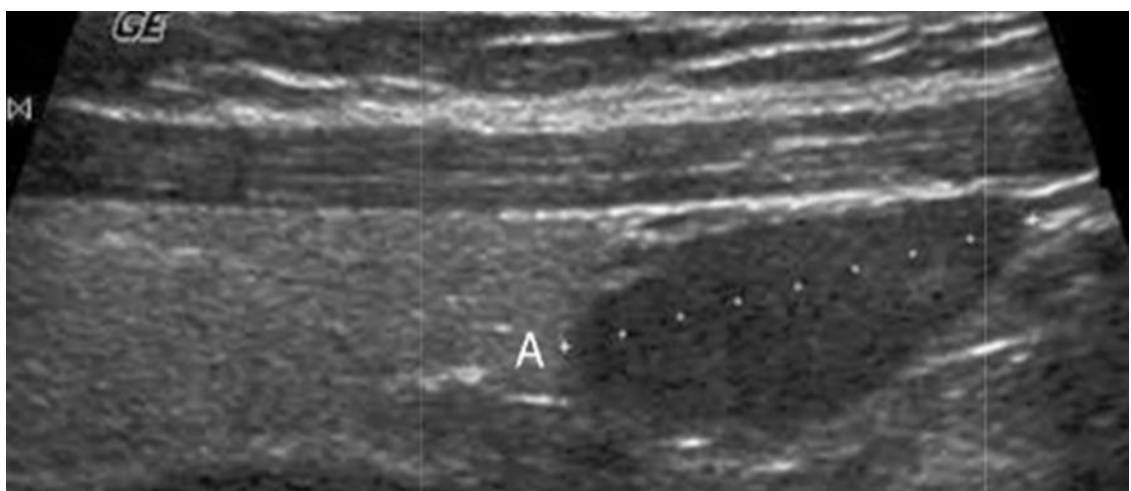


Figura 7: Ecografía cervical: adenoma de paratiroides

La ecografía tiene limitaciones para identificar los adenomas retroesofágicos y retrotraqueales, y por supuesto las ectopias mediastínicas, pero es una técnica muy útil para identificar adenomas ortotópicos, siendo su sensibilidad de aproximadamente un 80%, con un valor predictivo positivo próximo al 95%⁸¹.

Es una técnica complementaria de la gammagrafía pues no solo permite confirmar la localización de un adenoma ya identificado en ella, sino que puede identificar posibles nódulos tiroideos concomitantes, que pueden requerir estudio citológico o histológico previo al tratamiento quirúrgico y que en ocasiones son motivo de falsos positivos en la gammagrafía.

La combinación de MIBI y ecografía es suficiente para la localización preoperatoria en la mayor parte de los pacientes, y si ambas son positivas y coincidentes permiten realizar un abordaje selectivo con seguridad¹⁹. Cuando estos estudios son negativos hay otras pruebas de segunda línea que se pueden realizar:

- Tomografía axial computarizada (TAC)

De particular utilidad en adenomas ectópicos, retrotraqueales y retroesofágicos. En asociación con otras técnicas (SPECT-TAC y 4D-TAC) mejora su resolución⁸¹.

- Resonancia magnética

Aporta poco respecto al TAC. Los adenomas se manifiestan como una masa con alta intensidad de señal en T2 y con refuerzo tras la inyección de gadolinio en T1. Su sensibilidad es menor que el 4D-TAC por lo que su uso se restringe a situaciones como el embarazo que contraindican el uso de radiaciones ionizantes. Además debe tenerse en cuenta que no debe utilizarse gadolinio en pacientes con insuficiencia renal⁸¹.

- PET-TAC con metionina

Esta técnica se basa en la captación e incorporación del aminoácido metionina por parte del tejido paratiroideo para la síntesis de la PTH. Es una técnica cara y no disponible en todos los centros, pero tiene una buena sensibilidad (72%) en pacientes en los que otras pruebas de localización han resultado negativas⁸⁵.

- Procedimientos invasivos

No se realizan de rutina. Se reservan para aquellos casos en que las pruebas de localización han fallado, en especial en caso de reintervenciones. Ya en desuso la arteriografía paratiroidea por su complejidad y posibles complicaciones, se mantienen la punción aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía y el muestreo selectivo venoso⁸⁶.

- PAAF: la determinación de PTH en el aspirado es muy específica para distinguir tejido paratiroideo de no paratiroideo. También se puede realizar estudio citológico del aspirado, menos sensible pero de utilidad.

- Muestreo selectivo venoso: Técnicamente complejo, caro y muy dependiente de la experiencia del radiólogo intervencionista. La diferencia de PTH en ambos lados del cuello permitiría la realización de una exploración unilateral.

1.3.5. Indicaciones quirúrgicas

El tratamiento de esta patología es fundamentalmente quirúrgico, constituyendo la paratiroidectomía el único tratamiento definitivo del HPTP^{11,13}.

En manos de un cirujano experimentado la tasa de curación es superior al 95% con una incidencia de complicaciones muy baja (1-3%).

En pacientes portadores de adenoma la paratiroidectomía es curativa, mientras que en los pacientes con hiperplasia el riesgo de recurrencia es mayor precisando paratiroidectomía subtotal. Cuando el HPT primario es producido por un carcinoma (menos del 1% de pacientes), el tratamiento quirúrgico exige una resección en bloque que incluya el lóbulo tiroideo ipsilateral y la musculatura pretiroidea que pueda estar invadida.

La mayor parte de las manifestaciones clínicas del HPTP remiten tras la paratiroidectomía. Los beneficios incluyen mejoría de los síntomas hipercalcémicos y de los debidos a la afectación ósea y renal. Mejora el remodelado óseo y por tanto el riesgo de fracturas, y la formación de cálculos renales se reduce. Además, la

normalización del calcio y la PTH pueden tener beneficios a largo plazo, entre ellos una mejoría en la función cardíaca y vascular⁸¹.

Pero no solo los pacientes sintomáticos se benefician de la paratiroidectomía. En los pacientes asintomáticos la paratiroidectomía mejora la densidad mineral ósea, descende el turnover óseo y mejora la supervivencia libre de fracturas.

De acuerdo con el 4º “workshop” internacional de 2013 sobre manejo del HPTP asintomático⁸², las indicaciones quirúrgicas para los pacientes asintomáticos son las siguientes:

- Edad menor de 50 años.
- Calcio sérico mayor de 1mg/dl por encima del límite superior del valor de referencia.
- T-score en la densitometría menor o igual a -2,5 en columna lumbar, cuello del fémur o tercio medio del radio. La presencia de fracturas patológicas constituye también indicación.
- Filtrado glomerular menor a 60 ml/ minuto.
- Hiper calciuria mayor a 400 mg/ 24 horas.
- Presencia de nefrocalcinosis o nefrolitiasis en las pruebas de imagen.

Por tanto, todos los pacientes sintomáticos, y aquellos asintomáticos que reúnan estos criterios deben someterse a una paratiroidectomía salvo que existan contraindicaciones formales.

Sin embargo, estos criterios son mínimos, y el tratamiento quirúrgico sistemático puede considerarse también teniendo en cuenta la disponibilidad de un cirujano con experiencia, la localización preoperatoria inequívoca y las preferencias del paciente.

Los pacientes que no se someten a paratiroidectomía requieren un seguimiento con monitorización del calcio y la PTH, y una densitometría anual o bianual, ya que un porcentaje en torno al 30% desarrollarán indicación quirúrgica formal⁸⁶.

La ingesta de calcio diaria puede liberalizarse en torno a 1000 mg/día si los niveles de Vitamina D son adecuados, no siendo necesaria la restricción dietética en general. Se aconseja a los pacientes mantenerse bien hidratados, evitar el uso de

tiazidas y evitar la inmovilización prolongada, ya que estos factores pueden incrementar la hipercalcemia.

Los **bifosfonatos** son fármacos que inhiben la resorción ósea. Aunque no afectan a la secreción de PTH directamente, reducen la calcemia y producen un incremento en la densidad mineral ósea. El más estudiado es el alendronato, que puede tener su utilidad en pacientes que no van a ser operados y presentan baja densidad ósea.

Más utilidad han demostrado los **calcimiméticos**. Estos agentes actúan sobre el receptor de calcio de la membrana de las células paratiroides (CaR) mimetizando el efecto del propio calcio plasmático, y provocando por tanto su activación y subsiguiente inhibición de la secreción de PTH. Cinacalcet (calcimimético de segunda generación) normaliza la calcemia y reduce la PTH plasmática aunque no siempre la normaliza. Sin embargo no se ha observado mejora en la calciuria ni en la densidad ósea.

1.3.6. Tratamiento quirúrgico

Es el tratamiento definitivo del HPTP, cuyo objetivo es eliminar todo el tejido patológico secretor para conseguir normocalcemia permanente.

Existen dos tipos de abordaje: la clásica exploración cervical bilateral o cervicotomía exploradora, y el abordaje selectivo. Además existen una serie de técnicas de ayuda intraoperatoria de utilidad que se exponen más adelante.

1.3.6.1. Exploración cervical bilateral

Antes del desarrollo de las técnicas de localización preoperatoria, la exploración paratiroidea bilateral constituía el único abordaje posible para el HPTP. Para ello se realiza una incisión cervical transversa similar a la de una tiroidectomía, para identificar las 4 glándulas paratiroides y, basándose el cirujano en su propio juicio y experiencia, extirpar únicamente las que considere patológicas por su aspecto y tamaño. Con esta técnica, en manos de un cirujano experto se conseguía la curación en más de un 95% de pacientes^{1,15}, y por tanto este abordaje ha sido considerado históricamente el “gold standard”.

Actualmente la ECB se reserva para los pacientes con pruebas de localización negativas y/o alta sospecha de enfermedad multiglandular.

1.3.6.2. Abordaje selectivo

La mejora en las técnicas de localización preoperatoria que se ha producido en las últimas décadas ha permitido un enfoque quirúrgico del HPT menos invasivo. Conociendo de antemano cuál de las glándulas es la responsable del problema, se puede realizar una cirugía dirigida exclusivamente a la glándula afectada sin examinar el resto, es decir una paratiroidectomía denominada selectiva. Este abordaje permitiría incluso en ocasiones examinar la glándula ipsilateral en lo que se denomina paratiroidectomía unilateral o exploración cervical unilateral.

La paratiroidectomía mínimamente invasiva (PMI) se recomienda cuando un adenoma presenta una localización preoperatoria inequívoca, ya que podría ser extirpado con seguridad sin visualizar el resto de las glándulas. Sin embargo no sería el abordaje adecuado para pacientes con pruebas de localización discordantes o negativas, sospecha de enfermedad multiglandular, historia familiar de MEN, u otras circunstancias como la presencia de patología tiroidea concomitante o irradiación cervical previa⁸⁷.

Las ventajas de la PMI frente a la cervicotomía exploradora son múltiples: menor tasa de complicaciones, menor tiempo quirúrgico, menor hospitalización, menos dolor, recuperación postoperatoria más temprana, y mejores resultados cosméticos⁸⁸.

Para realizar una PMI existen diferentes abordajes: Abiertos (mediante una pequeña incisión central o lateral, radioguiado o videoasistido) y endoscópicos (con o sin asistencia robótica).

- **PMI abierta central:** Es el abordaje más utilizado. Mediante una pequeña incisión de 3-4 cm se accede con facilidad a las glándulas inferiores y a muchas superiores no ectópicas. Presenta como ventaja la posibilidad de una rápida y sencilla conversión a exploración bilateral si se precisa.

- **PMI abierta lateral:** Mediante una pequeña incisión transversa, algo más alta que la central clásica, y más lateral, sobrepasando el borde interno del

esternocleidomastoideo ipsilateral. Es una vía ideal en las reintervenciones y muy adecuada para el acceso a adenomas superiores más profundos o laterales.

- **PMI videoasistida:** Descrita por Miccoli et al.⁸⁹ en 1997. A través de una incisión de 15 mm, unos 2 cm por encima de la escotadura esternal se accede a la celda tiroidea y se realiza una disección con unas espátulas romas conectadas a aspiración, asistida por un endoscopio de 5 mm y 30 grados sin insuflación. Ideal para las paratiroides inferiores, permite también acceder a muchas superiores y proporciona acceso bilateral si fuese necesario. También permite una conversión a cervicotomía bilateral rápida y sencilla ampliando la misma incisión. Como inconveniente, presenta limitaciones si coexiste patología tiroidea y en adenomas muy grandes.

- **PMI radioguiada:** Se administra al paciente Tc-99 sestamibi 2 horas antes de la cirugía y se localiza la glándula hipercaptante en quirófano mediante una sonda gamma portátil guiando así al cirujano hacia el lugar exacto donde realizar una pequeña incisión.

- **PMI endoscópica anterior:** Descrita por Gagner et al.⁹⁰, se utiliza un endoscopio de 5 mm que se introduce a través de un trócar central al que se añaden dos o tres trócares de trabajo, y precisa insuflación. Proporciona unos excelentes resultados cosméticos pero es difícil de reproducir y requiere una larga curva de aprendizaje.

- **PMI endoscópica lateral:** Descrita por Henry et al.⁹¹ en 1999, también con insuflación. Su principal limitación es su unilateralidad, que complica una posible conversión a cirugía abierta para cervicotomía exploradora convencional.

- **Accesos extracervicales:** Con incisiones fuera del cuello y extensas disecciones subcutáneas mediante insuflación o retractores, con asistencia robótica o no, puede realizarse una paratiroidectomía, pero con un costo mucho mayor, una gran curva de aprendizaje, y pocas ventajas añadidas. No se pueden considerar abordajes mínimamente invasivos aunque sean selectivos sobre una sola glándula⁸⁷. La excepción en este grupo es el acceso mediastínico, bien sea por mediastinoscopia, toracoscopia o ventana intercostal, para el tratamiento selectivo de adenomas ectópicos en esta localización.

1.3.6.3. Técnicas de ayuda intraoperatoria

Existen varias técnicas complementarias intraoperatorias que pueden evitar la posibilidad de un fracaso operatorio, principalmente durante la paratiroidectomía selectiva⁸⁷.

- **Ecografía intraoperatoria:** Permite realizar la incisión en la localización más precisa una vez colocado el cuello en la posición operatoria de hiperextensión.
- **Biopsia intraoperatoria:** Permite confirmar la naturaleza paratiroidea del especimen extirpado, aunque no es fiable para distinguir adenoma de hiperplasia. Tampoco da información sobre si ha sido extirpado todo el tejido secretor patológico.
- **Cirugía radioguiada:** Consiste en utilizar una sonda gamma portátil para la localización intraoperatoria del adenoma, después de la administración de una dosis isotópica del MIBI 2 horas antes de la intervención. Para ello, es imprescindible que el adenoma capte el isótopo (gammagrafía positiva), por tanto no es de utilidad en pacientes con gammagrafía preoperatoria negativa. Además de emplearse para guiar la incisión en las PMI, resulta de gran utilidad en las ectopias mayores, en particular en las mediastínicas.
- **Monitorización intraoperatoria de la PTH.** Objeto de estudio de este trabajo, es la confirmación “no visual” de que todo el tejido hipersecretor patológico ha sido extirpado. El descenso adecuado de PTH después de la exéresis, (variable según el Criterio y protocolo utilizado) permite predecir que esto es así sin haber visualizado las otras tres glándulas.
- **Verde de indocianina.** Este colorante produce una fluorescencia en los tejidos al ser sometido a luz infrarroja. Una vez administrado intravenosamente se fija con avidéz a las proteínas plasmáticas por lo que queda atrapado en el compartimento vascular y funciona como un contraste intravascular en tiempo real. Se detecta fluorescencia en el tejido paratiroideo a los 2 minutos de su administración y este efecto persiste durante unos 20 minutos permitiendo la identificación de las glándulas, tanto normales como patológicas. Más utilidad ha demostrado en la cirugía de la enfermedad multiglandular, donde permite evaluar la calidad de la perfusión de las paratiroides, facilitando la elección de la más adecuada para preservar un remanente⁹².

1.3.6.4. Evolución postoperatoria

La paratiroidectomía se considera curativa cuando se consigue normocalcemia y ésta se mantiene al menos 6 meses tras la cirugía.

Una cirugía exitosa resulta en una normalización del calcio antes de 48 horas tras la exéresis. De hecho, la mitad de los pacientes presentan un descenso en la calcemia de entre 2 y 3 mg en las primeras 24 horas. Esta caída inicial se resuelve y el calcio se estabiliza en límites normales entre los días 3 y 4 del postoperatorio, salvo que se presente el conocido como “síndrome del hueso hambriento.”⁸⁶

Las glándulas paratiroides que quedan en el cuello tras una paratiroidectomía, que no han sido manipuladas, disecadas ni biopsiadas, presentan una rápida recuperación funcional y los pacientes no precisarán suplementos de calcio.

Sin embargo, tras amplias disecciones bilaterales o biopsias múltiples se puede producir un descenso en la calcemia significativo. El riesgo de hipocalcemia postoperatoria es también mayor si ha habido cirugía tiroidea concomitante, en las reintervenciones, y tras la exéresis de grandes adenomas.

Es por tanto imprescindible un control estrecho de la calcemia en el postoperatorio inmediato, que en nuestro hospital se realiza a las 12 y a las 24 horas de la cirugía, para identificar los pacientes que requerirán suplementación con calcio, intravenoso u oral.

Respecto a la PTH, tras el descenso intraoperatorio se puede producir uno aún mayor, pero en la mayoría de los pacientes se ha normalizado a la semana de la paratiroidectomía y permanece normal a largo plazo.

Un porcentaje no desdeñable (aproximadamente un tercio) presentan PTH elevadas en los meses siguientes, manteniendo normocalcemia, sin que ello signifique persistencia de la enfermedad ni recurrencia⁹³. Por tanto la PTH puede medirse, y en nuestro centro lo realizamos, a las 24 horas, al mes y a los 6 meses, teniendo en cuenta que si permanece elevada ello no es predictivo de enfermedad en ausencia de hipercalcemia, y debe analizarse el nivel de vitamina D, que puede ser necesario suplementar, antes de pensar en una posible recidiva.

La hipercalcemia en el postoperatorio puede ser debida a dos circunstancias:

- El HPTP **persistente**, que es aquel en el que la hipercalcemia se mantiene tras la intervención, o bien aquel en que una normocalcemia inicial no se mantiene al menos 6 meses. En general son fracasos operatorios, por enfermedad insuficientemente tratada (exploraciones cervicales infructuosas, adenomas dobles en los que solo se extirpó uno, enfermedad multiglandular, etc).

- El HPTP **recurrente**, que es aquel que presenta un intervalo normocalcémico, de al menos 6 meses tras la intervención. Puede ser debido a una recidiva local de un adenoma parcialmente resecado o de un carcinoma. O a un MEN 1 correctamente tratado en el que se desarrolla una hiperplasia del remanente o de alguna glándula supernumeraria.

1.3.6.5. Complicaciones del tratamiento quirúrgico

Aunque no constituye una complicación como tal, el evento adverso más frecuente es el **fallo operatorio**, que oscila entre el 1 y el 5 por ciento.

Otras posibles complicaciones son las siguientes⁹⁴:

- Hematoma

Una hemorragia postoperatoria significativa puede originar un hematoma sintomático. Su incidencia es menor al 1 % y ocurre fundamentalmente en las primeras 6 horas tras la cirugía. Se manifiesta como una masa cervical bajo la herida quirúrgica, que provoca dolor, disfagia y dificultad respiratoria. El efecto ocupante de espacio, unido a la congestión venosa local y el edema laríngeo subsiguiente puede comprometer la vía aérea poniendo en peligro la vida del paciente, por lo que el diagnóstico debe ser precoz y la reintervención urgente.

- Hipocalcemia

Puede deberse a varias a varias causas:

Tras una paratiroidectomía selectiva, puede desarrollarse una hipocalcemia debido a la supresión funcional de las restantes glándulas normales. Este fenómeno, transitorio, es más probable en pacientes que presentaban hipercalcemias preoperatorias más marcadas, y aquellos con déficit de vitamina D.

Sin embargo, tras una exploración cervical bilateral la hipocalcemia puede deberse también a daño inadvertido en las paratiroides exploradas (desvascularización). Y en el caso de una paratiroidectomía subtotal la hipocalcemia se produce porque el remanente dejado in situ puede resultar insuficiente.

Otro fenómeno que puede provocar hipocalcemia, y en ocasiones severa, es el llamado “síndrome del hueso hambriento”. Este consiste en una hipocalcemia rápida, profunda y prolongada que se produce en pacientes de HPTP con turnover óseo elevado por una incorporación masiva de calcio al hueso tras la paratiroidectomía⁹⁵.

La hipocalcemia severa se asocia a irritabilidad neuromuscular, que clínicamente se manifiesta con espasmo carpopedal, parestesias periorales, hormigueo, tetania, etc. Los pacientes pueden desarrollar incluso convulsiones generalizadas, y en los casos más graves, coma y muerte.

Varios factores de riesgo se han relacionado con la aparición de este síndrome: edad avanzada, adenomas de tamaño y/o peso mayor, y sobre todo evidencia radiológica de afectación ósea. Así, se podría desarrollar hasta en un 90% de pacientes con afectación ósea radiológicamente evidente mientras que solo se presenta en un 0-6 % de los pacientes que no han desarrollado afectación esquelética.

Su tratamiento consiste en una reposición precoz y agresiva de calcio a altas dosis, junto con el metabolito activo de la vitamina D para facilitar su absorción. Se requiere también una adecuada corrección de la hipomagnesemia que suele acompañar al síndrome.

- Hipoparatiroidismo permanente

Puede originarse en las paratiroides normales tras su manipulación (desvascularización), extirpación o toma de biopsias, especialmente en pacientes con cirugías cervicales previas.

En las paratiroidectomías subtotales el remanente puede resultar insuficiente o no viable.

Se diagnostica cuando a largo plazo persisten niveles indetectables de PTH con calcemia baja.

- Infección de herida quirúrgica

Muy poco frecuente dado que se trata de una cirugía limpia en un área bien vascularizada.

- Lesión del nervio laríngeo recurrente

En manos de cirujanos expertos es una complicación rara en la cirugía inicial del HPTP, ocurre en menos del 1% de pacientes. Este porcentaje se eleva en caso de reintervenciones debido a la fibrosis y distorsión anatómica que dificulta su identificación.

Puede ser transitoria, o permanente y puede producirse de forma unilateral o bilateral.

Durante la paratiroidectomía selectiva solo está a riesgo un nervio recurrente, por lo tanto de producirse una lesión recurrencial será siempre unilateral y su traducción clínica será la disfonía.

Sin embargo, en la exploración cervical bilateral se ponen a riesgo los dos recurrentes, por lo que existe la posibilidad de una lesión bilateral, que si produce una parálisis de las cuerdas vocales en aducción se manifestará con afonía, estridor y asfixia. Esta situación exige la realización de una traqueotomía urgente.

- Lesión del nervio laríngeo superior

La lesión de la rama externa de este nervio en su descenso hacia el músculo cricotiroideo a nivel del polo superior del tiroides produce alteraciones más inespecíficas de la voz y fonastenia, por parálisis de dicho músculo, tensor de las cuerdas vocales. Es una complicación relativamente frecuente en las tiroidectomías, y ocurre durante la disección del polo superior, pero excepcional en el hiperparatiroidismo.

1.4. Consideraciones previas al estudio

La mayoría de los HPTP que se intervienen son, afortunadamente, casos favorables. Se trata de pacientes con adenomas solitarios, que muchas veces están localizados de forma preoperatoria tanto por ecografía como por MIBI, por lo que se pueden someter a paratiroidectomías selectivas, mínimamente invasivas, con una tasa de éxito operatorio tan alta que difícilmente es superable utilizando la MIOPTH. De hecho, muchos grupos no la utilizan en estos pacientes, con dos pruebas de localización positivas y coincidentes, pues no aporta ninguna mejoría en unos resultados de por sí excelentes.

Por otra parte, hacer la prueba y no esperar a los resultados para la toma de decisiones es en la práctica lo mismo que no hacerla. No se modifica la toma de decisiones aunque sí se obtiene una curva de PTH intraoperatoria para su estudio posterior, lo cual constituye el objetivo de este estudio.

Este ha sido el caso en numerosos pacientes de nuestra serie, en los que se han conocido las cifras de PTH intraoperatoria cuando el paciente ya estaba fuera de quirófano en la sala de despertar, confirmando la curación no en el intraoperatorio sino en el postoperatorio inmediato.

Sin embargo en otros casos se ha esperado a los resultados de la prueba, incluso hasta los 25 minutos, antes de dar la intervención por finalizada. Esto ha sido así en pacientes con pruebas de localización negativas o discordantes, y en sospecha de enfermedad multiglandular o doble adenoma, resultando determinante.

Algunos grupos postulan que esta prueba podría no ser necesaria ni siquiera en estos casos. Najafian et al.⁹⁶, en una revisión retrospectiva sobre 482 pacientes, refieren que la MIOPTH modificó el manejo en solo 16 pacientes (3%), con glándula patológica adicional en 12 de ellos, y no encontraron ninguna diferencia significativa en la tasa de curación que se hubiera alcanzado con o sin MIOPTH.

Sin embargo otros grupos⁹⁷ proponen realizar la prueba siempre, incluso en casos con estudios de localización positivos y concordantes, pues en un no desdeñable 6% los hallazgos intraoperatorios difieren de lo esperado (adenomas

únicos en diferente localización, enfermedad multiglandular y dobles adenomas no sospechados).

Respecto a los dobles adenomas, su incidencia podría ser mayor de lo que se supone. De hecho, en los últimos años se observa un incremento en la incidencia publicada de esta entidad. De Gregorio et al.⁹⁸ presentan en 2016 una serie de 501 pacientes con un 13,5% de doble adenoma, mucho mayor que las cifras clásicas publicadas, y llaman la atención sobre el hecho de que un elevado 40% de ellos estaba planificado para paratiroidectomía selectiva según los estudios de localización preoperatoria. De no ser por el uso de la MIOPTH estas intervenciones hubieran resultado un fracaso terapéutico. Teniendo en cuenta la alta probabilidad de que no se trate de un adenoma único (un tercio de los pacientes en esta serie), y conociendo el hecho de que muchas veces el doble adenoma se distribuye de forma bilateral, este grupo propone realizar la MIOPTH siempre.

En cualquier caso, solamente obteniendo la curva de PTH intraoperatoria de todos los pacientes, aunque se interprete a posteriori, se puede profundizar en el conocimiento de la dinámica intraoperatoria de esta hormona. Y solo el conocimiento de esta dinámica, y de la variabilidad que presenta, permitirá al cirujano tomar las decisiones intraoperatorias más adecuadas para cada paciente en base a los estudios de que disponga, los hallazgos intraoperatorios y su propia experiencia.



HIPÓTESIS DE ESTUDIO

2. HIPÓTESIS DE ESTUDIO

2.1. Hipótesis principal

La variabilidad de los resultados obtenidos en la monitorización intraoperatoria de la parathormona (MIOPTH) guarda relación con el Criterio utilizado para su interpretación y con la morfocinética de las glándulas paratiroides patológicas.

2.2. Hipótesis secundaria

El Criterio de “Viena modificado” es el mejor y más útil de los que se manejan en la práctica clínica porque produce menos errores y errores menos graves en la MIOPTH.



OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos principales

3.1.1. Presentar los resultados y valores de la Monitorización Intraoperatoria de la parathormona, tomando como referencia y comparando los ocho Criterios más utilizados en la actualidad.

3.1.2. Determinar la implicación de la morfocinética glandular en los resultados de la prueba.

3.2. Objetivos secundarios

3.2.1. Aclarar las controversias suscitadas en torno a la ejecución técnica de la MIO y definir el mejor protocolo de actuación en la misma.

3.2.2. Demostrar por qué el Criterio de “Viena modificado” es mejor que el resto de los estudiados.

3.2.3. Valorar la influencia de la edad y el sexo en el comportamiento morfocinético glandular en la MIO.

3.2.4. Comprobar si los factores morfológicos glandulares (peso y volumen) influyen en la cinética de degradación de la PTH y por tanto en la MIO.

3.2.5. Analizar los aciertos y errores de la MIO y qué parámetros morfocinéticos se relacionan con ellos.

3.2.6. Elaborar una serie de “perfiles de riesgo” o “retratos robot” con las características morfocinéticas asociadas a la producción de errores en cada Criterio.

3.2.7. Mejorar el manejo de los pacientes con hiperparatiroidismo primario ayudando al cirujano en la toma de decisiones intraoperatorias en base a los resultados obtenidos.



MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. MATERIAL

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

Estudio prospectivo de cohortes, realizado con los datos de los pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo intervenidos quirúrgicamente, entre Enero de 2.005 y Junio de 2016, en la Unidad de Cirugía Endocrina del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Basurto-Organización Servicios Integrados Bilbao-Basurto.

Criterio de inclusión: Se incluyeron todos los pacientes intervenidos por hiperparatiroidismo primario (HPTP).

Criterios de exclusión: Fueron excluidos los pacientes con HPTP producido por carcinoma (tres pacientes), ya que sus variables analíticas son muy diferentes del resto, y todos los HPTP producidos en pacientes con Neoplasia Endocrina Múltiple (NEM). También se excluyeron los HPT secundarios y terciarios, y todos aquellos pacientes cuyos datos en relación con el peso de las glándulas paratiroides y/o sus parámetros bioquímicos fueran incompletos.

4.1.2. Descripción de la serie y manejo de los pacientes

La serie objeto de este trabajo comienza en 2005 porque es a partir de ese momento cuando se implementa la toma de muestras basales con una nueva muestra basal “preexerética” que hasta entonces no se recogía, ya que seguíamos el Criterio de Viena para interpretar la dinámica intraoperatoria de la PTH y éste no la toma en cuenta.

Para iniciar este estudio, y evaluar primero el Criterio de Miami y después otros, se hace imprescindible esta nueva muestra, que se obtiene de forma sistemática desde entonces.

Los datos analizados corresponden a los 253 pacientes intervenidos quirúrgicamente entre los años 2.005 y Junio de 2.016. 203 mujeres y 50 varones, con una edad media de 63,45 años (D.E. 13,46). Rango: 21-85.

El ensayo hubo de repetirse en 8 pacientes, en 5 durante la misma intervención, porque en el primer abordaje no se extirpó todo el tejido secretor patológico, y en otros 3 después de una nueva intervención quirúrgica, tras una primera fallida, por lo que el número total de pruebas realizadas en la MIO ascendió a 261.

En 6 pacientes no se consiguió localizar ninguna glándula patológica, por lo que no se dispone de sus datos relativos a peso y volumen glandular, por ello, la parte del estudio relativa a estos parámetros se hizo sobre 247 casos.

4.1.2.1. Diagnóstico bioquímico

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

Se realizaron también de rutina determinaciones de fósforo, fosfatasa alcalina, función renal y calciuria aunque no se tuvieran en cuenta para este estudio.

4.1.2.2. Diagnóstico topográfico

Los estudios de localización de las glándulas paratiroides patológicas fueron realizados mediante ecografía cervical y gammagrafía con Tc-Sestamibi en todos los pacientes. Cuando las pruebas anteriores fueron negativas y en los adenomas ectópicos, se efectuó tomografía axial computarizada (56 casos). Se precisó SPECT-TAC en tres ocasiones. No se realizó ninguna resonancia, ni pruebas invasivas en ningún caso.

4.1.2.3. Tratamiento quirúrgico

Los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente bajo anestesia general, por los cirujanos integrantes de la Unidad de Cirugía Endocrina.

- En los pacientes con pruebas de localización positivas y coincidentes (141 casos), se realizó un abordaje selectivo. En 113 pacientes mediante una incisión cervical transversa de Kocher reducida y en 28 pacientes mediante abordaje videoasistido. Se realizó en todos ellos la curva de PTH intraoperatoria para su estudio posterior, aunque en algunos casos no se tuvo en cuenta de forma intraoperatoria.

- En el resto de pacientes (112 casos), que carecían de localización preoperatoria inequívoca, el abordaje fue más amplio, mediante incisión tradicional de Kocher o cervicotomía exploradora. Se tuvo en cuenta la curva de PTH intraoperatoria en todos los casos.

Cuando la causa del HPT era un adenoma (simple o doble), se realizó paratiroidectomía, y en la enfermedad multiglandular se efectuó paratiroidectomía bilateral subtotal extirpando tres glándulas y media.

Las glándulas patológicas extirpadas fueron estudiadas en fresco de forma intraoperatoria en el Servicio de Anatomía Patológica, por un patólogo especializado en patología endocrinológica. Se diagnosticaron 231 adenomas solitarios, 8 adenomas dobles y 10 hiperplasias. No se localizó la glándula patológica en cuatro casos.

51 pacientes (20,15%) precisaron cirugía tiroidea concomitante. En 45 casos con indicación quirúrgica previa (34 bocios multinodulares, 2 adenomas foliculares, 6 carcinomas y 3 tiroiditis) y en 6 más por decisión intraoperatoria (un adenoma de paratiroides intratiroideo y el resto a criterio del cirujano para facilitar la identificación del adenoma). Se realizaron 23 tiroidectomías totales, 23 hemitiroidectomías y 5 enucleaciones.

4.1.2.4. Control postoperatorio

En el postoperatorio, se controló la calcemia a las 12 y 24 horas y los niveles de PTH a las 24 horas de la intervención.

Sin embargo, el éxito operatorio (la curación), viene definido por normocalcemia durante al menos 6 meses desde la paratiroidectomía, por lo que se controló también la calcemia y la PTH a los seis meses de la intervención para identificar al paciente como “curado” o “no curado”.

El estándar oro positivo se asignó a los pacientes curados, es decir, con normocalcemia permanente a los 6 meses de la cirugía. El resto de pacientes, no curados, constituyeron el estándar oro negativo.

4.2. METODOS

4.2.1. Procedimiento de recogida y procesamiento de datos. Conflicto de intereses. Comité Ético de Investigación Clínica.

Todos los datos del estudio fueron recogidos durante el ingreso de cada paciente en un formulario diseñado en el año 1996, y modificado específicamente para este estudio en el año 2005. Posteriormente fueron incluidos en una base de datos EXCEL (Microsoft® Excel® 2011) para su análisis estadístico.

Se trata de un estudio numérico y la base de datos es anónima, por lo que no se ha generado ningún conflicto con la confidencialidad de los pacientes.

El presente estudio se realizó con la aprobación del Comité de Ética e Investigación (CEIC), del Hospital Universitario Basurto-Organización Servicios Integrados Bilbao-Basurto. (ANEXO 1)

4.2.2. Variables registradas

4.2.2.1. Definición y descripción

Se recogieron las siguientes variables:

- **Variables demográficas**

- Edad: en años. Menores y mayores de 50 años
- Sexo: Hombre/Mujer.

- **Variables analíticas y de cinética glandular**

- **Analíticas preoperatorias:**

- Calcio sérico (en mg/dl).
- Fósforo (en mg/dl).
- Concentración plasmática de PTHi (en pg/ml) (PTH diagnóstica)

- **Analíticas intraoperatorias (utilizados para la MIO):**

- PTH basal preincisional o estándar
- PTH basal preexerética.
- PTH postescisional a los 10 minutos de la exéresis quirúrgica.
- PTH postescisional a los 25 minutos de la exéresis quirúrgica.
- Gradientes calculados de caída de la PTH, a los 10 y 25 minutos de la exéresis quirúrgica.
- Valores de los picos de PTH.

- **Analíticas postoperatorias**

- Calcio sérico a las 12 y 24 horas, al mes y a los seis meses.
- PTH a las 24 horas, al mes y a los 6 meses.

- **Variables morfológicas:**

- Peso (en miligramos)
- Volumen calculado (en mm³) de las glándulas extirpadas.

4.2.2.2. Obtención y utilización de estas variables

Las variables **demográficas**, edad y sexo, se separaron en dos grupos (mayores y menores de 50 años, varones y hembras) para evaluar si existen diferencias en los valores analíticos preoperatorios (calcemia, fosforemia, concentración plasmática de PTH), intraoperatorios (curva de PTH en la MIO), postoperatorios (calcemia y PTH), y en el peso y volumen glandular.

Los valores de las variables **bioquímicas preoperatorias** utilizadas para el estudio, se tomaron de la historia clínica del paciente y se incluyeron prospectivamente en la base de datos, confeccionada en formato EXCEL (Microsoft). En el caso de que estuvieran recogidos varios valores, se registraron los más recientes.

Las **variables analíticas intraoperatorias**: PTH basal preincisional ó estándar, la PTH basal preexerética y las PTH postescisionales, tomadas a los 10 y a los 25

minutos de la exéresis quirúrgica, se recogieron durante el transcurso de la intervención quirúrgica, o inmediatamente tras su finalización, a medida que se iban comunicando desde el Servicio de Bioquímica Clínica. Estas variables, y los valores calculados de los gradientes de caída de la PTH a los 10 y 25 minutos se utilizaron para realizar el estudio de la MIO.

Para la obtención de las variables analíticas intraoperatorias, utilizadas en la MIO, se tomaron peroperatoriamente dos muestras basales de sangre en la vena medianobasílica del antebrazo (vena periférica), de cuatro mililitros en total, recogidos en un tubo de EDTA, con el fin de determinar la concentración plasmática de PTH: Una, antes de iniciarse la anestesia y la incisión quirúrgica que denominamos basal “estándar” o “preincisional”, y otra en el momento de la identificación del adenoma durante el acto quirúrgico, que definimos como basal “preexerética”.

Tras la paratiroidectomía se tomaron otras dos nuevas muestras sanguíneas postescisionales, extraídas a los 10 y 25 minutos de extirpar la lesión (PTH postescisional de los 10 y 25 minutos), para comparar sus valores con los de las muestras basales y constatar si se produjeron descensos adecuados.

Las concentraciones plasmáticas de PTH se evaluaron y registraron en el Servicio de Bioquímica Clínica de nuestro hospital, mediante técnicas de ensayo secuencial inmunométrico quimioluminiscente, en fase sólida, en el Inmulite 2000 (Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, California), que utiliza anticuerpos monoclonales murinos anti-PTH44-84 y anticuerpos policlonales de cabra anti-PTH1-34 purificados por afinidad.

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

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

Con los valores de las muestras basales se calcularon los de los picos de PTH, restando del valor de la muestra basal preoperatoria el de la basal estándar.

Obtención de los valores morfológicos glandulares.

Los datos morfológicos de la glándula extirpada se registraron, inmediatamente después de su exéresis, en el Servicio de Anatomía Patológica al que se envió la pieza quirúrgica en fresco para su biopsia intraoperatoria. En este Servicio, y desprovista de grasa, se midieron en milímetros los **tres ejes anatómicos**: largo, ancho y alto de la glándula paratiroides extirpada, y se registraron junto con su **peso** en miligramos medido en una balanza de alta precisión calibrada regularmente (Mettler BB120, Mettler, Suiza).

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

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

(V3= Volumen calculado utilizando los tres ejes, d_1 = dimensión eje mayor, d_2 =dimensión eje menor, d_3 =altura, $\pi = 3.14159$).

4.2.3. Estudio de la Monitorización Intraoperatoria de la PTH.

4.2.3.1. Aspectos técnicos

- Muestras basales.

Para realizar el estudio de la Monitorización Intraoperatoria de la PTH, se tomaron preoperatoriamente, en la vena medianobasílica del antebrazo, dos muestras basales de sangre (cuatro mililitros de sangre total recogidos en un tubo de EDTA) con el fin de determinar la concentración plasmática de PTH.

En primer lugar una muestra basal preincisional o **estándar** obtenida inmediatamente antes de la entrada del paciente a quirófano, y antes por tanto del inicio de las maniobras anestésicas.

En segundo lugar una muestra basal **preexerética**, que se obtiene intraoperatoriamente en el momento en que se identifica el adenoma, antes de ligar su pedículo vascular.

Estas dos muestras basales plasmáticas se compararon entre sí, para ver si eran iguales o diferentes, constatando su diferencia, como exponemos a continuación.

- Picos y valles preexeréticos.

Dado que en la muestra preexerética se pueden producir, por la manipulación intraoperatoria accidental del adenoma, picos de elevación de la PTH¹¹⁴ y disminución de la misma (valles), que justifican la diferencia entre las dos muestras basales, y que estos cambios pueden artefactar el resultado de la prueba, también se estudiaron y se valoró su producción, relacionándolos con la morfología de la glándula extirpada. Según la magnitud de la elevación de estos picos, o valles de la PTH basal preexerética, con relación al nivel basal estándar los pacientes fueron divididos en cuatro grupos:

- Grupo 1º. De amplio aumento de la PTH (mayor o igual a 150 pg/ml con relación al valor de la muestra basal estándar).
- Grupo 2º. De moderado aumento de la PTH (entre 50 y 150 pg/ml).
- Grupo 3º. No hay aumento de la PTH (± 50 pg/ml).
- Grupo 4º. Descenso de la PTH (mayor de 50 pg/ml de la PTH con relación al valor de la muestra basal estándar).

- Muestras postexeréticas. Obtención de los resultados de la prueba.

Los efectos de la paratiroidectomía se analizaron con otras dos nuevas muestras sanguíneas postexeréticas, extraídas a los 10 y 25 minutos de la extirpación de la glándula patológica, para comparar sus valores con los de las muestras basales y ver si se producen en ellos un gradiente de caída adecuado, cuyo cálculo se obtiene según la fórmula expuesta en el apartado anterior.

4.2.3.2. Interpretación de los resultados de la MIOPTH

Los valores absolutos de PTH postexéresis y/o los gradientes de descenso de la PTH a los 10 y 25 minutos son la clave para predecir si el paciente ha sido tratado con

éxito, es decir, si se ha producido la curación. El éxito quirúrgico se puede vislumbrar si se produce normocalcemia a las 24 horas de la intervención. Sin embargo, la curación, por definición, no se puede asegurar hasta pasados seis meses de la intervención. Hasta ese momento no es posible confirmar que un paciente aparentemente curado lo está realmente, y por tanto los resultados y valores de la prueba no fueron evaluables hasta pasados estos seis primeros meses. Se exceptúan los 8 pacientes reevaluados o reoperados, cuya asignación al grupo de “no curados” no requirió esperar esos 6 meses pues resultaba evidente que no lo estaban en el primer acto quirúrgico.

Para el análisis de la variabilidad de la MIO se relacionaron los resultados obtenidos en las muestras de todos los pacientes, con la curación (normocalcemia a los 6 meses) o no curación, leyendo estos resultados de 8 formas diferentes con arreglo a los requerimientos de los 8 Criterios de interpretación más utilizados y que a continuación se exponen:

- **Criterio de Miami**^{25,26,29,33,34,36} : Acepta, como criterio de eficacia diagnóstica y terapéutica, el descenso mayor o igual al 50 % de la concentración plasmática de la PTH en la muestra postexéresis a los **10 minutos**, respecto al nivel basal más alto, ya sea la basal estándar o la preexerética.

Ya que disponemos de otra muestra más tardía (25 minutos) en todos los pacientes, se aplicó este mismo criterio a los 25 minutos para evaluar qué resultados ofrecería en el caso de demorar la extracción, presumiblemente mejores.

Para el análisis comparativo final se consideró Criterio de Miami “verdadero” al que se aplica a los 10 minutos.

- **Criterio de Viena**^{30,37-41} : Exige para predecir la curación un descenso superior o igual al 50 % sobre la basal estándar **10 minutos** después de la extirpación. En nuestra Unidad utilizamos el que hemos denominado “Criterio de Viena modificado”, que ofrece mejores resultados, aplicando el mismo requerimiento sobre la muestra de los 25 minutos. Se analizaron los resultados igualmente en ambos supuestos.

- **Criterio de Halle**³⁰ : Más restrictivo que los dos anteriores, no tiene en cuenta los gradientes de descenso sino la cifra absoluta de PTH postexéresis, que debe ser igual o menor a 35 pg/ml a los 15 minutos para predecir curación.

Dado que en nuestro estudio no disponemos de muestra a los 15 minutos, se aplicó este Criterio a los 10 y a los 25 minutos. A los 10 es demasiado precoz y la prueba ofrecerá previsiblemente un número elevado de falsos negativos, es decir, de pacientes que no cumplen el Criterio pero que realmente están curados. Sin embargo a los **25 minutos** los resultados son “a favor” de la prueba, por lo que fueron éstos los que se analizaron. Denominamos Criterio de Halle “verdadero” en este estudio al que se aplica por tanto a los 25 minutos.

- **Criterio de Weber**⁴⁵ : Exige un descenso igual o mayor al 50 % a los **10 minutos** sobre la muestra preexerética (Criterio de Weber “verdadero”). Igualmente se evaluó a los 25 minutos.

- **Criterio de Roma**^{42,43} : Admite, al igual que el de Miami, el descenso mayor o igual del 50% del valor basal más alto a los 10 minutos, y/o PTH en el rango normal a los 20 minutos, y/o PTH postescisional a los 20 minutos inferior en al menos 7,5 pg/ml a la cifra de los 10 minutos. De nuevo, y a favor de la prueba, consideramos el resultado a los 25 minutos en lugar de 20, y es a éste al que denominamos “verdadero”. Se analizaron los resultados también a los 10 minutos.

- **Criterio de Charleston**^{28,44} : Se compone de dos partes de las cuales, si no se cumple la primera, se admite que se cumpla la segunda. 1ª: Descenso superior al 50 % con caída de la PTH al rango normal o descenso superior al 65% a los 10 minutos. 2ª: Descenso superior al 50% y vuelta al rango normal a los **20 minutos**. Esta segunda parte la aplicamos de nuevo a los 25 minutos, ya que en este estudio carecemos de muestra a los 20. Denominamos Criterio de Charleston “verdadero” al que se aplica sobre la muestra de los 25 minutos.

- **Criterio de Lupoli**³⁵ : Exige un descenso de PTH superior al 70% sobre la basal a los **10 minutos**. Aplicando este criterio a los 25 minutos obtendríamos al igual que con

el Criterio de Halle menos falsos negativos. Sin embargo, el Criterio de Lupoli “verdadero” es el original, aplicado a los 10 minutos.

- **Criterio de Rotterdam**⁴⁶: Más complejo de aplicar que los previos. Considera tras grupos diferentes de pacientes según su PTH postescisional a los 5 ó 10 minutos. Si esta cifra es menor a 100, es criterio de curación que se haya producido un descenso superior al 50% sobre la basal a los **10 minutos**. Entre 100 y 200 de PTH, el descenso ha de ser superior al 70%, y los pacientes con cifras superiores a 200 deben haber llegado a esa cifra tras un descenso mayor del 80%. Igualmente analizamos los resultados aplicando este criterio a la muestra de 25 minutos además de la de los 10. Para este estudio se consideró Criterio “verdadero” el original, a los 10 minutos.

A continuación se muestra una tabla esquemática (tabla 2) que resume los 8 Criterios que se analizaron:

CRITERIO	INTERPRETACIÓN
Miami	≥ 50% a los 10' sobre la basal más alta
Viena	≥ 50% a los 10' sobre la basal estándar
Halle	≤35 pg/ml a los 15'
Weber	≥50% a los 10' sobre la basal preexerética
Roma	≥ 50% a los 10' sobre la basal más alta y/o PTH normal a los 20' y/o PTH < en 7,5 a la de 10'a los 20'
Charleston	1. >50% a los 10' sobre la basal más alta y retorno a rango normal o > 65% a los 10' o 2. >50% a los 20' sobre la basal más alta y retorno al rango normal.
Lupoli	>70% a los 10' sobre la basal estándar.
Rotterdam	PTH post <100 : > 50% a los 10' sobre la basal estándar PTH post 100-200: > 70% “ “ “ PTH post >200. > 80% “ “ “

Tabla2: Criterios de interpretación de la MIOPTH

4.2.3.3 Valores de la prueba

Para evaluar la validez de la MIOPTH (sensibilidad y especificidad) y su seguridad (valores predictivos positivos y negativos) aplicamos cada uno de los 8 Criterios a los resultados obtenidos en cada uno de los pacientes, obteniendo así para cada paciente una de estas cuatro categorías: (tabla 3)

Verdadero positivo (VP). Se definió como la predicción correcta de la curación (normocalcemia permanente). El paciente cumple el criterio y efectivamente está curado.

Verdadero negativo (VN). Fue la predicción correcta de la no curación (hipercalcemia persistente) por escisión incompleta o fallo en la operación. El paciente no cumple el criterio, y, efectivamente, no está curado.

Falso positivo (FP). Se produce predicción de curación cuando ésta no ha ocurrido, lo que se traduce por hipercalcemia persistente. El paciente cumple el criterio, parece curado, pero no lo está.

Falso negativo (FN). Consiste en la predicción incorrecta de la extirpación incompleta (normocalcemia postoperatoria). El paciente no cumple el criterio, parece no curado, pero realmente lo está.

	Curación (estándar oro positivo)	No curación (estándar oro negativo)
Cumple criterio	Verdadero positivo	Falso positivo
No cumple criterio	Falso negativo	Verdadero negativo

Tabla 3: Categorías de los pacientes según sus resultados en la MIO

El éxito operatorio, logrado por alcanzar la normocalcemia durante, al menos, seis meses después de la operación, se manifiesta por los verdaderos positivos y falsos negativos mientras que el fallo operatorio viene dado por la suma de los falsos positivos y verdaderos negativos obtenidos.

Un mismo paciente puede obtener diferente categoría según el Criterio de interpretación que se aplique, y esta diferencia es la que fue objeto de análisis.

Una vez obtenidos los resultados, se calcularon los valores de la prueba, es decir, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo mediante las siguientes ecuaciones:

$$\text{Sensibilidad} = VP / (VP + FN).$$

$$\text{Especificidad} = VN / (VN + FP).$$

$$\text{Valor Predictivo Positivo} = VP / (VP + FP)$$

$$\text{Valor Predictivo Negativo} = VN / (FN + VN)$$

$$\text{Precisión (exactitud)} = (VP + VN) / (VP + VN + FP + FN).$$

Para comparar los valores de la prueba se elaboraron las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para cada Criterio tanto a los 10 como a los 25 minutos y se estimó el área bajo la curva junto con el intervalo de confianza del 95%.

Se compararon todos los Criterios a los 10 minutos y a los 25 y se evaluaron las diferencias entre los Criterios “verdaderos” incluyendo entre ellos también el de Viena modificado, propuesto en este trabajo como el más adecuado.

4.2.4. Estudio de la morfocinética glandular.

4.2.4.1. Correlación de edad y el sexo con la morfocinética glandular.

Con el fin de evaluar si la edad y el sexo pueden influir en los aspectos morfocinéticos glandulares, se separaron los pacientes en dos grupos:

- Edad: Menores y mayores de 50 años.
- Sexo: Varones y hembras.

4.2.4.2. Correlación de los parámetros morfológicos con la cinética de la degradación de la PTH.

Para los cálculos de peso y volumen no se tuvieron en cuenta las 8 duplicidades (pacientes reevaluados), 4 casos en los que no se extirpó adenoma y 2 adenomas ectópicos intratiroides que no fueron medidos. En total supusieron 14 casos por lo que los cálculos se realizaron sobre 247 especímenes. En el caso de enfermedad multiglandular se tomó como referencia el peso y volumen de la glándula mayor. Los datos morfológicos de las glándulas extirpadas (peso y volumen), se fraccionaron y correlacionaron con los valores de las distintas muestras de la PTH plasmática, obtenidas pre e intraoperatoriamente, y con los datos de la cinética de su caída tras la exéresis.

4.2.4.2.1. Fraccionamiento de la serie en función del peso y volumen de la glándula extirpada

En función del **peso glandular**, los pacientes se separaron en tres grupos.

- ✓ Grupo 1º, los pacientes con glándulas cuyo peso era menor a 1 gramo. (nº: 155).
- ✓ Grupo 2º, los pacientes con glándulas que pesaban entre 1 y 2 gramos. (nº: 54).
- ✓ Grupo 3º, los pacientes cuyas glándulas sobrepasaban los 2 gramos. (nº: 38).

En función del **volumen** de la glándula extirpada, los pacientes se separaron también en tres grupos.

- ✓ Grupo 1º, los que tuvieron glándulas menores de 700 mm^3 . (nº: 157).
- ✓ Grupo 2º, los que medían de 700 a 1600 mm^3 (nº: 48).
- ✓ Grupo 3º los que medían más de 1.600 mm^3 (nº: 32).

Para el estudio en la enfermedad multiglandular, tomamos como referencia el peso y el volumen de la glándula mayor.

4.2.4.2.2. Correlación de las variables morfológicas con las funcionales

Una vez constituidos los subgrupos de peso y volumen glandular, se registraron y compararon en cada uno de ellos los valores de las variables que se utilizan en la MIO:

- La PTH basal estándar.
- La PTH basal preexerética.
- La PTH postexerética a los 10 minutos.
- Gradiente de caída $\geq 50\%$ a los 10 minutos sobre basal estándar.
- Gradiente de caída $\geq 50\%$ a los 10 minutos sobre basal preexerética.
- PTH postexerética a los 25 minutos.
- Gradiente de caída $\geq 50\%$ a los 25 minutos sobre basal estándar.
- Gradiente de caída $\geq 50\%$ a los 25 minutos sobre basal preexerética.
- El valor de los picos de excreción.

4.2.4.3. Correlación de la aparición de picos y valles preexeréticos con la morfocinética glandular

En cada uno de los cuatro grupos formados en el apartado 4.2.3.1 se calcularon y compararon los valores de cada una de las variables utilizadas en la MIO y enumeradas en apartado anterior.

4.2.4.4. Relación de los aciertos y errores de la prueba con la morfocinética glandular.

Se estudiaron por separado los pacientes curados y los no curados.

Para los pacientes no curados (VN y FP) se compararon los valores de las variables utilizadas en la MIO para identificar diferencias en la morfocinética que justifiquen el error o el acierto de la prueba. Esta comparativa se realizó con todos los criterios a los 10 y a los 25 minutos.

Los pacientes curados (VP y FN) también fueron objeto de esta comparación.

4.2.5. Análisis estadístico

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

Para la comparación de las variables cuantitativas según variables cualitativas dicotómicas como sexo o grupos de edad (<50 vs. ≥50 años) se utilizaron la prueba t-test de comparación de medias o el test no paramétrico de Wilcoxon en caso de no cumplirse el requisito de normalidad. Para la comparación de las variables cuantitativas según variables cualitativas politómicas como el peso categorizado (peso<1 vs. 1≤peso<2 vs. peso≥2), el volumen categorizado (volumen<700 vs. 700≤volumen<1600 vs. volumen≥1600) o los picos (picos<-50 vs. -50≤picos≤50 vs. 50<picos<150 vs. picos≥150) se utilizó el Análisis de la Varianza o el test no paramétrico de Kruskal-Wallis en caso de no cumplirse el requisito de normalidad.

Por otro lado, se analizaron las diferencias entre PTH basal y la PTH preexerética mediante la prueba t-test pareada para ver si las diferencias entre las dos mediciones eran estadísticamente significativas.

En relación a los diferentes criterios de interpretación de la MIO, se calcularon los verdaderos y falsos positivos y negativos. Además, se estimó la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivos y negativos, así como el porcentaje de exactitud. Se elaboraron las curvas ROC para cada Criterio tanto a los 10 como a los 25 minutos, y se estimó el área bajo la curva ROC junto con el intervalo de confianza del 95%.

Para todos los análisis se consideró un resultado estadísticamente significativo para $p < 0,05$. Los análisis se realizaron mediante el programa SAS for Windows statistical software, version 9.2 (SAS Institute, Inc., Carey, NC) y IBM SPSS Statistics for Windows, version 23 (IBM Corp., Armonk, NY).



RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Descriptiva general de la muestra.

5.2. Monitorización intraoperatoria de la PTH.

5.3. Morfocinética glandular.

5.1. Descriptiva general de la muestra

5.1.1. Variables demográficas.

La muestra la constituyen los 253 pacientes de la cohorte.

Edad

La edad de los pacientes tuvo un valor medio de 63,45 años (D.E. 13,46), con un rango comprendido entre 21 y 85 años.

Sexo

Hubo un claro predominio de mujeres (203 pacientes), lo que supone un 80,24 %. Los varones, 50 pacientes, constituyeron un 19,76 %.

5.1.2. Variables analíticas

Respecto a las **variables preoperatorias** las medias de los valores obtenidos fueron:

- Calcemia: 11,42 mg/dl (DE. 0,97)
- Fosforemia: 2,69 mg/dl (DE. 0,56)
- PTH: 197,18 pg/ml (DE. 163,44).

Las calcemias oscilaron entre 8,92 y 15,30 mg/dl y las fosforemias entre 1,33 y 5,71 mg/dl .

El rango de las PTH fue de 51 a 1.688 pg/ml.

Las **variables intraoperatorias (MIO)** recogidas de la serie de 261

determinaciones realizadas fueron las siguientes:

- PTH basal preincisional o estándar: 194,10 pg/ml (DE. 170,81)
- PTH basal preexerética: 302,95 pg/ml (DE. 603,61)
- PTH postexcisional, a los 10 minutos de la exéresis quirúrgica: 64,44 pg/ml (DE. 94,06)
- PTH postexcisional, a los 25 minutos de la exéresis quirúrgica: 40,69 pg/ml (DE. 50,88)
- Gradientes calculados de caída de la PTH, sobre la PTH basal preincisional
 - a los 10 minutos de la exéresis quirúrgica 63,74% (DE. 45,50)
 - a los 25 minutos de la exéresis quirúrgica 76,17% (DE. 24,72)
- Gradientes calculados de caída de la PTH, sobre la PTH basal preexerética
 - a los 10 de la exéresis quirúrgica 68,76% (DE. 21,35)
 - a los 25 minutos de la exéresis quirúrgica 77,10% (DE. 22,97)
- Valores de los picos de PTH: 108,85 pg/ml (DE. 556,37). Oscilaron entre -425 y +5.122 pg/ml

En cuanto a las **variables postoperatorias** se obtuvieron los siguientes resultados en la serie de 253 pacientes:

- Calcemia a las 24 horas: Osciló entre 5,12 y 11,81 mg/dl. La media fue de 8,68 mg/dl (D.E. 0,88)
- PTH a las 24 horas: Osciló entre 2 y 172 pg/ml. La media fue de 31,99 pg/ml (D.E. 26,29)
- Calcemia a los 6 meses: Se obtuvieron valores entre 6,9 y 11,9 mg/dl. La media fue de 9,5 mg/dl (D.E. 0,56). Ocho

pacientes tuvieron valores superiores a 10,5 por lo que se consideraron no curados.

- PTH a los 6 meses: Con un rango entre 3 y 346 pg/ml, la media fue de 60,05 pg/ml (D.E. 42,43).

5.1.3. Variables morfológicas

En 6 pacientes no se dispuso de peso y volumen glandular, bien por fracaso en la localización de glándulas patológicas o por no constar en el informe de anatomía patológica. El estudio se realizó por tanto restando estos 6 casos del total de la serie de 253. Se analizaron 247 especímenes obtenidos siendo los resultados redondeados los siguientes:

- Peso medio glandular: 1.150 mg (D.E. 1.317), con un rango entre 70 y 8.400 mg.
- Volumen medio glandular: 946 mm³ (D.E. 1.357), con especímenes entre 9,5 y 12.723 mm³.

5.2. Monitorización Intraoperatoria de la PTH (MIO)

5.2.1. Muestras basales. Picos y valles preexeréticos.

Para estudiar los resultados referentes a la Monitorización (MIO) se utilizó la serie completa de 261 pruebas realizadas. Corresponden a las de los 253 pacientes, a las que hubo que sumar las 8 de los que hubo que repetir la prueba (reevaluados o reoperados).

Los resultados de las medias de las muestras basales, con las que está efectuado el estudio y sobre las que se hizo la comparación con las muestras postexeréticas, son los ya expuestos en el apartado anterior:

- PTH basal Estándar: 194,10 pg/ml (DE 170,81)

- PTH basal Preexerética: 302,95 pg/ml (DE 603,61).

Cuando se comparan ambas muestras se observa, además de la elevación de los valores de la muestra preexerética con relación a los de la basal estándar, que hay diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0018$) entre las concentraciones de las muestras preexeréticas con relación a las de la basal estándar. Igualando las muestras basales estándar a 100, y comparando con ellas los valores de las muestras preexeréticas para hacer la comparación gráfica entre ambas, se observa la gran dispersión de las muestras preexeréticas respecto de las estándar. (Figura 8).

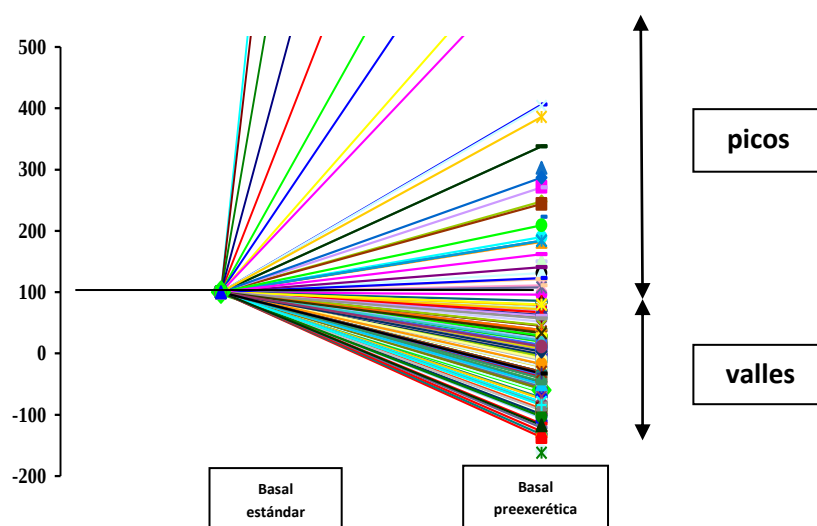


Figura 8: Comparación de las cifras basales de PTH.

La distribución de pacientes en los 4 grupos descritos en el apartado 4.2.3.1 y los valores medios de los picos de PTH se resumen de forma esquemática en la tabla 4, y fueron los siguientes:

- **Grupo 1º.** Amplio aumento de la PTH (mayor o igual a 150 pg/ml) desde el basal preincisional: N° = 43 (16,48%). Valor medio: 767 pg/ml (DE 1.162).
- **Grupo 2º.** Moderado aumento de PTH (mayor de 50 y menor de 150 pg/ml) desde el basal preincisional; N° = 36 (13,79%). Valor medio: 86 pg/ml (DE 24).

- **Grupo 3º.** No hay aumento significativo (± 50 pg/ml) desde el basal preincisional: N° = 113 (43,30%). Valor medio: 1 pg/ml (DE 26).
- **Grupo 4º.** Descenso mayor de 50 pg/ml de la PTH desde el basal preincisional: N° = 69 (26,44%). Valor medio: - 112 pg/ml (D.E. 68)

Nº 261	Pruebas Nº (%)	Alteración de la PTH Media $\pm$ DE
Grupo 1: amplio aumento	43 (16,74%)	+ 767 $\pm$ 1.162 pg/ml
Grupo 2: moderado aumento	36 (13,79%)	+ 86 $\pm$ 24 pg/ml
Grupo 3: no hubo aumento	113 (43,30%)	1 $\pm$ 26 pg/ml
Grupo 4: disminución (valle)	69 (26,44%)	- 112 $\pm$ 68 pg/ml

Tabla 4: Picos y valles preexeréticos

Los picos de amplio aumento (16,74%) y moderado aumento (13,79%) de la concentración plasmática de PTH en la muestra basal preexerética, alcanzan el 30,53% del total. Los valles representan casi otro 30 %. Son por tanto casi un 60% los pacientes que presentan modificaciones de la PTH basal con la manipulación quirúrgica.

5.2.2. Muestras postexeréticas. Resultados de la prueba

Los valores absolutos de PTH de las muestras postexeréticas y/o los gradientes de descenso de la PTH fueron analizados e interpretados con arreglo a los requerimientos de cada uno de los 8 diferentes Criterios estudiados:

5.2.2.1. Criterio de Miami

Exige un descenso mayor o igual al 50% en la concentración plasmática de la PTH en la muestra postexéresis a los 10 minutos. respecto a la mayor de las basales (ya sea la estándar o la preexerética).

A los 10 minutos produjo 237 (90,8%) verdaderos positivos, detectó 10 (3,83%) verdaderos negativos y solo ofreció 8 falsos negativos (3,07%), pero **produjo 6 falsos positivos** (2,30%).

Aunque este Criterio no contempla, para su validación, los resultados de la muestra de los 25 minutos, se registraron y fueron los siguientes: La cifra de falsos positivos ascendió a 9 (3,45%), a expensas de los verdaderos negativos que bajaron de 10 a 7, siendo 240 (91,95%) los verdaderos positivos y 5 los falsos negativos (1,92%). En la tabla 5 se exponen estos resultados y, en negrita, el Criterio de Miami “verdadero” a los 10 minutos.

N 261	Criterio de Miami	
	10 min.	25 min.
Verdaderos positivos	237 (90,80%)	240 (91,95%)
Verdaderos negativos	10 (3,83%)	7 (2,68%)
Falsos positivos	6 (2,30%)	9 (3,45%)
Falsos negativos	8 (3,07%)	5 (1,92%)

Tabla 5: Resultados de la prueba según el Criterio de Miami

En la figura 9 se presentan los gradientes de descenso de la PTH intraoperatoria en cada categoría.

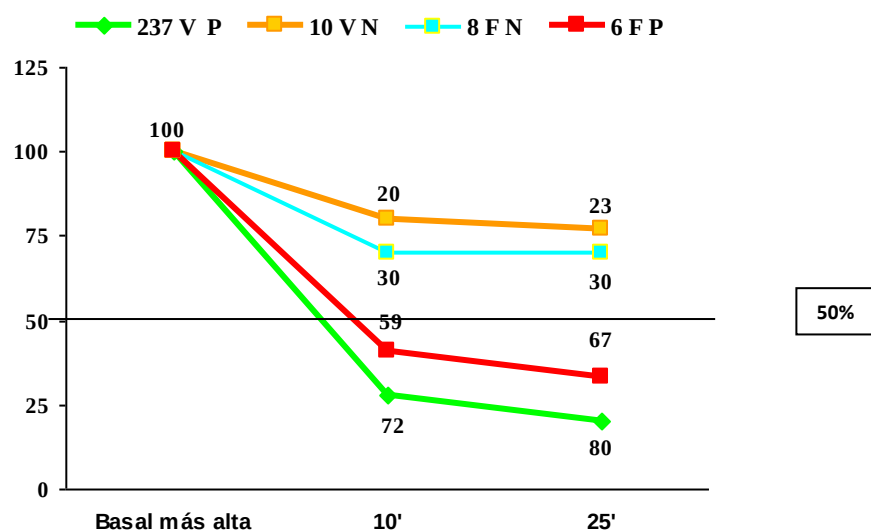


Figura 9: Gradientes de caída de la PTH y resultados de la prueba utilizando el Criterio de Miami.

5.2.2.2. Criterio de Viena y Criterio de Viena modificado

El Criterio de Viena exige para predecir la curación un gradiente de caída de la PTH mayor o igual al 50% desde el nivel basal estándar, 10 minutos después de la escisión del tejido paratiroideo patológico.

Para este estudio hemos utilizado el que hemos denominado “Criterio de Viena modificado” ampliando el tiempo de espera hasta los 25 minutos.

A los **10 minutos**, después de la escisión del tejido paratiroideo patológico, el Criterio de Viena detectó 16 casos verdaderos negativos (6,13%), y produjo 30 falsos negativos (11,49%). Detectó bien 215 curados (82,38%) (verdaderos positivos), y no produjo falsos positivos.

A los **25 minutos** (Criterio de Viena modificado) 17 de los falsos negativos se transformaron en verdaderos positivos, que pasaron de 215 a 232 (88,89%). Los falsos negativos quedaron así reducidos a 13 (4,98%). Los 16 verdaderos negativos fueron igualmente detectados y tampoco se produjeron falsos positivos.

En la tabla 6 se exponen estos resultados, y en negrita, el Criterio de Viena modificado, objeto de este estudio.

N 261	Criterio de Viena	Criterio de Viena Modificado
	10 min.	25 min.
Verdaderos positivos	215 (82,38%)	232 (88,89%)
Verdaderos negativos	16 (6,13%)	16 (6,13%)
Falsos positivos	0	0
Falsos negativos	30 (11,49%)	13 (4,98%)

Tabla 6: Resultados de la prueba según el Criterio de Viena y Viena modificado

En la figura 10 se presentan los gradientes de descenso de la PTH intraoperatoria para cada categoría.

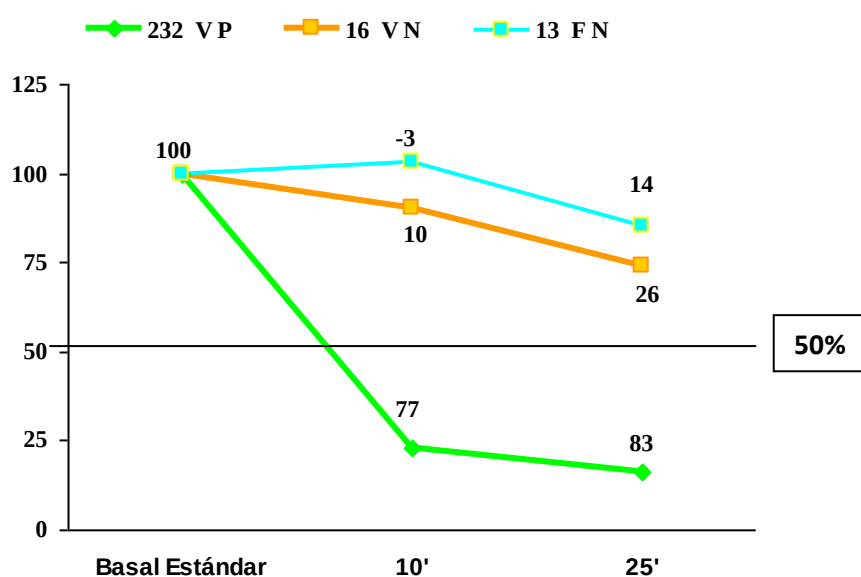


Figura 10: Gradientes de caída de la PTH y resultados de la prueba utilizando el Criterio de Viena modificado

5.2.2.3. Criterio de Halle

Este Criterio exige, para aceptar la curación, la caída del nivel de PTH a valores iguales o menores de 35 pg / ml, 15 minutos después de la escisión.

En nuestro estudio no tomamos ninguna muestra postescisional a los 15 minutos pero disponemos de la de los 25 minutos (que va a favor de la prueba porque concede más tiempo para la degradación de la PTH, y le conferirá por tanto mejores resultados que los esperados a los 15). Detectó los 16 verdaderos negativos (6,13%) pero produjo 72 falsos negativos (27,59%). El resto, 173 (66,28%) fueron verdaderos positivos. No hubo ningún falso positivo.

Aunque la muestra de 10 minutos es algo precoz para este Criterio, y por ello no valorable en su aplicación, también se registraron sus resultados. No se observaron cambios con los verdaderos negativos, pues detectó bien los 16 (6,13%), pero casi la mitad (127) fueron falsos negativos (48,66%) siendo el resto (118) los verdaderos positivos (45,21%).

En la tabla 7 se presentan estos resultados, resaltando en negrita los del Criterio de Halle que consideramos “verdadero” a los 25 minutos. En la figura 11 se presentan los descensos de PTH intraoperatoria.

N 261	Criterio de Halle	
	10 min.	25 min.
Verdaderos positivos	118 (45,21%)	173 (66,28%)
Verdaderos negativos	16 (6,13%)	16 (6,13%)
Falsos positivos	0	0
Falsos negativos	127 (48,66%)	72 (27,59%)

Tabla 7: Resultados de la prueba según el Criterio de Halle

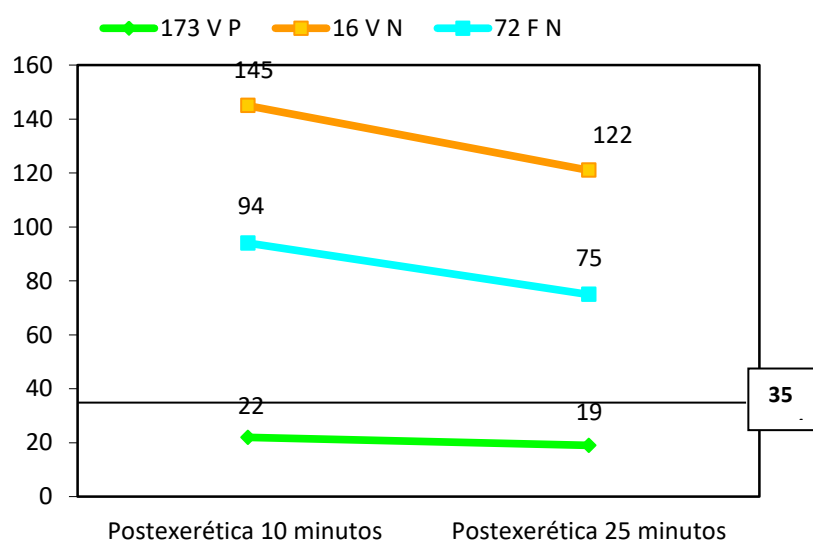


Figura 11: Descenso de la PTH en cada categoría según el Criterio de Halle

5.2.2.4. Criterio de Weber

El “verdadero” Criterio de Weber exige un descenso mayor o igual al 50% sobre la muestra basal **preexerética** a los 10 minutos. Produjo 6 falsos positivos (2,30%) y 30 falsos negativos (11,49%), a los 10 minutos, y detectó 10 verdaderos negativos (3,83%). 215 (82,38%) fueron verdaderos positivos.

A los 25 minutos la cifra de falsos positivos ascendió a 9 (3,45%), a expensas de los verdaderos negativos que bajaron de 10 a 7 (2,68%) y la de falsos negativos descendió a 15 (5,75%), siendo 230 (88,12%) los verdaderos positivos.

En la tabla 8 se exponen estos resultados resaltando en negrita los de los 10

minutos que corresponden al Criterio original, y en la figura 12 se presentan los gradientes de descenso en cada categoría.

N 261	Criterio de Weber	
	10 min.	25 min.
Verdaderos positivos	215 (82,38%)	230 (88,12%)
Verdaderos negativos	10 (3,83%)	7 (2,68%)
Falsos positivos	6 (2,30%)	9 (3,45%)
Falsos negativos	30 (11,49%)	15 (5,74%)

Tabla 8: Resultados de la prueba según el Criterio de Weber

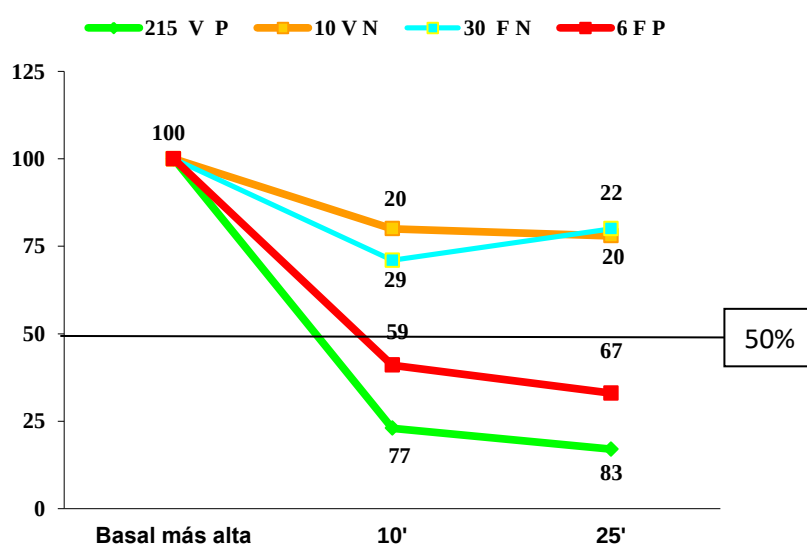


Figura 11: Gradientes de descenso de la PTH en cada categoría según el Criterio de Weber

5.2.2.5. Criterio de Roma

Este Criterio asume los postulados del de Miami ($\geq 50\%$ de caída sobre el valor basal mayor) y los implementa con la vuelta al rango de normalidad de la PTH o con un descenso de PTH $>7,5$ pg/ml, a los 20 minutos de la exéresis, con relación a los valores obtenidos en la muestra de los 10 minutos. En nuestro estudio no tomamos muestra a los 20 minutos, por eso aplicamos este Criterio a la

muestra de los 25 minutos y consideramos este tiempo como el “verdadero” Criterio de Roma.

Produjo 245 (93,87%) verdaderos positivos y ningún falso negativo a los 25 minutos, pero incrementó la tasa de falsos positivos hasta 10 (3,83%), a expensas de los verdaderos negativos cuyo número quedó reducido a 6 (2,30%).

Aunque este Criterio no contempla en sus resultados la muestra de los 10 minutos, salvo para aplicar el descenso de 7,5 pg/ml en la muestra de los 20 minutos con relación a la de los 10 y considerar el resultado como VP, se realizó el cálculo igualmente con dicha muestra. A los 10 minutos produjo 239 (91,57%) verdaderos positivos, 9 verdaderos negativos (3,45%), 6 Falsos negativos (2,30%) y 7 falsos positivos (2,68%).

En la tabla 9 se presentan los resultados de la prueba aplicando el Criterio de Roma a los 10 y 25 minutos, en negrita a los 25 minutos (Criterio de Roma “verdadero”). En la figura 13 se presentan los gradientes de descenso de PTH intraoperatoria para cada categoría.

N 261	Criterio de Roma	
	10 min	(20) 25 min
Verdaderos positivos	239 (91,57%)	245 (93,87%)
Verdaderos negativos	9 (3,45%)	6 (2,30%)
Falsos positivos	7 (2,68%)	10 (3,83%)
Falsos negativos	6 (2,30%)	0

Tabla 9: Resultados de la prueba según el Criterio de Roma

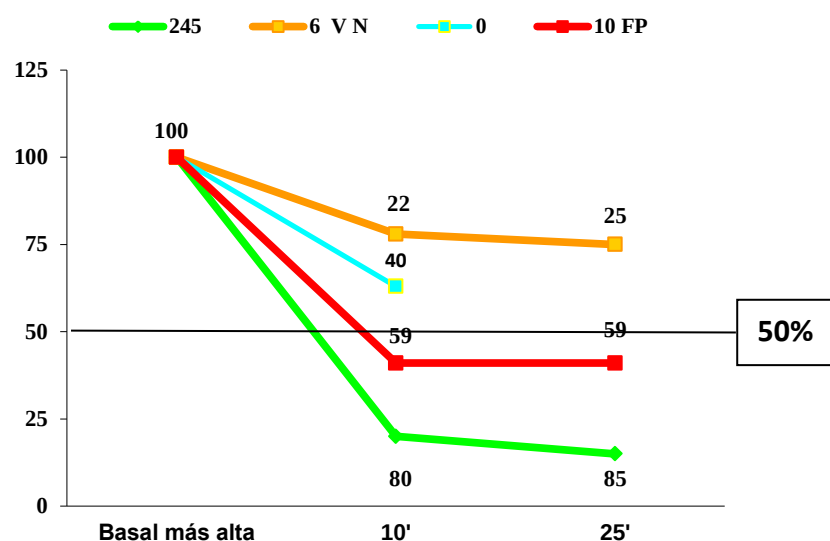


Figura 13: Gradientes de caída de la PTH y resultados de la prueba utilizando el Criterio de Roma

5.2.2.6. Criterio de Charleston

Este Criterio establece dos partes: 1ª. $\geq 50\%$ de caída sobre el valor basal mayor, con la vuelta de la PTH al rango de normalidad, o con una caída de PTH $>65\%$, a los 10 minutos y 2ª: caída de PTH $\geq 50\%$ sobre el valor basal mayor y vuelta al rango normal a los 20 minutos.

A los **10 min** de la escisión del tejido paratiroideo patológico, detectó 13 casos verdaderos negativos (4,98 %), y produjo 13 falsos negativos (4,98%). Detectó bien 232 curados o verdaderos positivos (88,89%) pero produjo 3 falsos positivos (1,15%).

A los **25 minutos** ascendió a 235 (90,04%) la cifra de verdaderos positivos, se redujeron a 10 los 13 falsos negativos (3,83%) pero subió la de falsos positivos de 3 a 5 (1,92%) a expensas de verdaderos negativos que quedaron reducidos a 11 (4,21%).

En la tabla 10 se exponen los resultados de la prueba, resaltando en **negrita** los de los 25 minutos, al que consideramos “verdadero”. En la figura 14 se presentan los gradientes de descenso de la PTH intraoperatoria para cada categoría.

N 261	Criterio de Charleston	
	10 min.	(20) 25 min.
Verdaderos positivos	232 (88,88%)	235 (90,04%)
Verdaderos negativos	13 (4,98%)	11 (4,21%)
Falsos positivos	3 (1,14%)	5 (1,91%)
Falsos negativos	13 (4,98%)	10 (3,83%)

Tabla 10: Resultados de la prueba según el Criterio de Charleston.

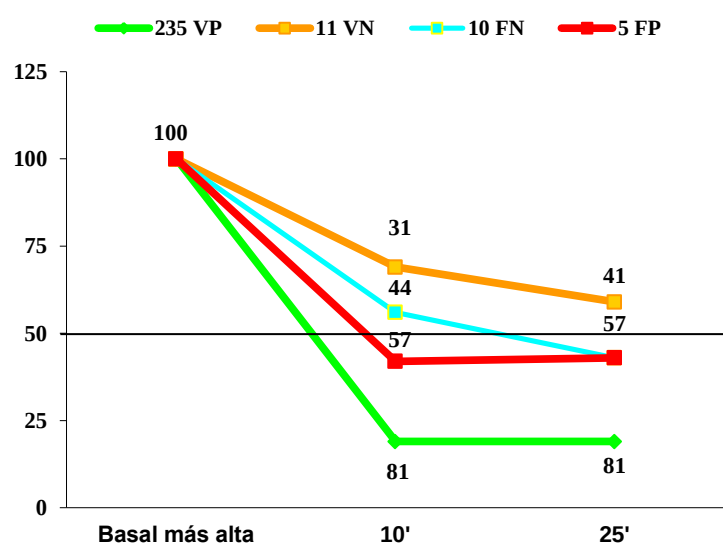


Figura 14: Gradientes de descenso de la PTH para cada categoría según el Criterio de Charleston.

5.2.2.7. Criterio de Lupoli

El Criterio de Lupoli, más restrictivo, exige un gradiente de caída mayor al 70% sobre el valor basal a los 10 minutos.

Detectó en esta primera muestra todos los verdaderos negativos, 16 casos (6,13%), pero produjo 83 falsos negativos (31,80%). Detectó bien 162 verdaderos positivos (62,07%) y no produjo falsos positivos.

A los 25 minutos la cifra de verdaderos positivos ascendió a 206 (78,93%), no se produjeron falsos positivos y la cifra de falsos negativos descendió a 39 (14,94%).

En la tabla 11 se presentan los resultados de ambas muestras, en negrita los valores del verdadero Criterio de Lupoli, a los 10 minutos. La figura 15 muestra los

gradientes de descenso para cada categoría.

N 261	Criterio de Lupoli	
	10 min.	25 min.
Verdaderos positivos	162 (62,07%)	206 (78,93%)
Verdaderos negativos	16 (6,13%)	16 (6,13%)
Falsos positivos	0	0
Falsos negativos	83 (31,80%)	39 (14,94%)

Tabla 11: Resultados de la prueba según el Criterio de Lupoli.

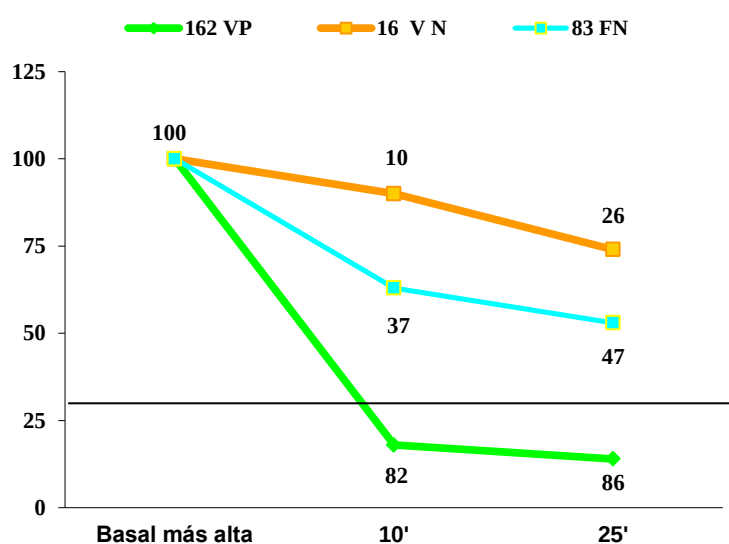


Figura 15: Gradientes de caída de la PTH para cada categoría utilizando el Criterio de Lupoli.

5.2.2.8. Criterio de Rotterdam

Este Criterio considera la PTH postescisional a los 5 ó 10 minutos como el punto de partida para establecer tres grupos.

- Si es menor a 100 pg/ml: es criterio de curación que se haya producido un descenso mayor del 50% sobre la basal. Este grupo es el más numeroso y engloba a 221 pacientes.

- Si se encuentra entre 100 y 200 pg/ml: este descenso debe ser superior al 70%. Este grupo está formado por 28 pacientes.

- Si es superior a 200 pg/ml: Se exige un descenso mayor del 80%. Sólo 12 pacientes pertenecen a este grupo.

A los 10 min de la escisión del tejido paratiroideo patológico (Criterio de Rotterdam “verdadero”) detectó todos los casos verdaderos negativos, 16, (6,13%) pero produjo 41 falsos negativos (15,7%). Detectó bien 204 de los curados (verdaderos positivos) (78,16%) y no produjo ningún falso positivo.

A los 25 minutos ascendió a 230 (88,12%) la cifra de verdaderos positivos, a expensas de los falsos negativos, que descendieron a 15 (5,75%). Tampoco produjo falsos positivos.

Se presentan estos resultados distribuidos por grupos en la tabla 12, resaltando en negrita los de los 10 minutos. Los resultados finales para toda la serie se presentan en la tabla 13. La figura 16 muestra los gradientes de descenso para cada categoría.

	10 minutos				25 minutos			
	VP	VN	FP	FN	VP	VN	FP	FN
PTH <100 pg/ml Grad >50% (n 221)	201	5	0	15	209	5	0	7
PTH 100-200 pg/ml Grad >70% (n 28)	3	7	0	18	18	7	0	3
PTH >200 pg/ml Grad >80%(n 12)	0	4	0	8	3	4	0	5
	204	16	0	41	230	16	0	15

Tabla 12: Resultados de la prueba según el Criterio de Rotterdam, distribuidos por grupos.

N 261	Criterio de Rotterdam	
	10 min.	25 min.
Verdaderos positivos	204 (78,16%)	230 (88,12%)
Verdaderos negativos	16 (6,13%)	16 (6,13%)
Falsos positivos	0	0
Falsos negativos	41 (15,71%)	15 (5,75%)

Tabla 13: Resultados de la prueba según el Criterio de Rotterdam.

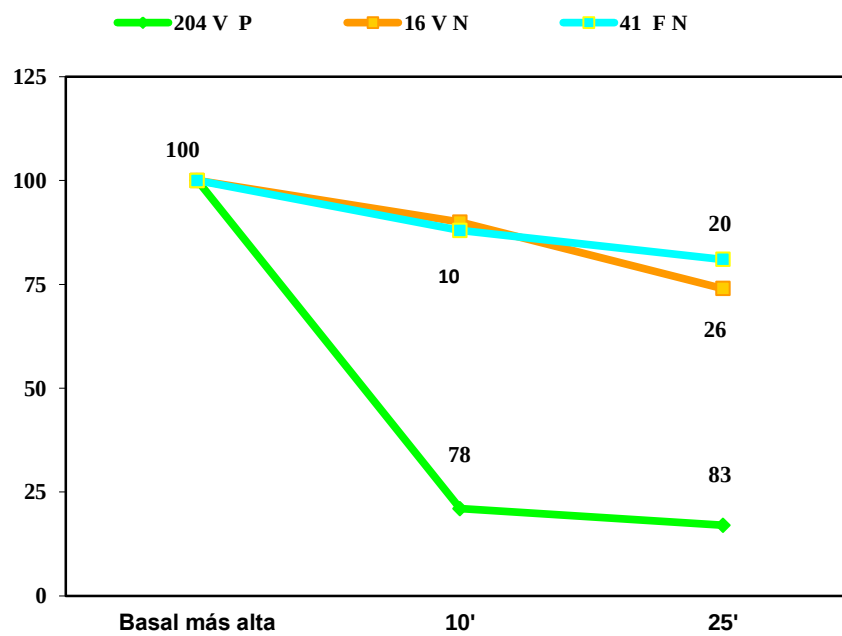


Figura 16: Gradientes de caída de la PTH para cada categoría utilizando el Criterio de Rotterdam.

5.2.2.9. Resumen de los resultados según los Criterios utilizados.

N 261	Criterio de MIAMI		Criterio de VIENA	
	10 min.	25 min.	10 min.	25 min.
Verdaderos positivos	237 (90,80%)	240 (91,95%)	215 (82,38%)	232 (88,89%)
Verdaderos negativos	10 (3,83%)	7 (2,68%)	16 (6,13%)	16 (6,13%)
Falsos positivos	6 (2,30%)	9 (3,45%)	0	0
Falsos negativos	8 (3,07%)	5 (1,92%)	30 (11,49%)	13 (4,98%)

N 261	Criterio de HALLE		Criterio de WEBER	
	10 min.	25 min.	10 min.	25 min.
Verdaderos positivos	118 (45,21%)	173 (66,28%)	215 (82,38%)	230 (88,12%)
Verdaderos negativos	16 (6,13%)	16 (6,13%)	10 (3,83%)	7 (2,68%)
Falsos positivos	0	0	6 (2,30%)	9 (3,45%)
Falsos negativos	127 (48,66%)	72 (27,59%)	30 (11,49%)	15 (5,74%)

N 261	Criterio de ROMA		Criterio de CHARLESTON	
	10 min.	25 min.	10 min.	25 min.
Verdaderos positivos	239 (91,57%)	245 (93,87%)	232 (88,89%)	235 (90,04%)
Verdaderos negativos	9 (3,45%)	6 (2,30%)	13 (4,98%)	11 (4,21%)
Falsos positivos	7 (2,68%)	10 (3,83%)	3 (1,15%)	5 (1,92%)
Falsos negativos	6 (2,30%)	0	13 (4,98%)	10 (3,83%)

N 261	Criterio de LUPOLI		Criterio de ROTTERDAM	
	10 min.	25 min.	10 min.	25 min.
Verdaderos positivos	162 (62,07%)	206 (78,93%)	204 (78,16%)	230 (88,12%)
Verdaderos negativos	16 (6,13%)	16 (6,13%)	16 (6,13%)	16 (6,13%)
Falsos positivos	0	0	0	0
Falsos negativos	83 (31,80%)	39 (14,94%)	41 (15,71%)	15 (5,75%)

En la siguiente tabla resumen (tabla 14) se exponen los resultados finales de la prueba en cifras absolutas, remarcando en amarillo los resultados de los Criterios “verdaderos” más el de Viena modificado (25 minutos), objeto especial de estudio.

Criterios	A los 10 minutos				A los 25 minutos			
	VP	VN	FP	FN	VP	VN	FP	FN
Miami	237	10	6	8	240	7	9	5
Viena	215	16	0	30	232	16	0	13
Halle	118	16	0	127	173	16	0	72
Weber	215	10	6	30	230	7	9	15
Roma	239	9	7	6	245	6	10	0
Charleston	232	13	3	13	235	11	5	10
Lupoli	162	16	0	83	206	16	0	39
Rotterdam	204	16	0	41	230	16	0	15

Tabla 14 : Resultados de la prueba en cifras absolutas

5.2.3. Aciertos y errores de la prueba

5.2.3.1. Aciertos de la prueba

Los aciertos de la prueba engloban la suma de los verdaderos positivos y verdaderos negativos.

Fueron del 94,63 % para el Criterio de Miami, del 88,51 % para el de Viena, del 95,02 % para el de Viena modificado, solo de 72,41 % para el de Halle, del 86,2 % para el de Weber, del 96,17 % para el de Roma, del 94,25 % para el de Charleston, del 68,2 % para el de Lupoli y del 84,29 % para el de Rotterdam.

El Criterio que consiguió mayor número de aciertos fue el de Roma, seguido de Viena modificado, mientras que los peores resultados se dieron con los Criterios de Lupoli y Halle.

En la figura 17 se muestran de forma gráfica estos resultados en cifras absolutas y en la figura 18 en porcentajes.

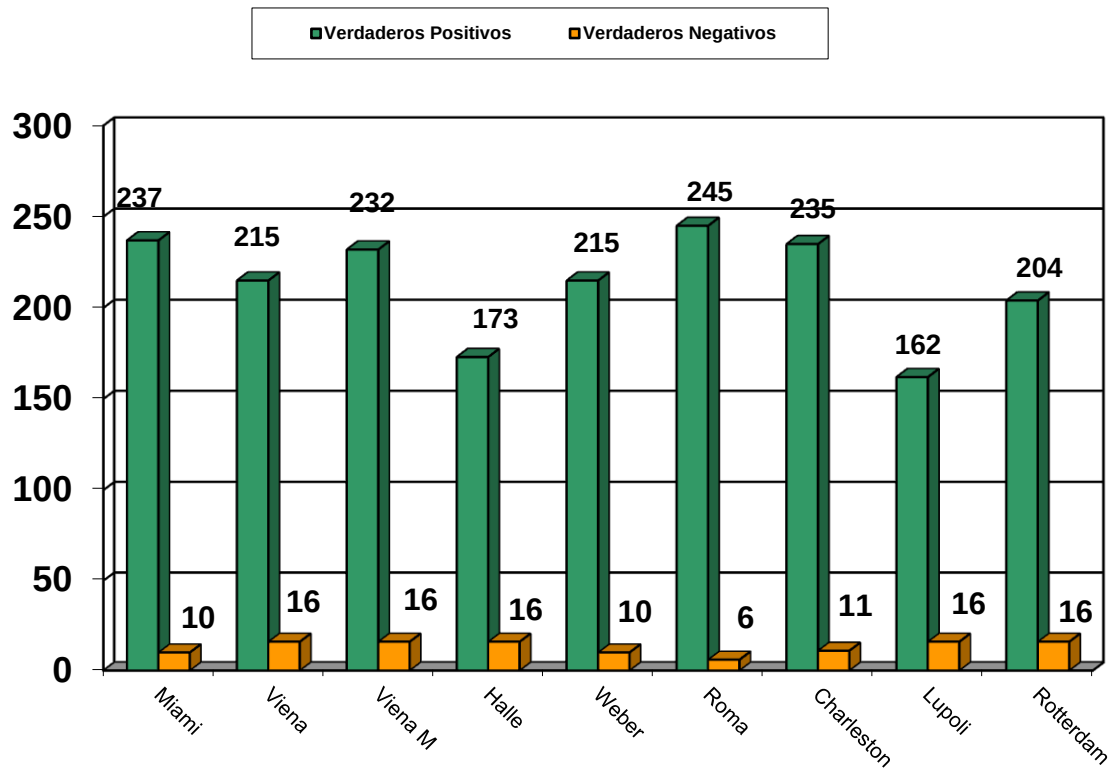


Figura 17: Aciertos de la prueba para cada Criterio

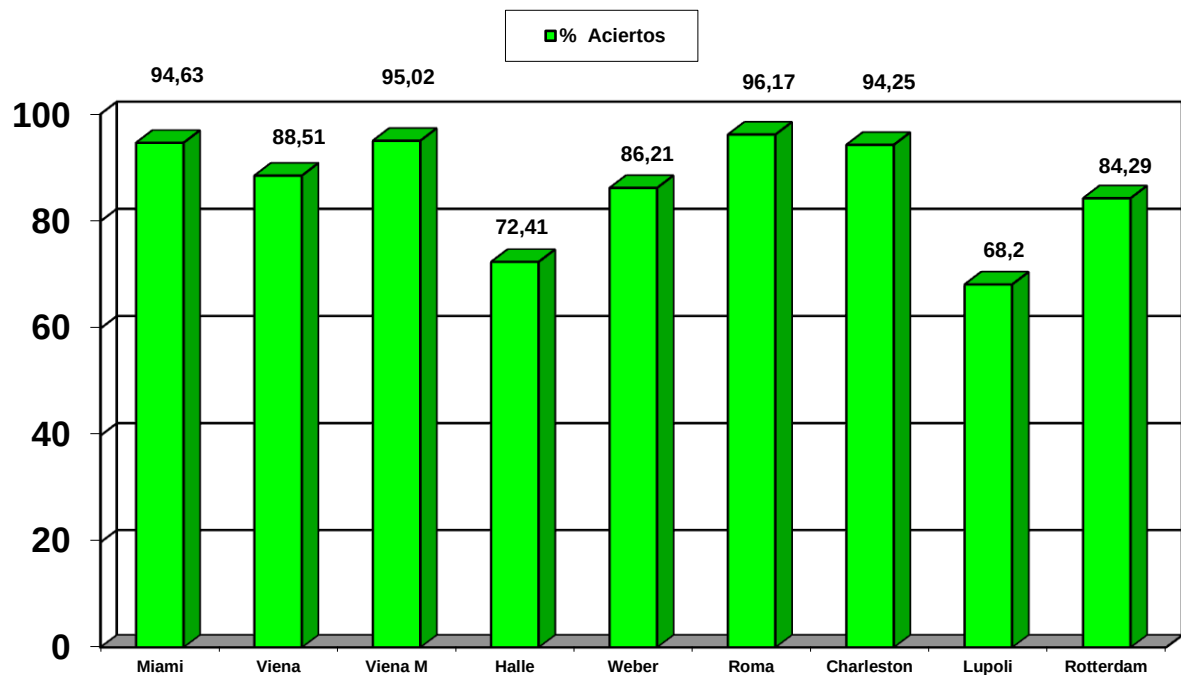


Figura 18 : Porcentaje de aciertos para cada Criterio

5.2.3.2. Errores de la prueba

Comprenden la suma de los falsos positivos y los falsos negativos. Se exponen en las figuras 19 y 20, en cifras absolutas y en porcentajes respectivamente.

En este sentido el Criterio de Lupoli y el de Halle son los que peores resultados ofrecen, con un porcentaje de fallos del 31,8 y el 27,59 % respectivamente.

Roma es el Criterio que menos errores globales produce, y lo hace a expensas solamente de falsos positivos. Viena modificado ofrece un resultado algo peor en cuanto a número de errores, pero es siempre a expensas a expensas de falsos negativos pues no produjo falsos positivos.

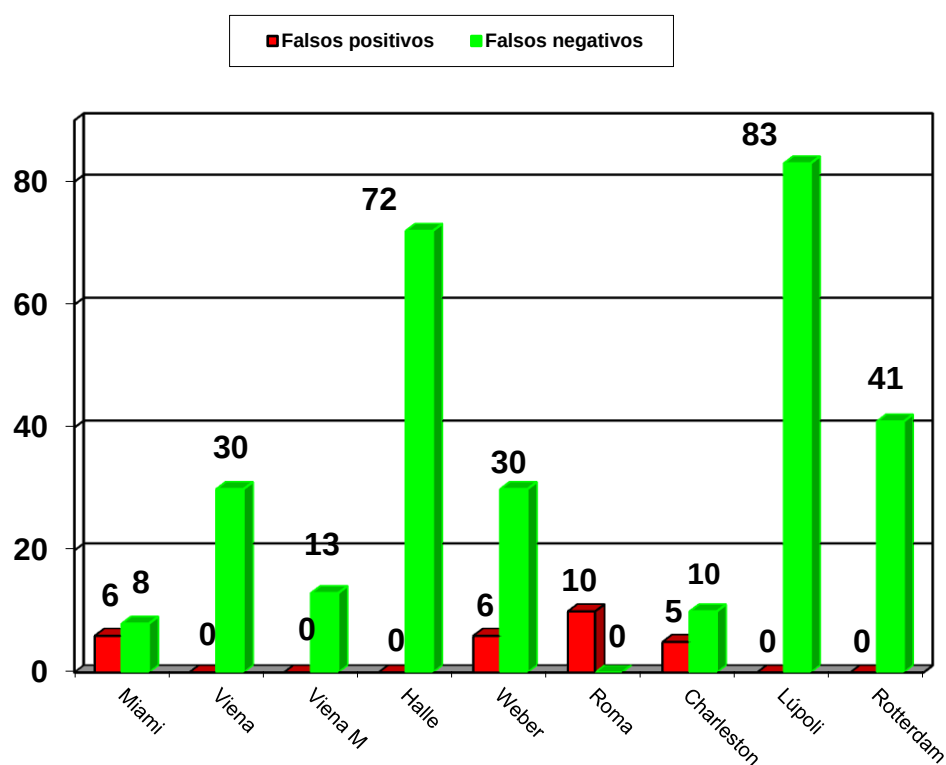


Figura 19: Fallos de la prueba para cada Criterio

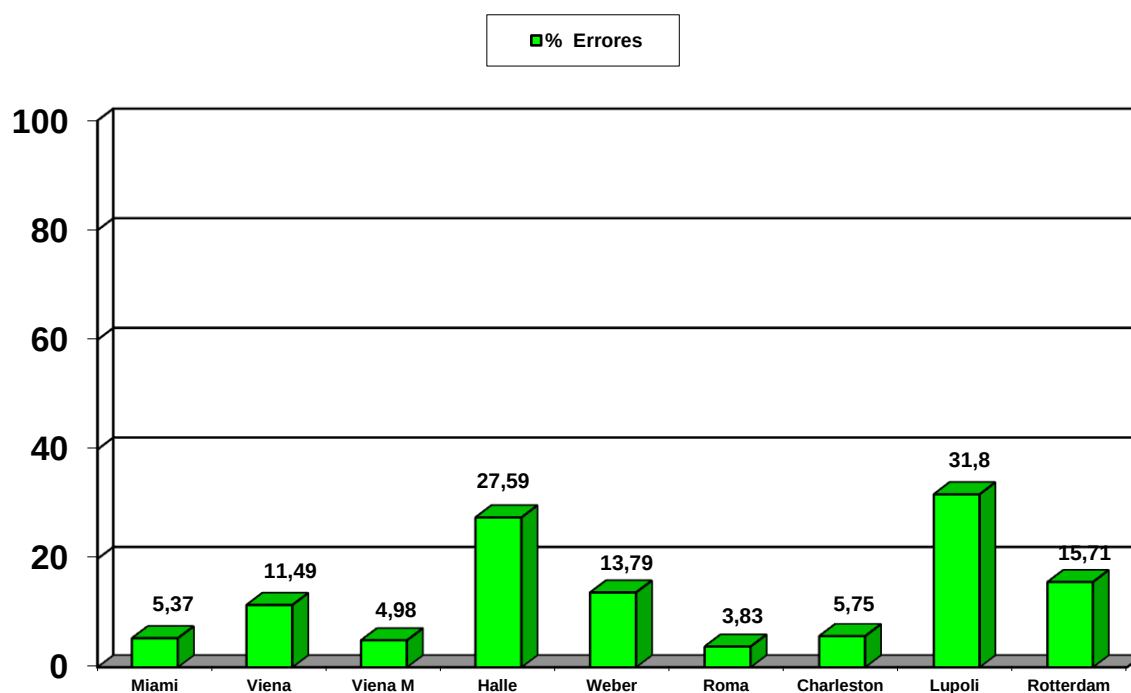


Figura 20: Porcentaje de errores para cada Criterio

5.2.4. Valores de la prueba

Para cada Criterio se calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud. Se presentan los resultados junto con los intervalos de confianza en las siguientes tablas (de la tabla 15 a la tabla 22):

VALORES	Criterio de Miami		Criterio de Viena	Criterio de Viena modificado
	10 min.	25 min.	10 min.	25 min.
Sensibilidad	96,73%	97,97%	87,76%	94,69%
Especificidad	62,50%	43,75%	100%	100%
Valor Predictivo Positivo	97,53%	96,39%	100%	100%
Valor Predictivo Negativo	55,56%	58,33%	34,78%	55,17%
Exactitud	94,63%	94,63%	88,51%	95,02%

Tabla 15: Valores de la prueba según los criterios de Miami y Viena

INTERVALOS DE CONFIANZA	Criterio de Miami		Criterio de Viena	Criterio de Viena modificado
	10 min.	25 min.	10 min.	25 min.
Sensibilidad	93,43%-98,47%	95,05%-99,25%	82,83%-91,46%	90,89%-97,03%
Especificidad	35,87%-83-72%	17,46%-67,11%	75,93%-99,43%	75,93%-99,43%
Valor Predictivo Positivo	94,45%-98,99%	93,05%-98,23%	97,81%-99,96%	97,97%-99,96%
Valor Predictivo Negativo	31,35%-77,60%	24,56%-81,86%	21,77%-50,32%	35,98%-73,05%
Exactitud	90,97%-96,92%	90,97%-96,92%	83,85%-91,99%	91,43%-97,21%

Tabla 16: Intervalos de confianza para los Criterios de Miami y Viena

VALORES	Criterio de Halle		Criterio de Weber	
	10 min.	25 min.	10 min.	25 min.
Sensibilidad	48,16%	70,61%	87,76%	93,88%
Especificidad	100%	100%	62,50%	43,75%
Valor Predictivo Positivo	100%	100%	97,29%	96,23%
Valor Predictivo Negativo	11,19%	18,18%	25%	31,82%
Exactitud	51,34%	72,41%	86,21%	90,80%

Tabla 17: Valores de la prueba según los Criterios de Halle y Weber

INTERVALOS DE CONFIANZA	Criterio de Halle		Criterio de Weber	
	10 min.	25 min.	10 min.	25 min.
Sensibilidad	41,78%-54,60%	64,41%-76,15%	82,83%-91,46%	89,90%-96,41%
Especificidad	75,93%-99,43%	75,93%-99,43%	35,87%-83,72%	20,75%-69,45%
Valor Predictivo Positivo	96,07%-99,92%	97,29%-99,95%	93,90%-98,89%	92,73%-98,15%
Valor Predictivo Negativo	6,73%-17,81%	11,06%-28,15%	13,24%-41,52%	14,73%-54,88%
Exactitud	45,11%-57,53%	66,50%-77,66%	81,28%-90,03%	86,46%-93,90%

Tabla 18: Intervalos de confianza para los Criterios de Halle y Weber

VALORES	Criterio de Roma		Criterio de Charleston	
	10 min.	25 min.	10 min.	25 min.
Sensibilidad	97,55%	100%	94,69%	95,92%
Especificidad	56,25%	37,50%	81,25%	68,75%
Valor Predictivo Positivo	97,15%	96,08%	98,72%	97,92%
Valor Predictivo Negativo	60%	100%	50%	52,38%
Exactitud	95,02%	96,17%	93,87%	94,25%

Tabla 19: Valores de la prueba según los Criterios de Roma y Charleston

INTERVALOS DE CONFIANZA	Criterio de Roma		Criterio de Charleston	
	10 min.	25 min.	10 min.	25 min.
Sensibilidad	94,49%-99,00%	98,08%-99,96%	90,89%-97,03%	92,39%-97,91%
Especificidad	30,55%-79,25%	16,28%-64,13%	53,69%-95,03%	41,48%-87,87%
Valor Predictivo Positivo	93,98%-98,75%	92,69%-97,99%	96,01%-99,67%	94,93%-99,23%
Valor Predictivo Negativo	32,89%-82,54%	51,68%-98,45%	30,40%-69,60%	30,34%-73,61%
Exactitud	91,43%-97,21%	92,85%-98,04%	90,05%-96,34%	90,50%-96,63%

Tabla 20: Intervalos de confianza para los Criterios de Roma y Charleston

VALORES	Criterio de Lupoli		Criterio de Rotterdam	
	10 min.	25 min.	10 min.	25 min.
Sensibilidad	66,12%	84,08%	83,27%	93,88%
Especificidad	100%	100%	100%	100%
Valor Predictivo Positivo	100%	100%	100%	100%
Valor Predictivo Negativo	16,16%	29,09%	28,07%	51,61%
Exactitud	68,20%	85,06%	84,29%	94,25%

Tabla 21: Valores de la prueba según los Criterios de Lupoli y Rotterdam

INTERVALOS DE CONFIANZA	Criterio de Lupoli		Criterio de Rotterdam	
	10 min.	25 min.	10 min.	25 min.
Sensibilidad	62,38%-73,99%	78,76%-88,31%	77,86%-87,60%	89,90%-96,41%
Especificidad	60,04%-72,22%	75,93%-99,43%	75,93%-99,43%	75,93%-99,43%
Valor Predictivo Positivo	97,11%-99,94%	97,72%-99,96%	97,70%-99,96%	97,95%-99,96%
Valor Predictivo Negativo	9,90%-25,46%	18,02%-43,09%	17,36%-41,75%	33,40%-69,44%
Exactitud	62,38%-73,99%	80,01%-89,04%	79,17%-88,37%	90,50%-96,63%

Tabla 22: Intervalos de confianza para los Criterios de Lupoli y Rotterdam

En la siguiente tabla (tabla 23) se muestran de forma resumida los valores de la prueba para los 8 Criterios “verdaderos” objeto del análisis comparativo, es decir, los que figuran en negrita en las tablas anteriores más el Criterio de Viena original a los 10 minutos:

VALORES	Miami	Viena	Viena Modificado	Halle	Weber	Roma	Charleston	Lupoli	Rotterdam
Sensibilidad	96,73%	87,76%	94,69%	70,61%	87,76%	100%	95,92%	66,12%	83,27%
Especificidad	62,50%	100%	100%	100%	62,50%	37,50%	68,75%	100%	100%
Valor P P	97,53%	100%	100%	100%	97,29%	96,08%	97,92%	100%	100%
Valor P N	55,56%	34,78%	55,17%	18,18%	25%	100%	52,38%	16,16%	28,07%
Exactitud	94,63%	88,51%	95,02%	72,41%	86,21%	96,17%	94,25%	68,20%	84,29%

Tabla 23: Valores de la prueba. Resumen de los Criterios “verdaderos”.

A continuación se muestran estos resultados de forma gráfica en las figuras 21 a 23:

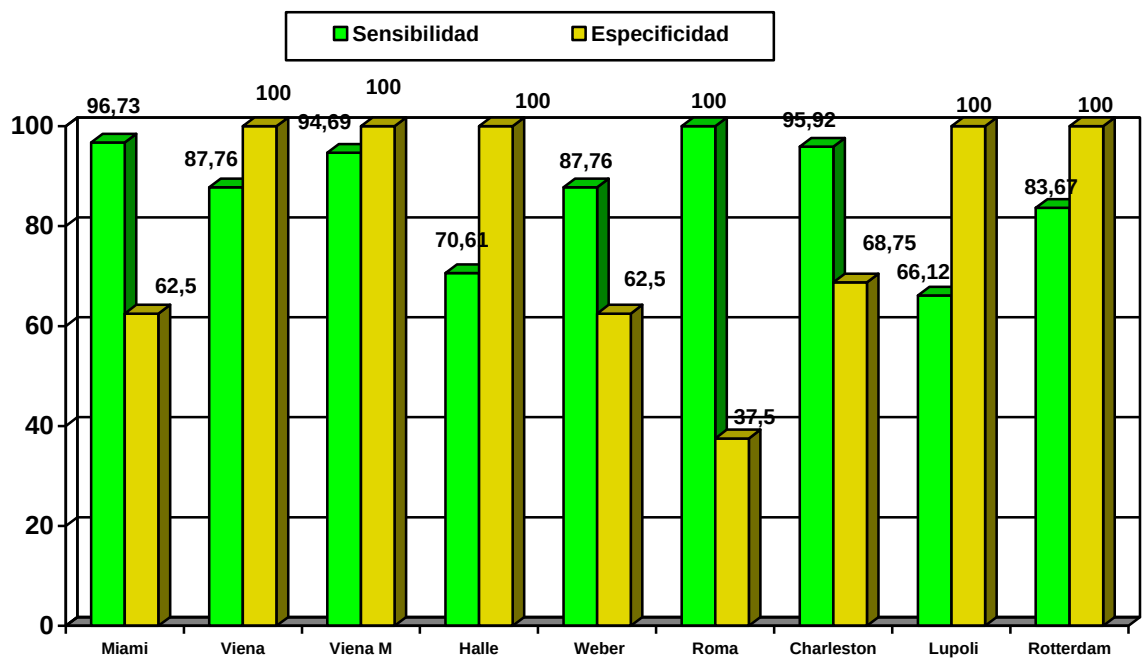


Figura 21: Valores de la prueba. Sensibilidad y especificidad.

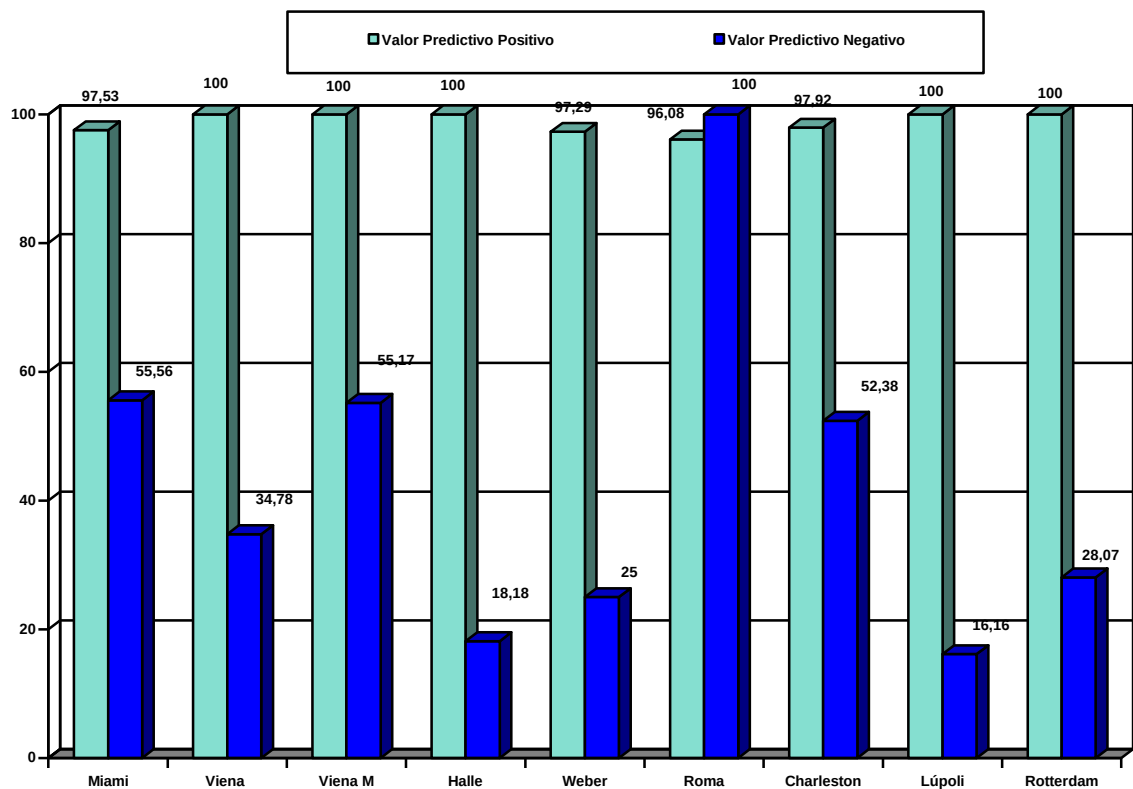


Figura 22: Valores de la prueba. VPP y VPN.

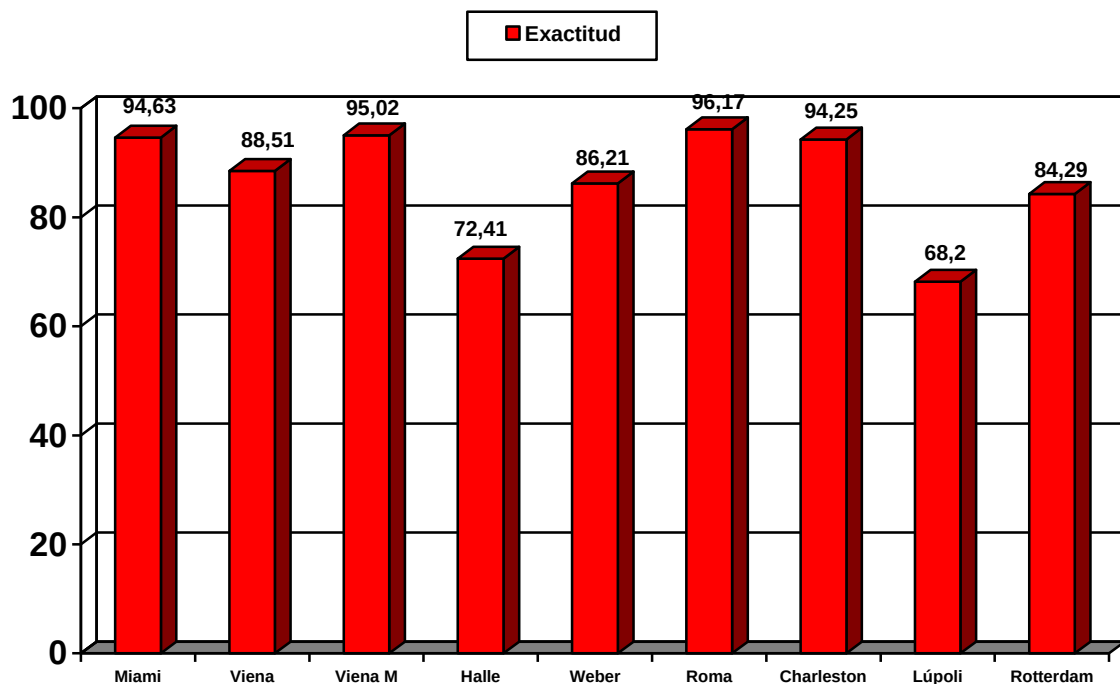


Figura 23: Valores de la prueba. Exactitud de los principales Criterios analizados.

5.2.5. Análisis de los valores de la prueba: curvas ROC.

Se presentan las curvas ROC de cada Criterio tanto a los 10 como a los 25 minutos (figuras 24 a 31). El área bajo la curva estimada para cada Criterio junto con el intervalo de confianza del 95% se muestra en las tablas 25 a 31.

5.2.5.1. Criterio de Miami

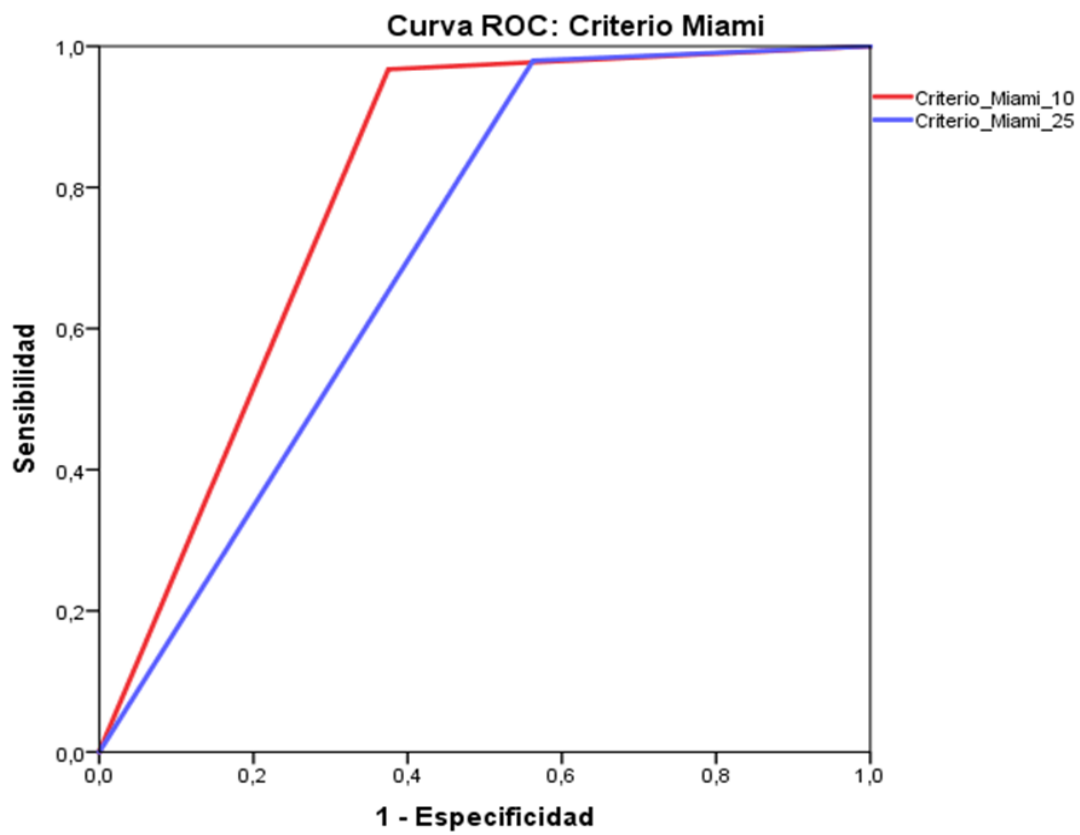


Figura 24: Curvas ROC para el Criterio de Miami

MIAMI	10 minutos	25 minutos
área	0,796	0,709
intervalo de confianza	0,650-0,943	0,547- 0,870

Tabla 24: Area bajo la curva para el Criterio de Miami

5.2.5.2. Criterio de Viena y Viena modificado

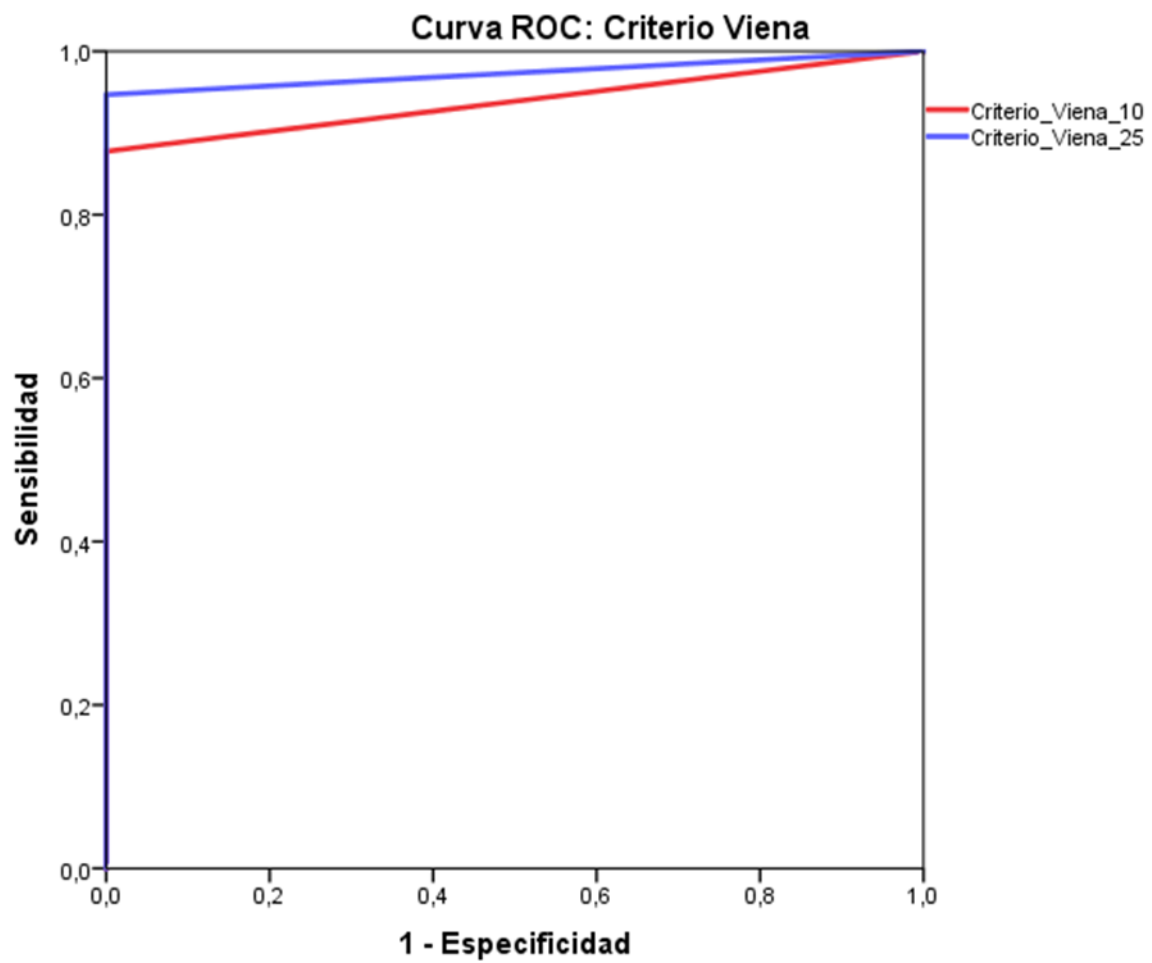


Figura 25: Curvas ROC para el Criterio de Viena y Viena modificado

VIENA	10 minutos	25 minutos
área	0,939	0,973
intervalo de confianza	0,909-0,969	0,955- 0,992

Tabla 25: Area bajo la curva para el Criterio de Viena

5.2.5.3. Criterio de Halle

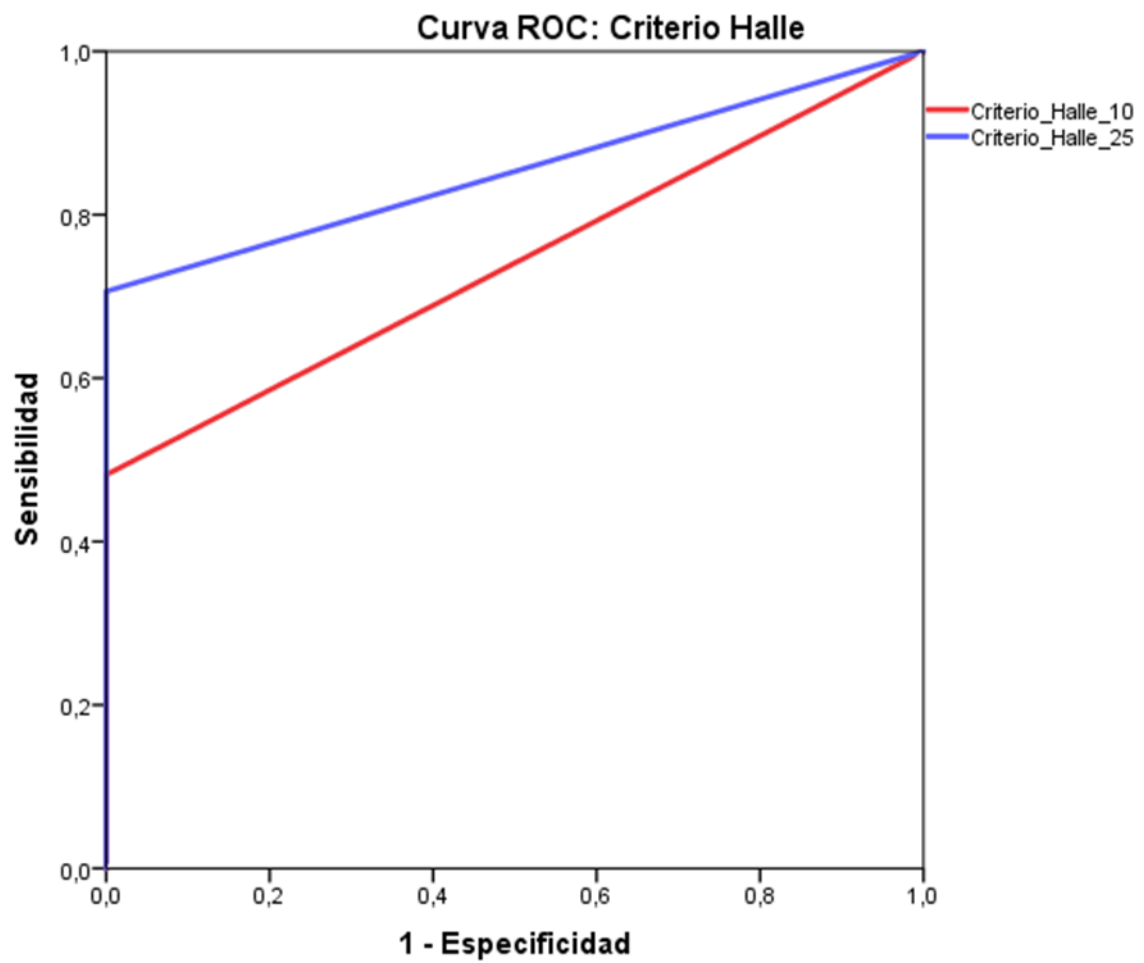


Figura 26: Curvas ROC para el Criterio de Halle

HALLE	10 minutos	25 minutos
área	0,741	0,853
intervalo de confianza	0,657-0,825	0,799- 0,908

Tabla26: Area bajo la curva para el Criterio de Halle

5.2.5.4. Criterio de Weber

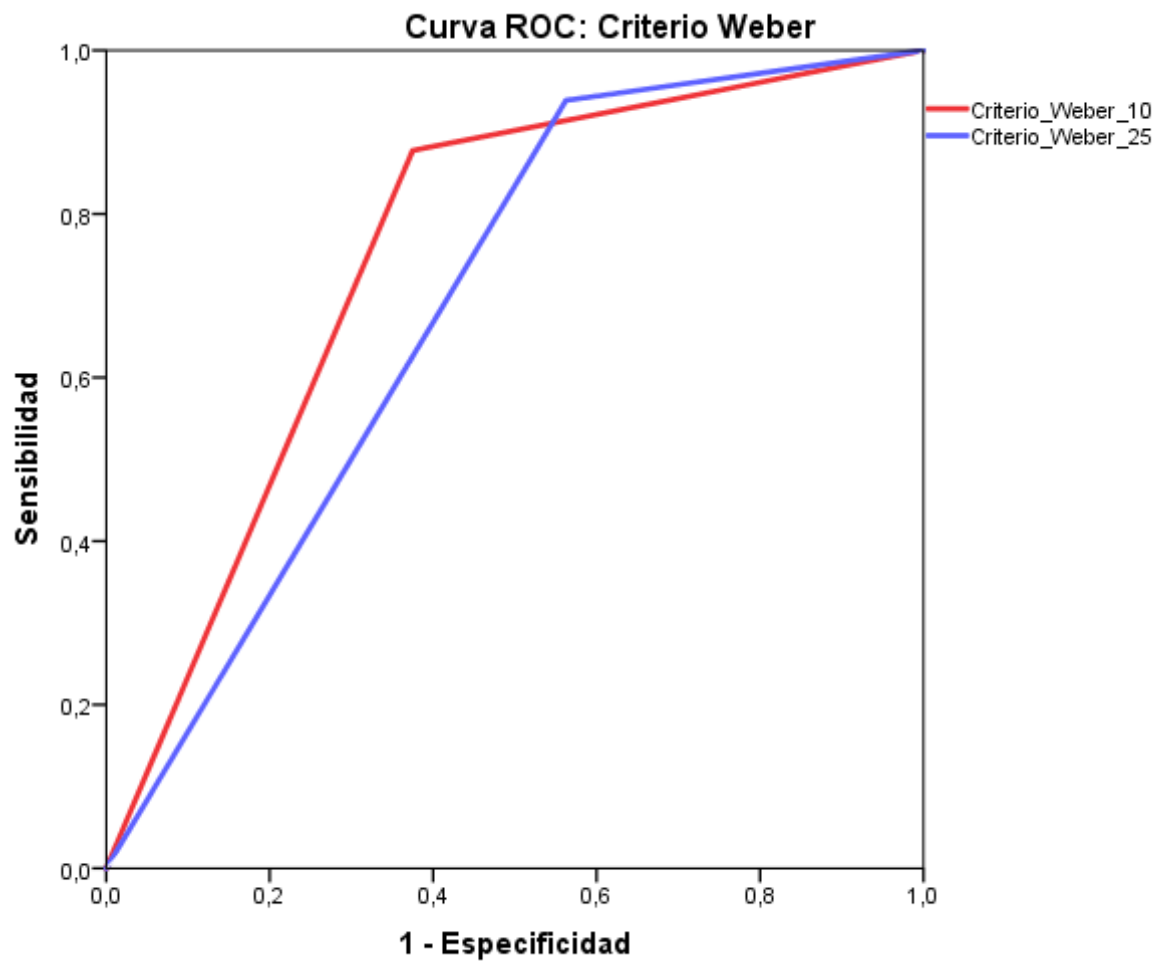


Figura 27: Curvas ROC para el Criterio de Weber

WEBER	10 minutos	25 minutos
área	0,751	0,688
intervalo de confianza	0,607-0,895	0,529- 0,848

Tabla 27: Area bajo la curva para el Criterio de Weber

5.2.5.5. Criterio de Roma

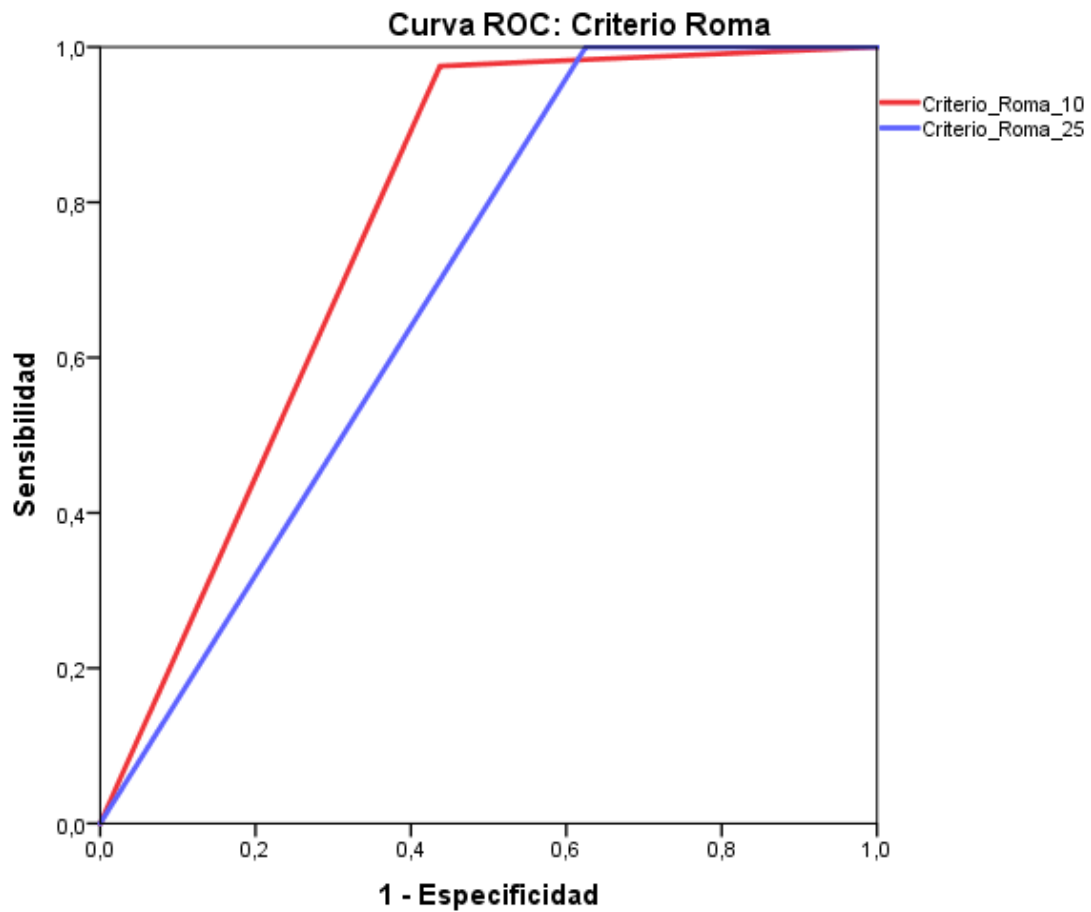


Figura 28: Curvas ROC para el Criterio de Roma

ROMA	10 minutos	25 minutos
área	0,769	0,688
intervalo de confianza	0,616-0,922	0,523- 0,852

Tabla 28: Area bajo la curva para el Criterio de Roma

5.2.5.6. Criterio de Charleston

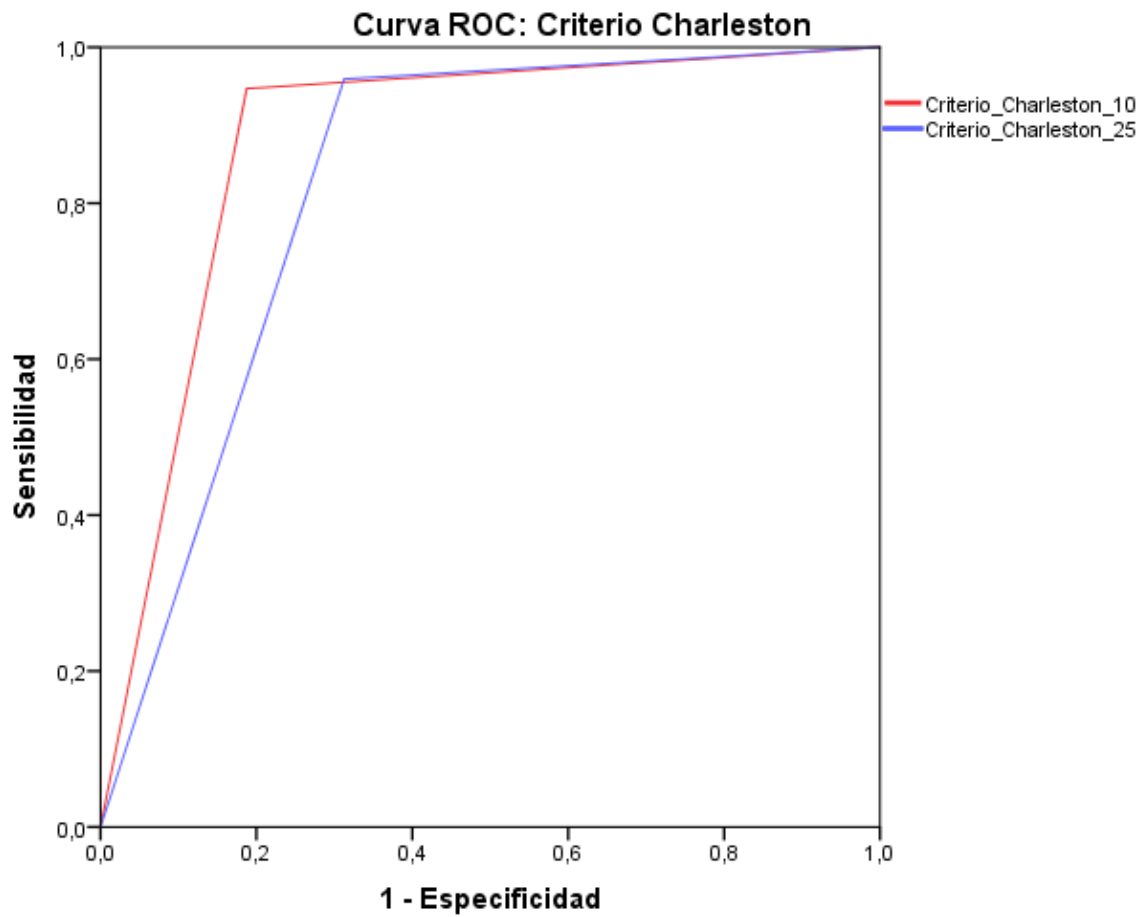


Figura 29: Curvas ROC para el Criterio de Charleston

CHARLESTON	10 minutos	25 minutos
área	0,880	0,823
intervalo de confianza	0,766-0,993	0,685- 0,961

Tabla 29: Area bajo la curva para el Criterio de Charleston

5.2.5.7. Criterio de Lupoli

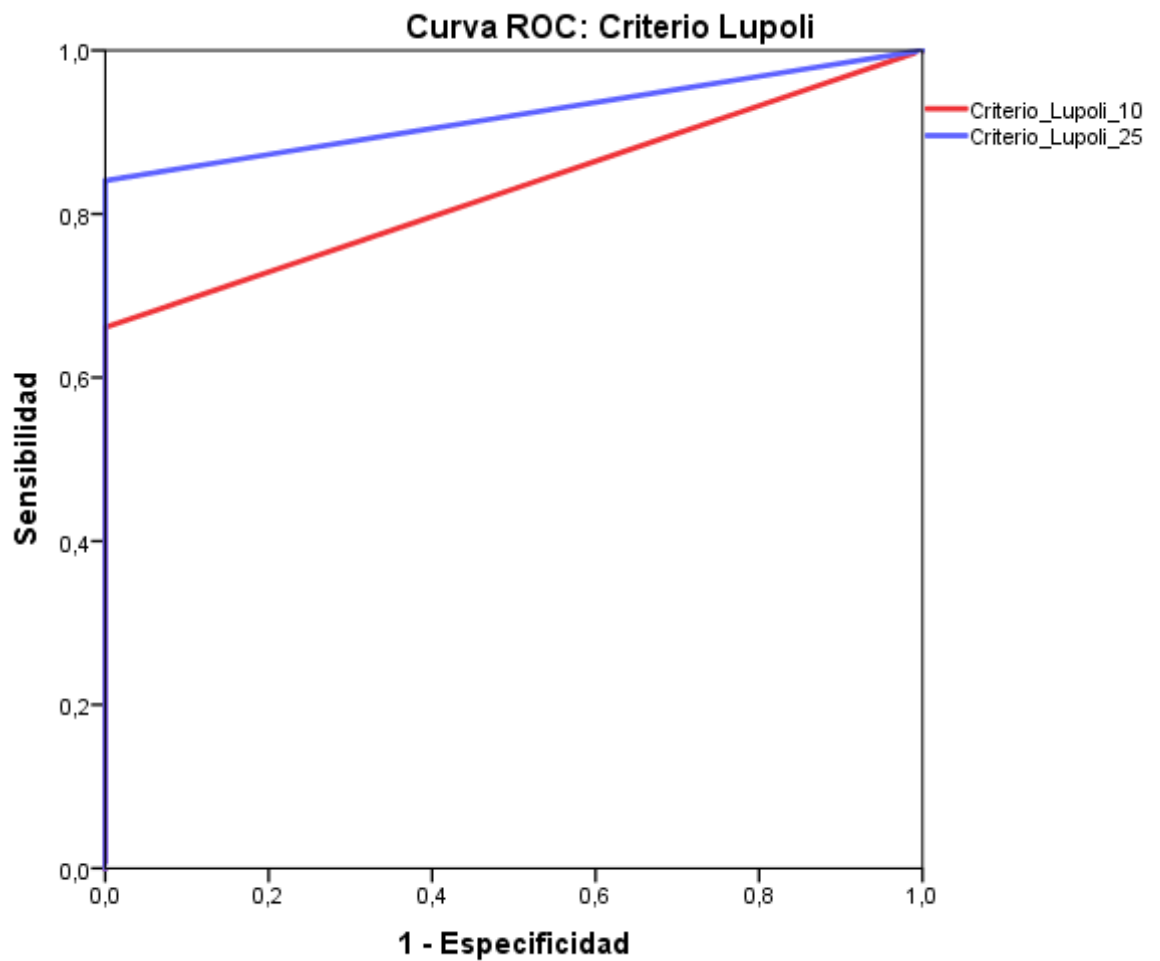


Figura 30: Curvas ROC para el Criterio de Lupoli

LUPOLI	10 minutos	25 minutos
área	0,831	0,920
intervalo de confianza	0,770-0,891	0,885- 0,956

Tabla 30: Area bajo la curva para el Criterio de Lupoli

5.2.5.8. Criterio de Rotterdam

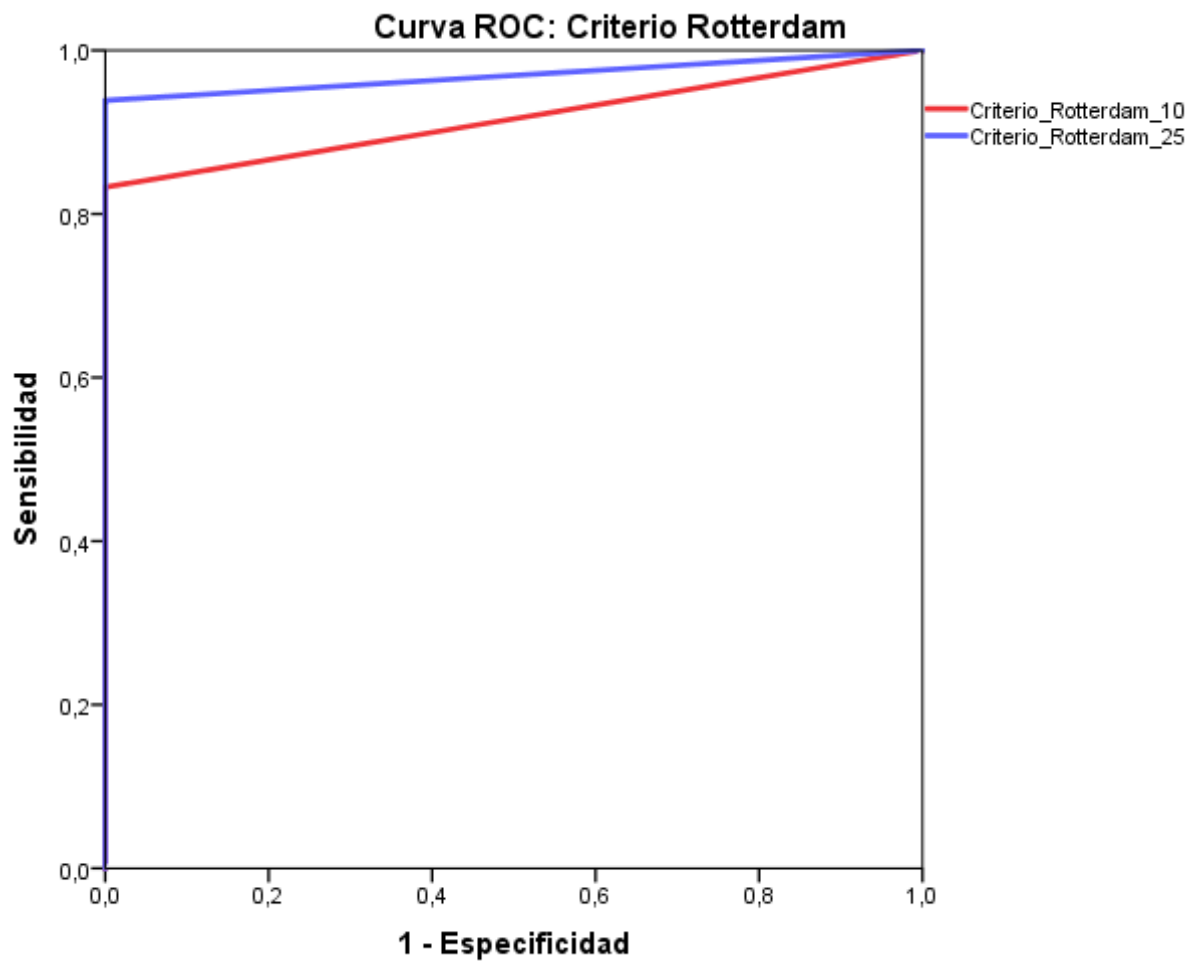


Figura 31: Curvas ROC para el Criterio de Rotterdam

ROTTERDAM	10 minutos	25 minutos
área	0,916	0,969
intervalo de confianza	0,880-0,953	0,950- 0,989

Tabla 31: Area bajo la curva para el Criterio de Rotterdam

5.2.5.9. Curvas ROC a los 10 minutos

Se presentan superpuestas las curvas ROC de todos los Criterios a los 10 minutos para facilitar la comparativa (Figura 32). Se muestra para cada Criterio un color.

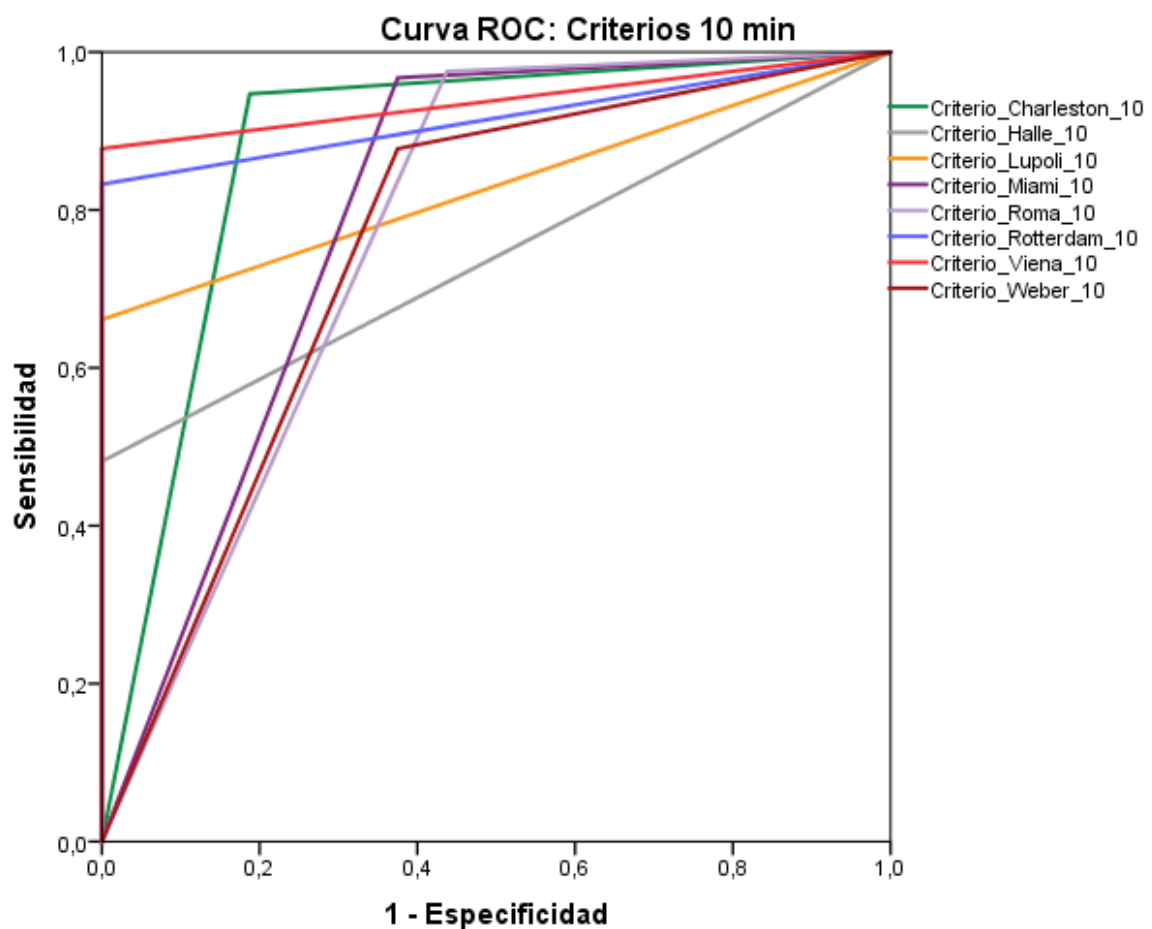


Figura 32: Curvas ROC a los 10 minutos de todos los Criterios.

Se evidencia así visualmente que los Criterios de Viena y Rotterdam dejan un área bajo la curva mayor, mientras que los de Halle y Lupoli se acercan más a la diagonal de referencia o línea de no discriminación. Los Criterios que producen falsos positivos (Miami, Weber, Roma y Charleston) presentan curvas desplazadas a la

derecha tanto más cuanto mayor número de FP producen. Esto penaliza su área bajo la curva a pesar de alcanzar gran altura.

En la tabla 32 se muestra el valor numérico del área bajo la curva a los 10 minutos para cada Criterio, junto con los intervalos de confianza del 95%.

El mejor resultado es para el Criterio de Viena , que con un área bajo la curva de 0,939 es el que más se aproxima a la unidad.

Esta superioridad es además estadísticamente significativa respecto a los Criterios de Halle, Lupoli y Weber.

	Área	95% de intervalo de confianza	
		Límite inferior	Límite superior
Criterio Charleston 10	,880	,766	,993
Criterio Halle10	,741	,657	,825
Criterio Lupoli 10	,831	,770	,891
Criterio Miami 10	,796	,650	,943
Criterio Roma 10	,769	,616	,922
Criterio Rotterdam 10	,916	,880	,953
Criterio Viena 10	,939	,909	,969
Criterio Weber 10	,751	,607	,895

Tabla 32: Areas bajo la curva a los 10 minutos e intervalos de confianza

5.2.5.10. Curvas ROC a los 25 minutos

Igualmente se presentan superpuestas las curvas ROC de todos los Criterios a los 25 minutos para facilitar la comparativa (Figura 33). Se muestra para cada Criterio un color.

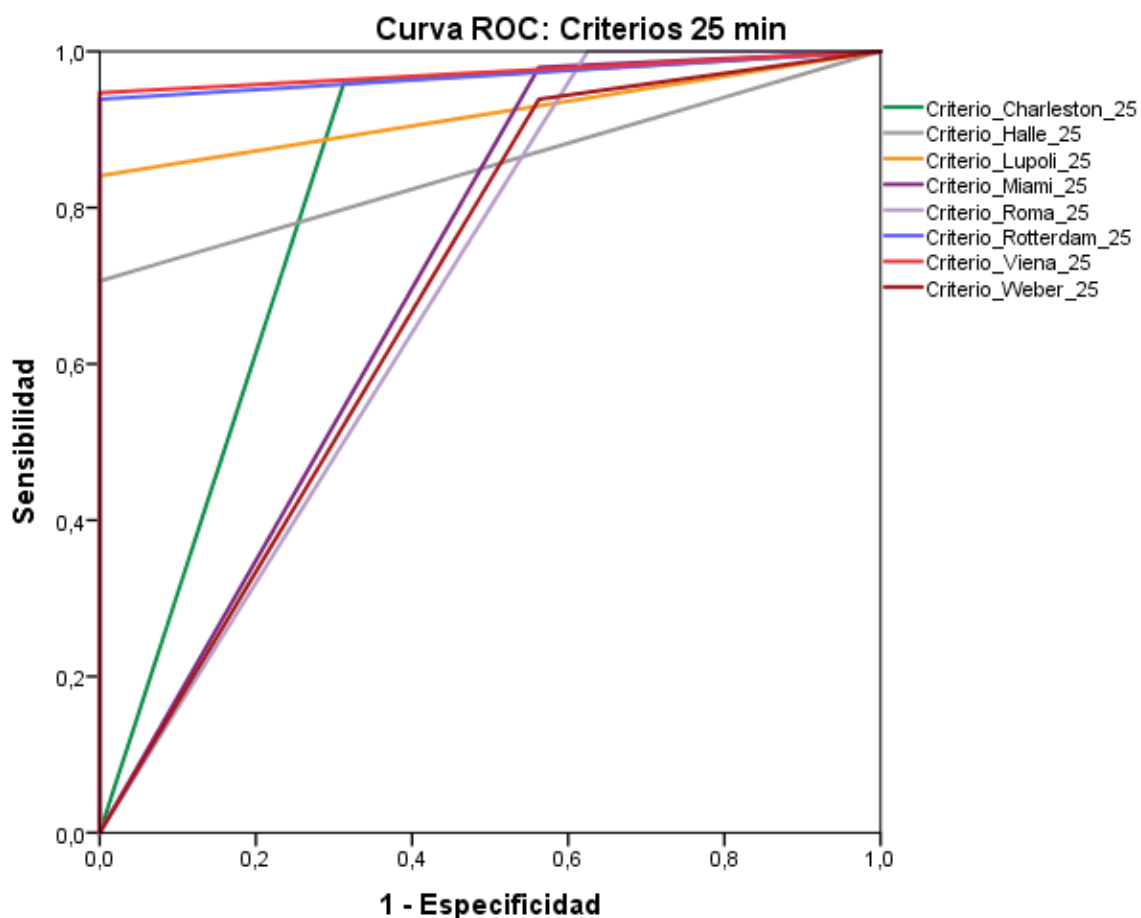


Figura 33: Curvas ROC a los 25 minutos de todos los Criterios

Se pone visualmente de manifiesto que los Criterios de Viena modificado y Rotterdam son los que ofrecen mayor área bajo la curva, mientras que los Criterios que producen falsos positivos (de nuevo Miami, Weber, Roma y Charleston) presentan sus curvas ROC aún más desplazadas a la derecha que a los 10 minutos, y por tanto áreas bajo la curva menores.

Los Criterios de Halle y Lupoli elevan sus curvas hacia la horizontal mejorando así su área bajo la curva respecto a los 10 minutos.

En la tabla 33 se muestra el valor numérico del área bajo la curva a los 25 minutos para cada Criterio, junto con sus intervalos de confianza.

El mejor resultado es el de Viena modificado, que con 0,973 es el que más se aproxima a la unidad. El Criterio de Rotterdam alcanza un resultado muy similar , con un área bajo la curva de 0,969.

La superioridad de Viena modificado es además estadísticamente significativa respecto a los Criterios de Halle, Miami, Roma y Weber cuando se les considera a los 25 minutos.

	Área	95% de intervalo de confianza	
		Límite inferior	Límite superior
Criterio Charleston 25	,823	,685	,961
Criterio Halle 25	,853	,799	,908
Criterio Lupoli 25	,920	,885	,956
Criterio Miami 25	,709	,547	,870
Criterio Roma 25	,688	,523	,852
Criterio Rotterdam 25	,969	,950	,989
Criterio Viena 25	,973	,955	,992
Criterio Weber 25	,688	,529	,848

Tabla 33: Áreas bajo la curva a los 25 minutos e intervalos de confianza

5.2.5.11. Curvas ROC de los Criterios “verdaderos” más Viena modificado

Se presentan superpuestas en la figura 34 las curvas ROC de los 8 Criterios “verdaderos” , cada uno en el tiempo correspondiente, 10 ó 25 minutos según cada caso, y se añade el Criterio de Viena modificado (25 minutos) para poder establecer la comparativa.

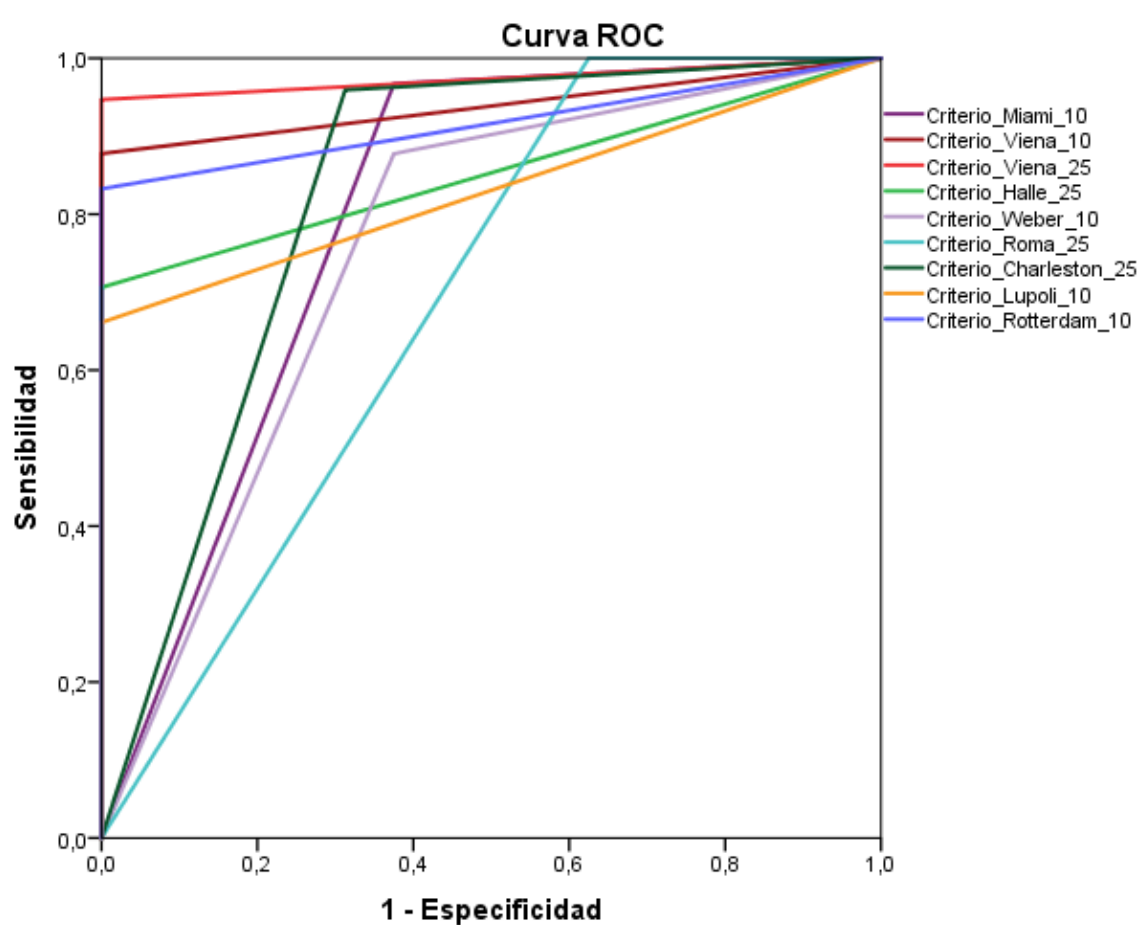


Figura 34: Curvas ROC de los Criterios “verdaderos” más Viena modificado

Se pone de manifiesto la diferencia entre el grupo de los Criterios que producen falsos positivos y los que no, con un grupo de curvas desplazadas a la derecha. Estas corresponden a los Criterios de Miami, Weber, Roma y Charleston.

El resto de Criterios presentan curvas más horizontales y con áreas bajo la curva mayores que los cuatro anteriores.

En la tabla 34 se presentan los valores numéricos del área bajo la curva de todos los Criterios que se consideraron verdaderos junto con el de Viena modificado, objeto de estudio.

El mejor resultado lo ofrece Viena modificado (0,973), seguido de Viena original (0,939) y Rotterdam (0,916). Roma obtiene el peor resultado con un área bajo la curva de 0,688.

La superioridad del Criterio de Viena modificado es además estadísticamente significativa respecto de los Criterios de Miami, Halle, Weber, Roma, Lupoli y Rotterdam.

	Área	95% de intervalo de confianza	
		Límite inferior	Límite superior
Criterio Miami 10	,796	,650	,943
Criterio Viena 10	,939	,909	,969
Criterio Viena 25	,973	,955	,992
Criterio Halle 25	,853	,799	,908
Criterio Weber 10	,751	,607	,895
Criterio Roma 25	,688	,523	,852
Criterio Charleston 25	,823	,685	,961
Criterio Lupoli 10	,831	,770	,891
Criterio Rotterdam 10	,916	,880	,953

Tabla 34: Áreas bajo la curva de los Criterios “verdaderos” más el de Viena modificado e intervalos de confianza

5.3. Morfocinética glandular

5.3.1. Relación de la morfocinética glandular con las variables demográficas

5.3.1.1. Edad

Las glándulas en los pacientes menores de 50 años fueron de mayor peso ($p=0,02$) y volumen ($p=0,04$) que en los mayores de 50, como se muestra en la figura 35. Los pacientes más jóvenes presentaron además una PTH postescisional más baja a los 10 minutos (44,9 vs 63,96) y a los 25 minutos (30,76 vs 38,34) aunque sin significación estadística. Sin embargo sí hubo significación estadística en los gradientes de descenso, que fueron más acusados para los pacientes más jóvenes, tanto a los 10 como a los 25 minutos ($p= 0,03$ y $p=0,004$ respectivamente) como se muestra en la figura 36. No hubo diferencias en el resto de variables.

En la siguiente tabla (tabla 35) se muestran los resultados detallados para todas las variables:

Edad Nº total: 253	<50 años. N = 42	>50 años. N = 211	p valor
Edad media Rango	40,90 $\pm$ 7,78 21 - 49	67,93 $\pm$ 9,41 50 - 85	<0,0001
Calcemia preoperatoria (mg/ dl $\pm$ DE)	11,59 $\pm$ 1,05	11,39 $\pm$ 0,96	0,31
Fosforemia preoperatoria (mg/dl $\pm$ DE)	2,71 $\pm$ 0,74	2,68 $\pm$ 0,52	0,77
PTH basal estándar (pg/dl $\pm$ DE)	217,12 $\pm$ 175,65	189,37 $\pm$ 172,49	0,40
PTH basal preexerética (pg/dl $\pm$ DE)	245,07 $\pm$ 361,82	314,31 $\pm$ 651,34	0,80
PTHi postescisional a los 10 m. y a los 25 minutos (pg/dl $\pm$ DE)	44,90 $\pm$ 44,74 30,76 $\pm$ 32,58	63,96 $\pm$ 98,87 38,34 $\pm$ 47,52	0,09 0,04
Gradiente de caída de PTH a los 10 y 25 min (media en % $\pm$ DE), sobre la basal estándar	73,56 $\pm$ 28,08 82,72 $\pm$ 17,83	63,82 $\pm$ 47,61 76,84 $\pm$ 23,87	0,003 0,0041
Gradiente de caída de PTH a los 10 y 25 min (media en % $\pm$ DE), sobre la basal preexerética	72,75 $\pm$ 19,70 81,51 $\pm$ 14,73	69,07 $\pm$ 20,87 77,32 $\pm$ 23,60	0,15 0,31
Peso (mg $\pm$ DE)	1.578 $\pm$ 1.672	1.062 $\pm$ 1.217	0,0229
Volumen (mm ³ $\pm$ DE)	1.340 $\pm$ 1.586	864 $\pm$ 1.294	0,0437
Valor de los picos de PTH $\pm$ DE	28 $\pm$ 334	125 $\pm$ 596	0,18
Calcemia postoperatoria (mg/dl $\pm$ DE)	8,63 $\pm$ 0,90	8,72 $\pm$ 0,88	0,28

Tabla 35: Comparación de variables según la edad

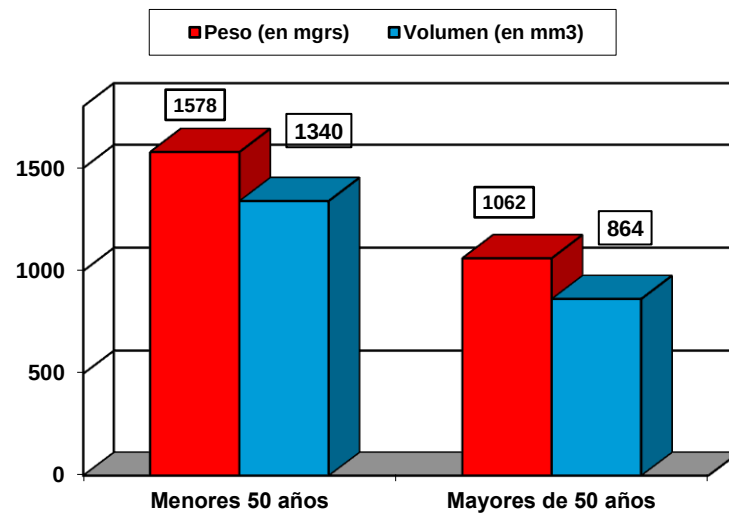


Figura 35: Relación entre la edad y el tamaño glandular

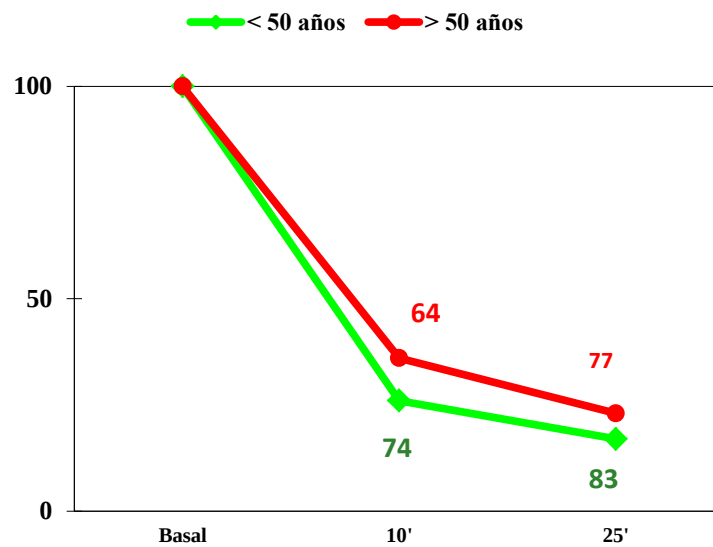


Figura 36: Relación entre la edad y los gradientes de caída de la PTH en la MIO.

5.3.1.2. Sexo

El peso y volumen glandular fueron significativamente mayores en los varones. También hubo diferencia en la calcemia, tanto pre como postoperatoria, menor en el grupo de mujeres. Sin embargo estas diferencias no se observaron en la cinética intraoperatoria, pues los gradientes de descenso de la PTH fueron similares. En la tabla 36 se presentan de forma detallada todas las variables.

Sexo Nº total: 253	Varones N = 50	Mujeres. N = 203	p valor
Edad $\pm$ DE	63,52 $\pm$ 12,54	63,43 $\pm$ 13,70	0,83
Rango	39 -85	21 - 85	
Calcemia preoperatoria (mg/dl $\pm$ DE)	11,70 $\pm$ 1,09	11,35 $\pm$ 0,93	0,01
Fosforemia preoperatoria (mg/dl $\pm$ DE)	2,55 $\pm$ 0,62	2,72 $\pm$ 0,54	0,02
PTH basal estándar (pg/dl $\pm$ DE)	175,68 $\pm$ 104,05	198,49 $\pm$ 186	0,78
PTH basal preexerética (pg/dl $\pm$ DE)	357,62 $\pm$ 847,85	289,32 $\pm$ 541,43	0,75
PTHi postescisional a los 10 m. y a los 25 (pg/dl $\pm$ DE) minutos	58,54 $\pm$ 78,34 36,14 $\pm$ 38,34	61,35 $\pm$ 95,62 37,31 $\pm$ 47,07	0,82 0,67
Gradiente de caída de PTH a los 10 y 25 min (media en % $\pm$ DE) sobre la basal estándar	60,56 $\pm$ 67,52 76,69 $\pm$ 22,11	66,64 $\pm$ 37,68 78,09 $\pm$ 23,33	0,96 0,24
Gradiente de caída de PTH a los 10 y 25 min (media en % $\pm$ DE), sobre la basal preexerética	72,43 $\pm$ 16,83 80,16 $\pm$ 13,14	69,00 $\pm$ 21,51 77,48 $\pm$ 24,14	0,49 0,84
Peso (mg $\pm$ DE)	1.407 $\pm$ 1.249	1.085 $\pm$ 1.329	0,0116
Volumen (mm ³ $\pm$ DE)	1.081 $\pm$ 1.059	911,51 $\pm$ 1.423	0,0098
Picos	182 $\pm$ 848	91 $\pm$ 471	0,8
Calcemia postoperatoria (mg/dl $\pm$ DE)	9,02 $\pm$ 1,08	8,62 $\pm$ 0,81	0,0035

Tabla 36: Comparación de variables según el sexo.

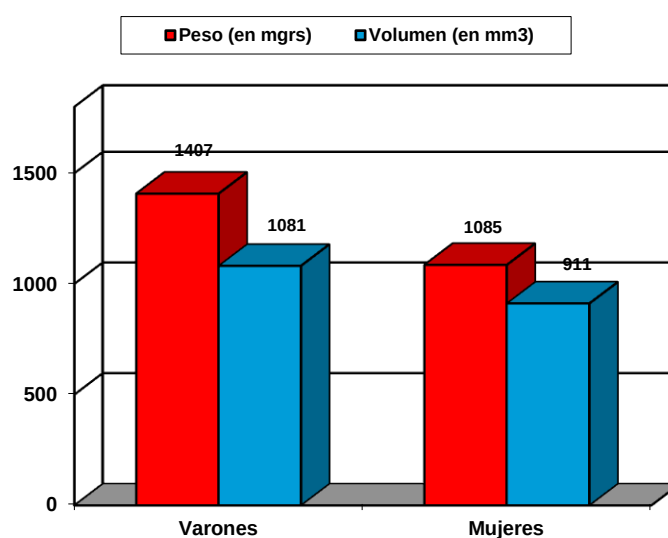


Figura 37: Relación entre el sexo y el tamaño glandular

5.3.2. Correlación de la cinética de degradación de la PTH con los parámetros morfológicos (peso y volumen).

Para los cálculos de peso y volumen, no se tuvieron en consideración las 8 duplicidades (pacientes reevaluados y reoperados), 4 casos en los que no se extirpó el adenoma y otros 2 ectópicos intratiroides que no fueron medidos en AP. En total 14 casos, por lo que los resultados de esta valoración se han obtenido sobre la base de 247 especímenes.

5.3.2.1. Peso glandular y cinética de caída de la PTH

En función del peso de la glándula extirpada los pacientes fueron separados en tres grupos:

- Grupo 1º: Peso <1 gr (n=155). Valor medio 477 mg (DE 243).
- Grupo 2º: Peso de 1-2 gr (n=54). Valor medio 1.350 mg (DE 274).
- Grupo 3º: Peso $\geq$ 2 gr (n=38). Valor medio 3.614 mg (DE 1.726).

En cada uno de estos grupos fueron comparados, entre otros, los valores de las concentraciones plasmáticas de la PTH basal, los de las muestras postexeréticas y los gradientes de caída postexerética, como se muestra en la tabla 37:

Peso	Grupo 1º Peso < 1 gr N= 155	Grupo 2º Peso 1 a 2 grs N= 54	Grupo 3º Peso >2 grs N= 38	P valor
Valor medio en mgrs (DE)	477 (DE 243)	1.350 (DE 274)	3.614 (DE 1.726).	<0.001
Calcemia preoperatoria (mg/dl (DE))	11,17 (DE 0,72)	11,78 (DE 1,02)	11,99 (DE 1,40)	<0,0001
Fosforemia preoperatoria (mg/dl (DE))	2,74 (DE 0,54)	2,56 (DE 0,46)	2,58 (DE 0,71)	0,03
PTH basal estándar pg/m ± DE	151,83 (DE 85,43)	213,22 (DE 119,48)	352,26 (DE 343,31)	<0.001
PTH basal preexerética pg/ml± DE	223,54 (DE 469,85)	436,28 (DE 928,21)	468,50 (DE 562,84)	<0.001
PTH postexerética a los 10 m pg/ml ± DE	46,13 (DE 46,22)	93,63 (DE 156,80)	76,34 (DE 104,86)	0,0004
Gradiente de caída(%) a los 10 minutos sobre basal estándar	65,99 (DE 42,31)	58,67 (DE 63,57)	74,63 (DE 15,95)	0,46
Gradiente de caída(%) los 10 minutos sobre basal preexerética	68,02 (DE 20,76)	70,55 (DE 17,35)	80,43 (DE 9,05)	0,002
PTH postexerética a los 25 m pg/ml± DE	30,17 (DE 26,81)	51,37 (DE 76,18)	44,63 (DE 43,82)	0,0015
Gradiente de caída (%) a los 25 minutos sobre basal estándar	77,74 (DE 18,86)	75,73 (DE 34,63)	84,10 (DE 9,59)	0,18
Gradiente de caída (%) a los 25 minutos sobre basal preexerética	75,88 (DE 24,83)	81,00 (DE 12,73)	87,56 (DE 5,54)	0,0006
Valor de los picos	72 (DE 472)	223 (DE 888)	116 (DE 301)	0,07
Calcemia postoperatoria (mg/dl (DE))	8,62 (DE 0,76)	8,81 (DE 1,09)	8,93 (DE 0,97)	0,20

Tabla 37 : Comparación de variables morfocinéticas según el peso.

5.3.2.2. Volumen glandular y cinética de caída de la PTH

Igualmente, los 247 especímenes fueron separados en tres grupos, en función del volumen glandular.

Grupo 1º, los que medían menos de 700 mm³ (n = 157); Valor medio 313 mm³ (DE 190).

Grupo 2º, los que medían de 700 a 1.600 mm³ (n = 48); Valor medio 1.070 mm³ (DE 250).

Grupo 3º los que medían más de 1.600 mm³ (n = 42); Valor medio 3.169 mm³ (DE 2.055)

En cada uno de estos grupos fueron evaluados los valores de las mismas variables descritas en el apartado anterior (tabla 38). En el caso de la enfermedad multiglandular, se tomó como referencia el peso y el volumen de la glándula mayor.

Volumen	Grupo 1º Vol < 700 mm ³ Nº 157	Grupo 2º Vol 700-1.600 mm ³ Nº 48	Grupo 3º Vol > 1.600 mm ³ Nº 32	p valor
Valor medio en mm ³ ± DE	313 mm ³ (DE 190).	1.070 mm ³ (DE 250).	3.169 mm ³ (DE 2.055)	<0.0001
Calcemia preoperatoria (mg/dl(DE))	11,21 (DE 0,77)	11,42 (DE 0,96)	12,25 (DE 1,28)	<0.0001
Fosforemia preoperatoria (mg/dl(DE))	2,63 (DE 0,49)	2,61 (DE 0,60)	2,57 (DE 0,71)	0,03
PTH basal estándar pg/ml ± DE	159,35 (DE 94,16)	183,85 (DE 95,08)	347,38 (DE 331,27)	<0.0001
PTH basal preexerética pg/ml ± DE	189,08 (DE 205,60)	393,69 (DE 900,12)	653,02 (DE 1019,43)	<0.001
PTH postexerética a los 10 m pg/ml± DE	47,44 (DE 48,86)	62,75 (DE 82,05)	110,64 (DE 79,31)	0,001
Gradiente de caída (%) a los 10 minutos sobre basal estándar	68,62 (DE 23,18)	59,71 (DE 69,93)	61,75 (DE 67,64)	0,77
Gradiente de caída (%) a los 10 minutos sobre basal preexerética	67,65 (DE 20,19)	71,65 (DE 19,04)	79,75 (DE 10,50)	0,0003
PTH postexerética a los 25 m pg/ml ± DE	30,69 (DE 25,83)	37,71 (DE 42,18)	59,93 (DE 84,67)	0,0084
Gradiente de caída(%) a los 25 minutos sobre basal estándar	78,62 (DE 16,22)	77,37 (DE 24,45)	78,03 (DE 36,38)	0,28
Gradiente de caída (%) a los 25 minutos sobre basal preexerética	75,79 (DE 24,26)	80,78 (DE 15,01)	87,77 (DE 6,59)	<0.0001
Valor de los picos	30 (DE 176)	210 (DE 907)	306 (DE 907)	0.02
Calcemia postoperatoria (mg/dl(DE))	8,59 (DE 0,82)	8,86 (DE 0,90)	8,96 (DE 1,02)	0,058

Tabla 38: Comparación de variables morfocinéticas según el volumen

Se observa que existe una relación directa entre la morfología y la funcionalidad glandular. Las glándulas más grandes (con más peso y más volumen) provocaron hipercalcemias preoperatorias más acusadas ($p < 0,0001$) y secretaron cifras más altas de PTH.

Las fosforemias se comportaron a la inversa, siendo mayores en las glándulas más pequeñas.

Las cifras de PTH basales (estándar y preexerética) también guardan relación directa, y estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) con el peso y el volumen. Sus valores fueron aumentando progresivamente de valor desde los grupos 1 a los grupos 3, como se muestra en la figura 38, siendo mayores cuanto mayor era el peso y volumen de la glándula patológica.

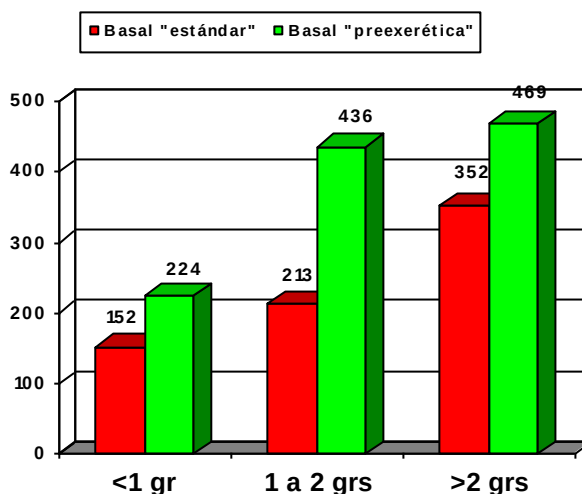


Figura 38: PTH basal estándar y preexerética en función del peso glandular.

Un fenómeno similar se produce también con los valores de las muestras postescisionales de la PTH. Existe una relación directa, estadísticamente significativa, entre el volumen glandular y las cifras de PTH tanto a los 10 ($p= 0,001$) como a los 25 minutos ($p= 0,0084$) (figura 39). Respecto al peso, aunque hay diferencias estadísticamente significativas, la relación no es proporcional.

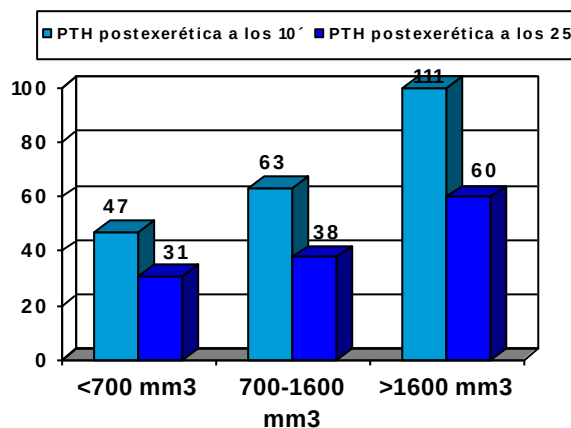


Figura 39: Valores de las muestras postexeréticas (a los 10 y 25 minutos) en función del volumen glandular.

No se observaron diferencias en los gradientes de descenso de la PTH sobre la basal estándar en ninguno de los grupos de peso y volumen, sin embargo, sí que hubo una relación directa y proporcional, y estadísticamente significativa, entre peso y volumen y gradientes de descenso sobre la basal **preexerética**, siendo las glándulas

mayores las que provocan descensos más acusados, mientras que las más pequeñas tendrán una curva de cinética de PTH más plana.

Respecto a la muestra basal preexerética, se observa también relación directa, y estadísticamente significativa ($p= 0,02$) entre la magnitud de los picos y el volumen de la glándula patológica, no pudiendo constatarse esta diferencia en cuanto al peso.

5.3.3. Relación de la producción de los picos y valles preexeréticos con la morfocinética glandular.

En la tabla 39 se presentan los resultados obtenidos para cada uno de los cuatro grupos descritos en el apartado 4.2.3.1.

Picos y valles de PTH Nº casos 261 % sobre el total	Grupo 1º ≥150 pg/ml Nº 43 16,74%	Grupo 2º >50 y < 150 pg/ml Nº 36 13,79 %	Grupo 3º ±50 pg/ml Nº 113 43,29%	Grupo 4º <50 pg/ml 69 26,43%	P valor
Valor medio de los picos en pg/ml(DE)	767 (DE 1.162)	86 (DE 24)	1 (DE 26)	- 112 (DE 68)	<0,0001
Peso glandular en mgrs (Media ± DE)	1.553 (DE 1.584)	1.170 (DE 1.496)	1.016 (DE 1.189)	1.050 (DE 1.163)	0,19
Volumen glandular en mm ³ (Media ± DE)	1.504 (DE 2.153)	1.021 (DE 1.491)	755 (DE 1.023)	785 (DE 949)	0,0542
PTH preoperatoria	260 (DE 260,02)	212,17 (DE 180,38)	154,96 (DE 78,08)	219,57 (158,66)	<0,0001
PTH basal estándar pg/ml (DE).	288,40 (DE 318,27)	188,69 (DE 140,41)	141,97 (DE 79,11)	223,54 (DE 132,30)	<0,0001
PTH basal preexerética pg/ml (DE).	1.055,56 (DE 1.223,44)	274,50 (DE 136,43)	142,70 (DE 83,09)	111,22 (DE 95,18)	<0,0001
PTH postexerética a los 10 m pg/ml (DE)	168,26 (DE 182,70)	72,08 (DE 56,01)	41,50 (37,12)	33,35 (DE 24,98)	<0,0001
Gradiente de caída a los 10 minutos sobre basal estándar	23,66 (DE 90,68)	55,92 (DE 32,79)	68,74 (DE 20,71)	84,62 (DE 6,88)	<0,0001
Gradiente de caída a los 10 m. sobre basal preexerética	81,62 (DE 10,89)	72,89 (DE 19,15)	67,47 (DE 21,23)	60,69 (DE 23,57)	<0,0001
PTH postexerética a los 25 m pg/ml (DE)	87,91 (DE 86,64)	46,86 (DE 42,94)	30,59 (DE 34,75)	24,59 (DE 21,53)	<0,0001
Gradiente de caída a los 25 minutos sobre basal estándar	59,50 (DE 40,73)	71,85 (DE 23,26)	76,47 (DE 19,64)	88,31 (DE 7,97)	<0,0001
Gradiente de caída los 25 minutos sobre basal preexerética	89,04 (DE 8,94)	82,51 (DE 15,14)	75,80 (DE 19,84)	68,96 (DE 32,04)	<0,0001

Tabla 39: Comparación de variables morfocinéticas según el valor de los picos

Grupo 1º (picos de amplio aumento ≥ 150 pg/ml).

43 casos (16,74 %) presentaron un pico de amplio aumento en la basal preexerética, con un valor medio de 767 pg/ml. Las glándulas responsables de estos picos de gran elevación fueron las más grandes, con un peso medio de 1.553 mg y un volumen medio de 1504 mm³. La relación del volumen con la magnitud del pico producido está cerca de alcanzar la significación estadística ($p=0,0542$) mientras que claramente no se alcanza significación con el peso ($p=0,19$).

Tras la exéresis del tejido patológico, los valores postescisionales de la PTH no llegaron al rango de la normalidad ni siquiera a los 25 minutos. Sus valores absolutos fueron de 168,26 pg/ml a los 10 minutos y 87,91 pg/ml a los 25 minutos, condicionando resultados negativos en la MIO.

En cuanto a la cinética de degradación de la PTH los gradientes de caída sobre el valor de la muestra basal estándar fueron pequeños: de 23,66 de media a los 10 minutos y 59,50 a los 25 minutos. Esto condicionará un resultado negativo en la MIO, aunque el paciente esté curado, en los Criterios que establecen la basal estándar para calcular el gradiente (Viena, Lupoli y Rotterdam). Los gradientes de descenso sobre la basal preexerética (la mayor de ambas en este grupo) fueron claramente superiores: 81,62 y 89,04 a los 10 y 25 minutos respectivamente.

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

En este grupo se incluyen 36 casos, con una elevación media de PTH de 86 pg/ml. Las glándulas responsables de estos picos de mediana elevación, tuvieron un peso medio de 1.170 mg y un volumen de 1.021 mm³, algo menores que las del grupo anterior.

Tras la exéresis del tejido patológico, los valores postescisionales de la PTH fueron de 72,08 pg/ml a los 10 minutos y 46,86 pg/ml a los 25 minutos. A los 10 minutos no consiguen rango de normalidad, aunque sí a los 25.

Los gradientes de caída de la PTH a los 10 y 25 minutos sobre el valor de la muestra basal estándar fueron de 55,92 y 71,85 respectivamente y superiores de nuevo sobre la basal preexerética: 72,89 y 82,51.

Grupo 3º (no hubo aumento ± 50 pg/ml).

En 113 casos (43,29%) no hubo ningún aumento de la PTH significativo. La media de los picos en este grupo fue de 1 pg/ml.

Las glándulas de este grupo tuvieron un peso y volumen aún menor que en grupo 2, con una media de 1.016 mg de peso y 755 mm³ de volumen.

Los valores postescisionales de la PTH fueron de 41,50 pg/ml a los 10 minutos y 30,59 pg/ml a los 25 minutos, ambos en rango normal.

Los gradientes de caída de la PTH a los 10 y 25 minutos sobre el valor de la muestra basal estándar fueron de 68,74 y 76,47 respectivamente y de 67,47 y 75,80 respectivamente, sobre la muestra basal preexerética, muy similares.

Grupo 4º (disminución o valle <50 pg/ml).

En 69 casos (26,43%) no solo no se produjo pico, sino que hubo una disminución de las cifras de PTH en la muestra preexerética. Este descenso tuvo un valor medio de 112 pg/ml.

Las glándulas de este grupo tuvieron un peso y volumen similar al grupo 3, pero claramente inferior al grupo 1 y 2. Su peso medio fue de 1050 mg y su volumen 785 mm³.

Los valores postescisionales de la PTH fueron de 33,35 pg/ml a los 10 minutos y 24,59 pg/ml a los 25 minutos, ambos en rango normal.

Los gradientes de caída de la PTH sobre el valor de la muestra basal estándar fueron de 84,62 a los 10 minutos, y 88,31 a los 25. Respecto a la preexerética los gradientes fueron de 60,69 y 68,96 a los 10 y 25 minutos respectivamente.

Análisis de resultados

Los picos más altos fueron producidos por glándulas con más peso y más volumen que las de los otros grupos, pero sin alcanzar significación estadística. (Ver figura 40).

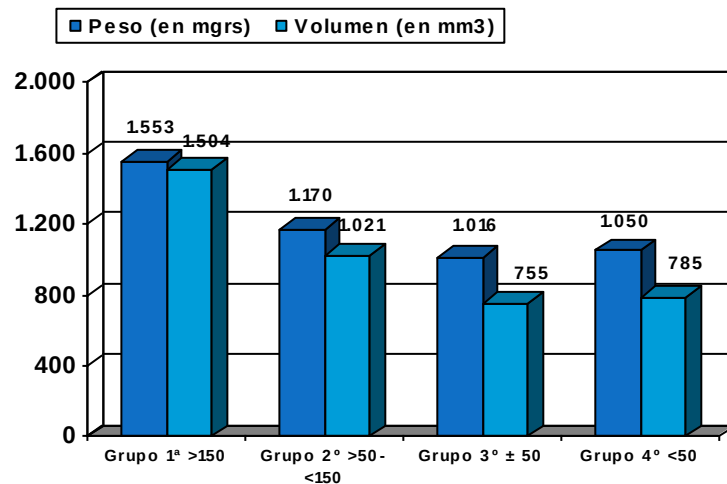


Figura 40: Correlación de los picos con el peso y volumen glandular

Existe una relación directa entre el valor de los picos y las cifras postescisionales de la PTH, tanto a los 10 ($p<0,0001$) como a los 25 minutos ($p<0,0001$), cuyos valores plasmáticos fueron decreciendo progresivamente, desde el grupo 1º hasta el grupo 4º. En la figura 41 se presentan de forma gráfica con los valores en pg/ml redondeados.

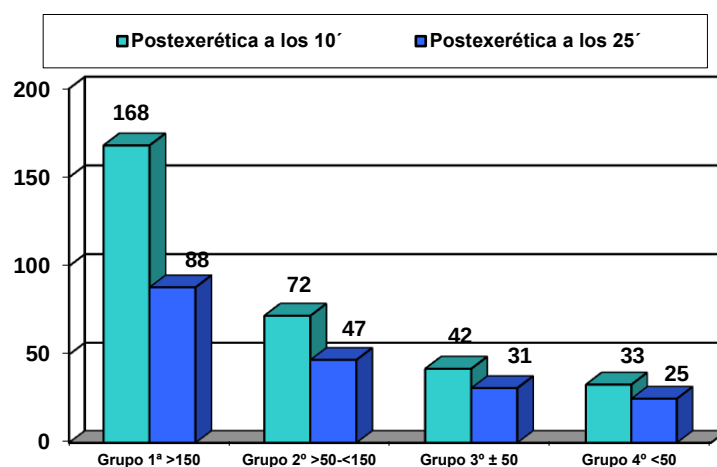


Figura 41: Correlación de los picos con la PTH postescisional

También hubo relación directa entre el valor de los picos y la cinética de degradación de la PTH ($p < 0,0001$). Los gradientes de descenso de la PTH se comportan de forma inversa según sea la muestra basal sobre la que se haga la comparación, como se muestra en la figura 42.

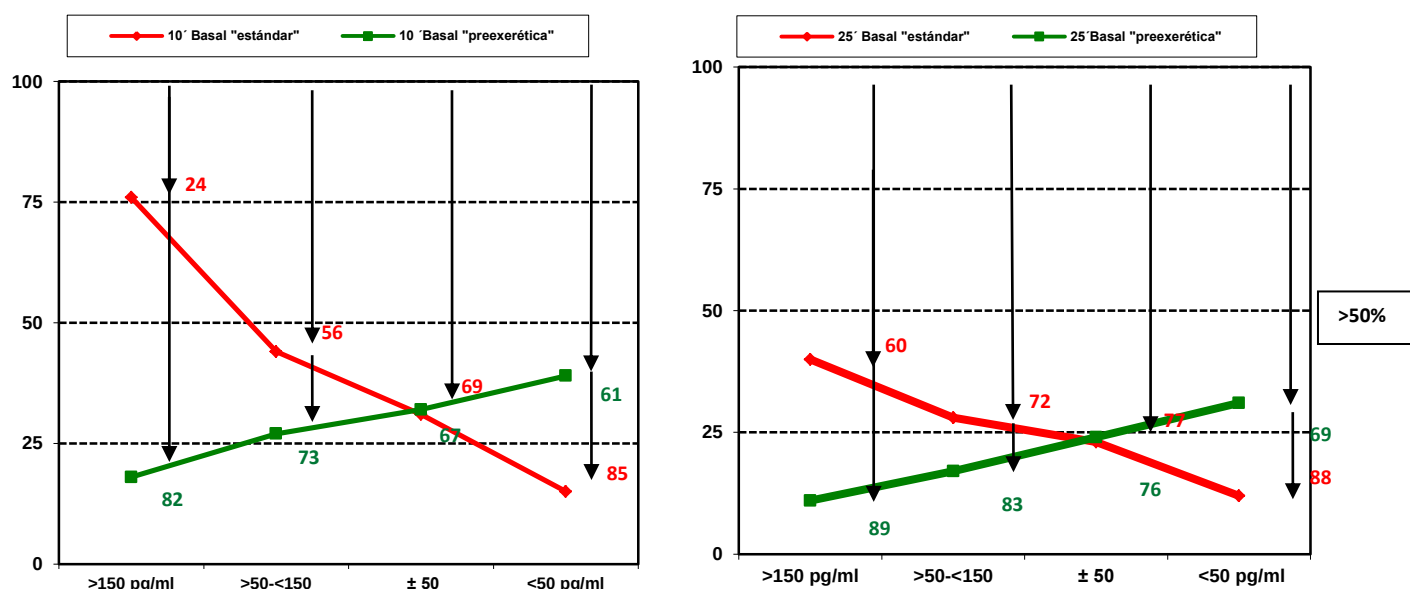


Figura 42: Correlación de los gradientes de caída de la PTH con los picos a los 10 y 25 min

Se observa que los gradientes sobre la basal estándar son pequeños en el grupo de amplio aumento, y van haciéndose mayores a medida que el valor de los picos disminuye. Cuando la referencia es la basal preexerética ocurre lo contrario: el grupo de picos de amplio aumento presenta unos gradientes muy elevados, y esto van disminuyendo conforme los picos se van aplanando y convirtiéndose en valles.

5.3.4. Aciertos y errores de la prueba en la MIO. Relación con la morfocinética glandular.

5.3.4.1. Pacientes no curados

Los pacientes no curados fueron 16. Ocho de ellos no se reintervinieron por diferentes motivos y continúan no curados en la actualidad. Tres pacientes fueron reintervenidos entre las 24 horas y el año siguiente a la primera intervención y fueron curados, y 5 pacientes fueron reevaluados en la misma intervención tras una primera MIOPTH negativa en la que se objetivó que no había sido extirpado todo el tejido patológico secretor. A estos 5 pacientes se les practicó una segunda MIOPTH en el mismo acto quirúrgico que resultó positiva.

En estos 16 casos la prueba no siempre fue negativa, pues algunos Criterios ofrecieron falsos positivos. Se exponen uno a uno los 8 Criterios de interpretación para analizar si hubo diferencias en la morfocinética glandular que justifiquen el acierto o el error de la prueba. (Tablas 40 a 47).

5.3.4.1.1. Criterio de Miami

Criterio de MIAMI	Verdaderos Negativos	Falsos Positivos	P valor (Wilcoxon)
10 MINUTOS (Nº y %)	10 (3,83%)	6 (2,3%)	
PTH basal estándar (pg/ml ± DE).	180,00 (DE 83,22)	127,83 (DE 70,00)	0,1952
PTH basal preexerética (pg/ml ± DE).	217,20 (DE 105,90)	268,33 (DE 164,32)	0,4916
Valor medio de los picos en pg/ml ± DE	37 (DE 59)	141 (DE 111)	0,0516
Peso glandular en mgrs (Media ± DE)	274 (DE 130)	777 (DE 947)	0,1059
Volumen glandular en mm ³ (Media ± DE)	253 (DE 257)	862 (DE 1.148)	0,1336
PTH postexerética a los 10 m (pg/ml ± DE)	167,30 (DE 80,66)	106,83 (DE 57,84)	0,1638
G. de caída sobre el valor basal más alto	20,14 (DE 16,01)	58,62 (DE 5,29)	0,0060
25 MINUTOS (Nº y %)	7 (2,68%)	9 (3,45%)	
PTH basal estándar (pg/ml ± DE).	184 (DE 98,13)	142,11 (DE 63,59)	0,3066
PTH basal preexerética (pg/ml ± DE).	201,14 (DE 105,19)	263,78 (DE 143,14)	0,2625
Valor medio de los picos en pg/ml ± DE	17 (DE 44)	122 (DE 99)	0,0226
Peso glandular en mgrs (Media ± DE)	293 (DE 176)	601 (DE 794)	0,7009
Volumen glandular en mm ³ (Media ± DE)	205 (DE 304)	691 (DE 945)	0,0720
PTH postexerética a los 25 m (pg/ml ± DE)	150,71 (DE 86,73)	98,78 (DE 54,93)	0,2227
G. de caída sobre el valor basal más alto	22,30 (DE 19,45)	62,16 (DE 8,69)	0,0050

Tabla 40: Comparación de variable morfocinéticas en los pacientes no curados aplicando el Criterio de Miami.

Las glándulas más grandes, de mayor peso y volumen produjeron más picos y más falsos positivos, aunque solo la producción de picos alcanzó significación estadística a los 25 minutos ($p = 0,0226$).

También ocurren más falsos positivos si la PTH basal es más baja, tanto a los 10 como a los 25 minutos.

5.3.4.1.2. Criterio de Viena y Viena modificado

Criterio de VIENA y VIENA modificado	Verdaderos Negativos	Falsos Positivos
Criterio de VIENA 10 MINUTOS (Nº y %)	16 (6,13%)	0
PTH basal estándar (pg/ml $\pm$ DE).	160,44 (DE 80,43)	
PTH basal preexerética (pg/ml $\pm$ DE).	236,38 (DE 128,00)	
Valor medio de los picos en pg/ml $\pm$ DE	76 (DE 94)	
Peso glandular en mgrs (Media $\pm$ DE)	506 (DE 671)	
Volumen glandular en mm ³ (Media $\pm$ DE)	496 (DE 777)	
PTH postexerética a los 10 m (pg/ml $\pm$ DE)	144,63 (DE 77,03)	
G. de caída sobre el valor basal estándar	9,89 (DE 19,52)	
Criterio de VIENA MODIFICADO 25 MINUTOS (Nº y %)	16 (6,13%)	0
PTH basal estándar (pg/ml $\pm$ DE).	160,44 (DE 80,43)	
PTH basal preexerética (pg/ml $\pm$ DE).	236,38 (DE 128,00)	
Valor medio de los picos en pg/ml $\pm$ DE	76 (DE 94)	
Peso glandular en mgrs (Media $\pm$ DE)	506 (DE 671)	
Volumen glandular en mm ³ (Media $\pm$ DE)	496 (DE 777)	
PTH postexerética a los 25 m (pg/ml $\pm$ DE)	121,50 (DE 72,98)	
G. de caída $\geq 50\%$ sobre el valor basal estándar	25,92 (DE 18,04)	

Tabla 41: Variables morfocinéticas en los pacientes no curados aplicando el Criterio de Viena

El Criterio de Viena no produjo ningún falso positivo, por lo que no se pudo establecer la comparativa de las características morfocinéticas en este caso.

5.3.4.1.3. Criterio de Halle

Criterio de HALLE	Verdaderos Negativos	Falsos Positivos
10 MINUTOS (Nº y %)	16 (6,13%)	
PTH basal estándar (pg/ml $\pm$ DE).	160,44 (DE 80,43)	
PTH basal preexerética (pg/ml $\pm$ DE).	236,38 (DE 128,00)	
Valor medio de los picos en pg/ml $\pm$ DE	76 (DE 94)	
Peso glandular en mgrs (Media $\pm$ DE)	506 (DE 671)	
Volumen glandular en mm ³ (Media $\pm$ DE)	496 (DE 777)	
PTH postexerética a los 10 m (pg/ml $\pm$ DE)	144,63 (DE 77,03)	
G. de caída $\geq 50\%$ sobre la muestra basal estándar	9,89 (de 19,52)	
25 MINUTOS (Nº y %)	16 (6,13%)	0
PTH basal estándar (pg/ml $\pm$ DE).	160,44 (DE 80,43)	
PTH basal preexerética (pg/ml $\pm$ DE).	236,38 (DE 128,00)	
Valor medio de los picos en pg/ml $\pm$ DE	76 (DE 94)	
Peso glandular en mgrs (Media $\pm$ DE)	506 (DE 671)	
Volumen glandular en mm ³ (Media $\pm$ DE)	496 (DE 777)	
PTH postexerética a los 25 m (pg/ml $\pm$ DE)	121,50 (DE 72,98)	
G. de caída $\geq 50\%$ sobre la muestra basal estándar	25,92 (18,04)	

Tabla 42: Variables morfocinéticas en los pacientes no curados aplicando el Criterio de Halle

Los pacientes no curados se detectaron bien, al 100%, tanto a los 10 como a los 25 minutos, y al igual que el de Viena, este Criterio no produce falsos positivos.

5.3.4.1.4. Criterio de Weber

Criterio de WEBER	Verdaderos Negativos	Falsos Positivos	p valor (Wilcoxon)
10 MINUTOS (Nº y %)	10 (3,83%)	6 (2,30%)	
PTH basal estándar (pg/ml $\pm$ DE).	180,00 (DE 83,22)	127,83 (DE 70,00)	0,1952
PTH basal preexerética (pg/ml $\pm$ DE).	217,20 (DE 105,90)	268,33 (DE 164,32)	0,4916
Valor medio de los picos en pg/ml $\pm$ d.t	37 (DE 59)	141 (DE 111)	0,0516
Peso glandular en mgrs (Media $\pm$ d.t)	274 (DE 130)	777 (DE 947)	0,1059
Volumen glandular en mm ³ (Media $\pm$ d.t)	253 (DE 257)	862 (DE 1.148)	0,1336
PTH postexerética a los 10 m (pg/ml $\pm$ d.t)	167,30 (DE 80,66)	106,83 (DE 57,84)	0,1638
G. de caída sobre la basal preexerética	20,14 (DE 16,01)	58,62 (DE 5,29)	0,0060
25 MINUTOS (Nº y %)	7 (2,68%)	9 (3,45%)	
PTH basal estándar (pg/ml $\pm$ DE).	184,00 (DE 98,13)	142,11 (DE 63,59)	0,3066
PTH basal preexerética (pg/ml $\pm$ DE).	201,14 (DE 105,19)	263,78 (DE 143,14)	0,2625
Valor medio de los picos en pg/ml $\pm$ d.t	17 (DE 44)	122 (DE 99)	0,0226
Peso glandular en mgrs (Media $\pm$ d.t)	293 (DE 176)	601 (DE 794)	0,7009
Volumen glandular en mm ³ (Media $\pm$ d.t)	205 (DE 304)	691 (DE 945)	0,0720
PTH postexerética a los 25 m (pg/ml $\pm$ d.t)	150,71 (DE 86,73)	98,78 (DE 54,93)	0,2227
G. de caída sobre la basal preexerética	22,30 (DE 19,45)	67,16 (DE 13,24)	0,0050

Tabla 43: Comparación de variables morfocinéticas en los pacientes no curados aplicando el Criterio de Weber

Este Criterio produce los mismos falsos positivos que el de Miami, con las mismas características morfocinéticas. Se producen más en glándulas grandes, que producen picos mayores, y esto es más acusado a los 25 minutos, donde se alcanza la significación estadística para los picos.

5.3.4.1.5 Criterio de Roma

Criterio de ROMA	Verdaderos Negativos	Falsos Positivos	p valor (Wilcoxon)
10 MINUTOS (Nº y %)	9 (3,45%)	7 (2,68%)	
PTH basal estándar (pg/ml ± DE).	191,11 (DE 80,01)	121 (DE 66,41)	0,0921
PTH basal preexerética (pg/ml ± DE).	233,67 (DE 97,81)	239,86 (DE 167,86)	1
Valor medio de los picos en pg/ml ± DEt	43 (DE 60)	119 (DE 111)	0,1890
Peso glandular en mgrs (Media ± DE)	274 (DE 130)	777 (DE 947)	0,1059
Volumen glandular en mm ³ (Media ± DE)	284 (DE 255)	739 (DE 1.098)	0,4310
PTH postexerética a los 10 m (pg/ml ± DE)	179,33 (DE 75,43)	100 (DE 55,81)	0,0514
G. de caída sobre el valor basal más alto	21,80 (DE 15,92)	52,32 (DE 17,36)	0,0183
25 MINUTOS (Nº y %)	6 (2,30%)	10 (3,83%)	
PTH basal estándar (pg/ml ± DE).	201,33 (DE 95,03)	135,90 (DE 63,09)	0,1366
PTH basal preexerética (pg/ml ± DE).	223,17 (DE 95,84)	244,30 (DE 148,35)	0,7095
Valor medio de los picos (pg/ml ± DE)	22 (DE 46)	108 (DE 102)	0,0771
Peso glandular en mgrs (Media ± DE)	293 (DE 176)	601 (DE 794)	0,7009
Volumen glandular en mm ³ (Media ± DE)	246 (DE 321)	621 (DE 917)	0,2405
PTH postexerética a los 25 m (pg/ml ± DE)	166,33 (DE 83,53)	94,60 (DE 53,44)	0,0933
G. de caída sobre el valor basal más alto	23,11 (DE 21,17)	57,69 (DE 16,36)	0,0144

Tabla 44: Comparación de variables morfocinéticas en los pacientes no curados aplicando el Criterio de Roma

Con este Criterio una cifra considerable de pacientes no curados presentaron un falso positivo. Sin embargo no hubo diferencias significativas entre la morfocinética de éstos respecto a los que la prueba acertó (VN). Se observa que los FP procedían de glándulas de mayor peso y volumen, con picos preexeréticos mayores.

5.3.4.1.6. Criterio de Charleston

Criterio de CHARLESTON	Verdaderos Negativos	Falsos Positivos	P valor (Wilcoxon)
10 MINUTOS (Nº y %)	13 (4,98%)	3 (1,15%)	
PTH basal estándar (pg/ml ± DE).	182,00 (DE 73,47)	67 (DE 3,61)	0,0219
PTH basal preexerética (pg/ml ± DE).	259,08 (DE 130,93)	138 (DE 46,51)	0,1985
Valor medio de los picos (pg/ml ± DE)	77 (DE 103)	71 (DE 49)	0,7915
Peso glandular en mgrs (Media ± DE)	518 (DE 774)	467 (DE 58)	0,1274
Volumen glandular en mm ³ (Media ± DE)	484 (DE 868)	545 (DE 293)	0,1915
PTH postexerética a los 10 m (pg/ml± DE)	164,85 (DE 70,89)	57 (DE 13)	0,0371
G. de caída sobre el valor basal más alto	30,92 (DE 21,10)	57,43 (DE 6,75)	0,1007
25 MINUTOS (Nº y %)	11 (4,21%)	5 (1,92%)	
PTH basal estándar (pg/ml ± DE).	196,82 (DE 69,45)	80,40 (DE 23,52)	0,0126
PTH basal preexerética (pg/ml ± DE).	288,45 (DE 130,93)	121,80 (DE 44,49)	0,0311
Valor medio de los picos (pg/ml ± DE)	92 (DE106)	41 (DE 54)	0,4401
Peso glandular en mgrs (Media ± DE)	542 (DE 817)	425 (DE 96)	0,1821
Volumen glandular en mm ³ (Media ± DE)	538 (DE 944)	413 (DE 314)	0,4742
PTH postexerética a los 25 m (pg/ml ± DE)	154,64 (DE 63,85)	48,60 (DE 10,92)	0,0079
G. de caída sobre el valor basal más alto	41,17 (DE 23,98)	56,63 (DE 18,63)	0,3241

Tabla 45: Comparación de variables morfocinéticas en los pacientes no curados aplicando el Criterio de Charleston

Las cifras más bajas de PTH basal guardan relación con la producción de falsos positivos, siendo estadísticamente significativo tanto a los 10 como a los 25 minutos. Además, a los 25 minutos existe también relación con la basal preexerética, pues siendo éstas más bajas también se producen falsos positivos. A diferencia de los anteriores Criterios, no se observa diferencia en volumen y peso glandular en cuanto a la producción de falsos positivos.

5.3.4.1.7. Criterio de Lupoli

Criterio de LUPOLI	Verdaderos Negativos	Falsos Positivos
10 MINUTOS (Nº y %)	16 (6,13%)	0
PTH basal estándar (pg/ml $\pm$ DE).	160,44 (DE 80,43)	
PTH basal preexerética (pg/ml $\pm$ DE).	236,38 (DE 128,00)	
Valor medio de los picos (pg/ml $\pm$ DE)	76 (DE 94)	
Peso glandular en mgrs (Media $\pm$ DE)	506 (DE 671)	
Volumen glandular en mm ³ (Media $\pm$ DE)	496 (DE 777)	
PTH postexerética a los 10 m (pg/ml $\pm$ DE)	144,63 (DE 77,03)	
G. de caída sobre el valor basal estándar	9,89 (DE 19,52)	
25 MINUTOS (Nº y %)	16 (6,13%)	0
PTH basal estándar (pg/ml $\pm$ DE).	160,44 (DE 80,43)	
PTH basal preexerética (pg/ml $\pm$ DE).	236,38 (DE 128,00)	
Valor medio de los picos (pg/ml $\pm$ DE)	76 (DE 94)	
Peso glandular en mgrs (Media $\pm$ DE)	506 (DE 671)	
Volumen glandular en mm ³ (Media $\pm$ DE)	496 (DE 777)	
PTH postexerética a los 25 m (pg/ml $\pm$ DE)	121,50 (DE 72,98)	
G. de caída sobre el valor basal más alto	25,92 (DE 18,04)	

Tabla 46: Variables morfocinéticas en los pacientes no curados aplicando el Criterio de Lupoli

Al igual que los Criterios de Viena y Halle, no produce falsos positivos, por lo que no procede ninguna comparación de parámetros morfocinéticos.

5.3.4.1.8. Criterio de Rotterdam

Criterio de Rotterdam	Verdaderos Negativos	Falsos Positivos
10 MINUTOS (Nº y %)	16 (6,13%)	0
PTH basal “estándar” (pg/ml ± DE).	160,44 (DE 80,43)	
PTH basal “preexerética” (pg/ml ± DE).	236,38 (DE 128,00)	
Valor medio de los “picos” en pg/ml ± DE	76 (DE 94)	
Peso glandular en mgrs (Media ± DE)	506 (DE 671)	
Volumen glandular en mm ³ (Media ± DE)	501 (DE 353)	
PTH postexerética a los 10 m (pg/ml ± DE)	144,63 (DE 77,03)	
G. de caída >70% sobre el valor basal más alto	9,89 (DE 15,92)	
25 MINUTOS (Nº y %)	16 (6,13%)	0
PTH basal “estándar” (pg/ml ± DE).	160,44 (DE 80,43)	
PTH basal “preexerética” (pg/ml ± DE).	236,38 (DE 128,00)	
Valor medio de los “picos” en pg/ml ± DE	76 (DE 94)	
Peso glandular en mgrs (Media ± DE)	506 (DE 671)	
Volumen glandular en mm ³ (Media ± DE)	501 (DE 353)	
PTH postexerética a los 25 m (pg/ml ± DE)	121,51 (DE 72,98)	
G. de caída >70% sobre el valor basal más alto	25,92 (DE 18,04)	

Tabla 47: Variables morfocinéticas en los pacientes no curados aplicando el Criterio de Rotterdam

Igualmente detecta correctamente todos los verdaderos negativos, y al no haber falsos positivos no procede la comparativa.

5.3.4.2. Pacientes curados

Corresponden a los 245 casos en los que se consiguió normocalcemia permanente por al menos 6 meses.

La mayoría fueron verdaderos positivos pero un porcentaje variable se manifestó como falso negativo (FN). Estos pacientes (FN) tuvieron que ser en ocasiones sometidos a exploraciones cervicales más extensas, buscando un tejido patológico adicional que finalmente no existía ya que estaban realmente curados.

Se exponen uno a uno los 8 Criterios para analizar si hubo diferencias en la morfocinética de los pacientes curados que justifiquen el acierto (VP) o el error (FN) en la prueba realizada. (Tablas de la 48 a la 55).

5.3.4.2.1. Criterio de Miami

Criterio de MIAMI	Verdaderos Positivos	Falsos Negativos	p valor (Wilcoxon)
10 MINUTOS (Nº y %)	237 (90,8%)	8 (3,07%)	
PTH basal estándar (pg/ml ± DE).	198,67 (DE 177,19)	126,25 (DE 52,55)	0,0877
PTH basal preexerética (pg/ml ± DE).	312,42 (DE 631,58)	155,63 (DE 106,08)	0,4941
Valor medio de los picos (pg/ml ± DE)	114 (DE 583)	29 (DE 68)	0,6196
Peso glandular en mgrs (Media ± DE)	1.188 (DE 1.344)	704 (DE 435)	0,4802
Volumen glandular en mm ³ (Media ± DE)	966 (DE 1.385)	492 (DE 259)	0,6673
PTH postexerética a los 10 m (pg/ml ± DE)	57,76 (DE 93,49)	102,13 (DE 58,07)	0,0011
G. de caída sobre el valor basal más alto	72,39 (DE 17,78)	29,64 (DE 16,07)	<0,0001
25 MINUTOS (Nº y %)	240 (91,95%)	5 (1,92%)	
PTH basal estándar (pg/ml ± DE).	198,46 (DE 176,08)	92,60 (DE 33,89)	0,0093
PTH basal preexerética (pg/ml ± DE).	311,70 (DE 627,71)	95,80 (DE 44,59)	0,0847
Valor medio de los picos (pg/ml ± DE)	113 (DE 580)	3 (DE 16)	0,9975
Peso glandular en mgrs (Media ± DE)	1.183 (DE 1.336)	636 (DE 459)	0,3786
Volumen glandular en mm ³ (Media ± DE)	959 (DE 1.378)	544 (DE 282)	0,9796
PTH postexerética a los 25 m (pg/ml ± DE)	34,75 (DE 44,42)	67,60 (DE 35,98)	0,0040
G. de caída sobre el valor basal más alto	86,85 (DE 7,65)	34,43 (8,23)	0.0003

Tabla 48: Comparación de variables morfocinéticas en los pacientes curados, aplicando el Criterio de Miami

Los pacientes que alcanzan cifras absolutas de PTH mayores (tanto a los 10 como a los 25 minutos) son con mayor probabilidad falsos negativos, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,0011$ y $p=0,0040$).

Las cifras preoperatorias más bajas de PTH se asocian a mayor porcentaje de FN aunque esto solo alcanza significación estadística a los 25 minutos ($p=0,0093$).

Respecto al tamaño y peso glandular son mayores (aunque no significativamente) las glándulas que producen VP. Las glándulas más pequeñas y funcionalmente menos activas podrían ser causa por tanto de la producción de FN.

5.3.4.2.2. Criterio de Viena y Viena modificado

Criterio de VIENA y VIENA modificado	Verdaderos Positivos	Falsos Negativos	p valor (Wilcoxon)
Criterio de VIENA	215	30	
10 MINUTOS (Nº y %)	(82,38%)	(11,49%)	
PTH basal estándar (pg/ml ± DE).	199,63 (DE 179)	172,43 (DE 143,07)	0,1310
PTH basal preexerética (pg/ml ± DE).	211,43 (DE 282,75)	994,37 (DE 1.452,25)	<0,0001
Valor medio de los picos (pg/ml ± DE)	12 (DE 165)	822 (DE 1.405)	<0,0001
Peso glandular en mgrs (Media ± DE)	1.213 (DE 1.393)	880 (DE 625)	0,6088
Volumen glandular en mm ³ (Media ± DE)	992 (DE 1.438)	659 (DE 578)	0,6689
PTH postexerética a los 10 m (pg/ml ± DE)	42,96 (DE 51,08)	175,67 (DE 192,95)	<0,0001
G. de caída sobre el valor basal estándar	77,11 (DE 11,18)	- 3,34 (DE 99,32)	<0,0001
Criterio de VIENA MODIFICADO	232	13	
25 MINUTOS (Nº y %)	(88,89%)	(4,98%)	
PTH basal estándar (pg/ml ± DE).	198,94 (DE 177,21)	149,31 (DE 124,19)	0,0319
PTH basal preexerética (pg/ml ± DE).	235,44 (DE 301,48)	1.589,69 (DE 2.058,23)	0,3254
Valor medio de los picos (pg/ml ± DE)	37 (DE 198)	1.440 (DE 1.979)	0,0091
Peso glandular en mgrs (Media ± DE)	1.190 (DE 1.355)	853 (DE 572)	0,7560
Volumen glandular en mm ³ (Media ± DE)	958 (DE 1.396)	822 (DE 600)	0,4017
PTH postexerética a los 25 m (pg/ml ± DE)	30,09 (DE 27,29)	130,54 (DE 124,41)	<0,0001
G. de caída sobre el valor basal estándar	83,10 (DE 9,67)	14,28 (DE 50,92)	<0,0001

Tabla 49: Comparación de variables morfocinéticas en los pacientes curados aplicando el Criterio de Viena

La producción de picos está relacionada con la aparición de falsos negativos, tanto a los 10 como a los 25 minutos, de forma estadísticamente significativa ($p < 0,0001$ y $p = 0,091$ respectivamente).

La cifra absoluta de PTH a los 10 minutos también fue mucho mayor en el grupo de FN.

De nuevo son más grandes en peso y volumen las glándulas que presentan mejores descensos y resultan en VP, aunque esta tendencia no se observa con tanta claridad a los 25 minutos como a los 10.

5.3.4.2.3. Criterio de Halle

Criterio de HALLE	Verdaderos Positivos	Falsos Negativos	p valor (Wilcoxon)
10 MINUTOS (Nº y %)	118 (45,21%)	127 (48,66%)	
PTH basal estándar (pg/ml ± DE).	138,54 (DE 57,40)	249,97 (DE 224,05)	<0,0001
PTH basal preexerética (pg/ml ± DE).	105,55 (DE 68,54)	494,75 (DE 819,38)	<0,0001
Valor medio de los picos (pg/ml ± DE)	-33 (DE 73)	245 (DE 771)	<0,0001
Peso glandular en mgrs (Media ± DE)	819 (DE 999)	1.488 (DE 1.497)	<0,0001
Volumen glandular en mm ³ (Media ± DE)	610 (DE 923)	1.264 (DE 1.1613)	<0,0001
PTH postexerética a los 10 m (pg/ml ± DE)	21,92 (DE 7,00)	93,85 (DE 118,84)	<0,0001
G. de caída sobre la muestra basal estándar	82,07 (DE 8,02)	53,50 (DE 58,13)	<0,0001
25 MINUTOS (Nº y %)	173 (66,28%)	72 (27,59%)	
PTH basal estándar (pg/ml ± DE).	158,38 (DE 87,73)	287,43 (DE 273,19)	<0,0001
PTH basal preexerética (pg/ml ± DE).	144,21 (DE 112,58)	699,17 (DE 1.038,49)	<0,0001
Valor medio de los picos (pg/ml ± DE)	-14 (DE 110)	412 (DE 986)	<0,0001
Peso glandular en mgrs (Media ± DE)	1.020 (DE 1.154)	1.527 (DE 1.615)	0,0074
Volumen glandular en mm ³ (Media ± DE)	775 (DE 1.060)	1.370 (DE 1.849)	0,0009
PTH postexerética a los 25 m (pg/ml ± DE)	19,09 (DE 7,55)	74,64 (66,64)	<0,0001
G. de caída sobre la muestra basal estándar	85,80 (DE 7,52)	64,19 (DE 33,05)	<0,0001

Tabla 50: Comparación de variables morfocinéticas en los pacientes curados aplicando el Criterio de Halle

Las glándulas más grandes, con basales más altas tanto estándar como preexeréticas, y picos más altos, produjeron un número mayor de FN. Esta diferencia observada es estadísticamente significativa para todos los parámetros.

Este tipo de glándulas, más activas, son por contrario las que más VP ofrecen con arreglo a otros Criterios menos restrictivos como el de Miami o el de Viena.

5.3.4.2.4. Criterio de Weber

Criterio de WEBER	Verdaderos Positivos	Falsos Negativos	p valor (Wilcoxon)
10 MINUTOS (Nº y %)	215 (82,38%)	30 (11,49%)	
PTH basal estándar (pg/ml $\pm$ DE).	201,74 (DE 182,29)	157,30 (DE 102,82)	0,0369
PTH basal preexerética (pg/ml $\pm$ DE).	338,47 (DE 657,35)	83,93 (DE 89,09)	<0,0001
Valor medio de los picos (pg/ml $\pm$ DE)	137 (DE 607)	-73 (DE 92)	<0,0001
Peso glandular en mgrs (Media $\pm$ DE)	1.239 (DE 1.392)	678 (DE 424)	0,0617
Volumen glandular en mm ³ (Media $\pm$ DE)	1.011 (DE 1.439)	522 (DE 446)	0,1126
PTH postexerética a los 10 m (pg/ml $\pm$ DE)	59,89 (DE 97,29)	54,33 (DE 50,98)	0,7344
G. de caída sobre la basal preexerética	76,90 (DE 10,02)	28,67 (DE 16,44)	<0,0001
25 MINUTOS (Nº y %)	230 (88,12%)	15 (5,74%)	
PTH basal estándar (pg/ml $\pm$ DE).	200,71 (DE 177,91)	128,73 (DE 103,05)	0,0016
PTH basal preexerética (pg/ml $\pm$ DE).	322,97 (DE 638,75)	66,93 (DE 61,54)	<0,0001
Valor medio de los picos (pg/ml $\pm$ DE)	122 (DE 590)	-62 (DE 69)	0,0034
Peso glandular en mgrs (Media $\pm$ DEt)	1.211 (DE 1.354)	524 (DE 357)	0,0157
Volumen glandular en mm ³ (Media $\pm$ DE)	987 (DE 1.399)	390 (DE 340)	0,0465
PTH postexerética a los 25 m (pg/ml $\pm$ DEt)	34,66 (DE 44,70)	47,00 (DE 39,86)	0,0865
G. de caída sobre el valor la basal preexerética	83,05 (DE 9,99)	20,46 (DE 47,97)	<0,0001

Tabla 51: Comparación de variables morfocinéticas en los pacientes curados aplicando el Criterio de Weber

Las cifras de PTH a los 10 minutos fueron similares, pero para producir VP fue preciso mayores preexeréticas y picos más pronunciados ($p < 0,0001$), es decir, si los picos son planos se pueden producir FN, a diferencia del Criterio de Viena.

Respecto al tamaño y peso, cuanto más grandes mejor acierta el Criterio, y las glándulas más pequeñas provocan más FN, de forma estadísticamente significativa a los 25 minutos.

5.3.4.2.5. Criterio de Roma

Criterio de ROMA	Verdaderos Positivos	Falsos Negativos	p valor (Wilcoxon)
10 MINUTOS (Nº y %)	239 (91,57%)	6 (2,30%)	
PTH basal estándar (pg/ml $\pm$ DE).	197,60 (DE 176,83)	144,67 (DE 47,03)	0,5012
PTH basal preexerética (pg/ml $\pm$ DE).	310,34 (DE 629,33)	186 (DE 106,22)	0,8498
Valor medio de los picos (pg/ml $\pm$ DE)	113 (DE 581)	41 (DE 76)	0,4684
Peso glandular en mgrs (Media $\pm$ DE)	1.181 (DE 1.340)	788 (DE 479)	0,8057
Volumen glandular en mm ³ (Media $\pm$ DE)	962 (DE 1.380)	510 (DE 280)	0,7565
PTH postexerética a los 10 m (pg/ml $\pm$ DE)	57,70 (DE 93,10)	119,17 (DE 57,62)	0,0012
G. de caída sobre el valor basal más alto	80,47 (DE 9,94)	37,02 (DE 18,35)	0,0003
25 MINUTOS (Nº y %)	245 (93,87%)	0	
PTH basal estándar (pg/ml $\pm$ DE).	196,30 (DE 174,97)		
PTH basal preexerética (pg/ml $\pm$ DE).	307,30 (DE 623,16)		
Valor medio de los picos (pg/ml $\pm$ DE)	111 (DE 574)		
Peso glandular en mgrs (Media $\pm$ DE)	1.183 (DE 1.336)		
Volumen glandular en mm ³ (Media $\pm$ DE)	1.171 (DE 1.326)		
PTH postexerética a los 25 m (pg/ml $\pm$ DE)	35,42 (DE 44,44)		
G. de caída sobre el valor basal más alto	85,18 (DE 10,64)		

Tabla 52: Comparación de variables morfocinéticas en los pacientes curados aplicando el Criterio de Roma

Solo hubo diferencia significativa en la cifra absoluta de PTH a los 10 minutos ($p=0,0012$)

que lógicamente fue mayor en el grupo de FN . Las glándulas más pequeñas produjeron también más FN a los 10 minutos, pero sin significación estadística, y a los 25 minutos no se pudo establecer ninguna comparativa porque no se produjo ningún FN.

5.3.4.2.6. Criterio de Charleston

Criterio de CHARLESTON	Verdaderos Positivos	Falsos Negativos	p valor (Wilcoxon)
10 MINUTOS (Nº y %)	232 (88,89%)	13 (4,98%)	
PTH basal estándar (pg/ml $\pm$ DE).	195,41 (DE 174,88)	212,31 (DE 182,87)	0,8314
PTH basal preexerética (pg/ml $\pm$ DE).	309,68 (DE 635,85)	264,85 (DE 287,26)	0,4185
Valor medio de los picos (pg/ml $\pm$ DE)	114 (DE 589)	53 (DE 123)	0,2940
Peso glandular en mgrs (Media $\pm$ DE)	1.194 (DE 1.356)	779 (DE 446)	0,6412
Volumen glandular en mm ³ (Media $\pm$ DE)	972 (DE 1.397)	572 (DE 399)	0,8025
PTH postexerética a los 10 m (pg/ml $\pm$ DE)	55,09 (DE 90,73)	132,62 (DE 102,45)	<0,0001
G. de caída sobre el valor basal más alto	72,74 (DE 17,78)	39,77 (DE 17,44)	<0,0001
25 MINUTOS (Nº y %)	235 (90,04%)	10 (3,83%)	
PTH basal estándar (pg/ml $\pm$ DE).	194,53 (DE 173,94)	237,90 (DE 203,24)	0,4447
PTH basal preexerética (pg/ml $\pm$ DE).	307,73 (DE 632,03)	297,10 (DE 322,18)	0,3305
Valor medio de los picos (pg/ml $\pm$ DE)	113 (DE 585)	59 (DE 135)	0,2926
Peso glandular en mgrs (Media $\pm$ DE)	1.184 (DE 1.350)	884 (DE 436)	0,8187
Volumen glandular en mm ³ (Media $\pm$ DE)	964 (DE 1.390)	649 (DE 417)	0,7629
PTH postexerética a los 25 m (pg/ml $\pm$ DE)	33,26 (DE 43,65)	86 (DE 32,37)	<0,0001
G. de caída sobre el valor basal más alto	80,29 (DE 20,45)	54,02 (DE 25,24)	<0,0001

Tabla 53: Comparación de variables morfocinéticas en los paciente curados aplicando el Criterio de Charleston

El Criterio de Charleston no ofrece ninguna diferencia morfocinética que explique acierto o error en los pacientes curados. De nuevo hay una tendencia, pero no significativa, a que las glándulas más pequeñas produzcan FN.

5.3.4.2.7. Criterio de Lupoli

Criterio de LUPOLI	Verdaderos Positivos	Falsos Negativos	p valor (Wilcoxon)
10 MINUTOS (Nº y %)	162 (62,07%)	83 (31,80%)	
PTH basal estándar (pg/ml $\pm$ DE).	203,76 (DE 166,53)	183,75 (DE 190,57)	0,0532
PTH basal preexerética (pg/ml $\pm$ DE).	172,71 (DE 200,43)	569,99 (DE 983,27)	<0,0001
Valor medio de los picos (pg/ml $\pm$ DE)	-31 (DE 100)	388 (DE 918)	<0,0001
Peso glandular en mgrs (Media $\pm$ DE)	1.162 (DE 1.387)	1.190 (DE 1.208)	0,4940
Volumen glandular en mm ³ (Media $\pm$ DE)	934 (DE 1.469)	984 (DE 1.144)	0,1186
PTH postexerética a los 10 m (pg/ml $\pm$ DE)	32,59 (DE 20,78)	111,17 (DE 143,7)	<0,0001
G. de caída sobre el valor basal estándar	82,33 (DE 6,65)	37,86 (DE 66,95)	<0,0001
25 MINUTOS (Nº y %)	206 (78,93%)	39 (14,94%)	
PTH basal estándar (pg/ml $\pm$ DE).	204,32 (DE 186,19)	153,97 (DE 85,78)	0,0672
PTH basal preexerética (pg/ml $\pm$ DE).	213,96 (DE 291,88)	800,31 (DE 1.314,59)	0,0004
Valor medio de los picos (pg/ml $\pm$ DE)	10 (DE 165)	646 (DE 1.271)	<0,0001
Peso glandular en mgrs (Media $\pm$ DE)	1.223 (DE 1.403)	896 (DE 757)	0,2952
Volumen glandular en mm ³ (Media $\pm$ DE)	994 (DE 1.457)	725 (DE 681)	0,6870
PTH postexerética a los 25 m (pg/ml $\pm$ DE)	26,61 (DE 25,57)	81,92 (DE 80,73)	<0,0001
G. de caída sobre el valor basal estándar	85,59 (DE 6,74)	46,99 (DE 37,28)	<0,0001

Tabla 54: Comparación de variables morfocinéticas en los pacientes curados aplicando el Criterio de Lupoli

Con el Criterio de Lupoli solo la presencia de picos elevados se relaciona significativamente con la aparición de FN tanto a los 10 como a los 25 minutos.

El peso y tamaño glandular es muy similar en ambos grupos.

5.3.4.2.8. Criterio de Rotterdam

Criterio de Rotterdam	Verdaderos Positivos	Falsos Negativos	P valor (Wilcoxon)
10 MINUTOS (Nº y %)	204 (78,16%)	41 (15,71%)	
PTH basal estándar (pg/ml ± DE).	188,83 (DE 152,19)	233,46 (DE 259,79)	0,3835
PTH basal preexerética (pg/ml ± DE).	180,78 (DE 188,09)	936,80 (DE 1.301,09)	<0,0001
Valor medio de los picos (pg/ml ± DE)	-8 (DE 111)	703 (DE 1.230)	<0,0001
Peso glandular en mgrs (Media ± DE)	1.173 (DE 1.368)	1.166 (DE 1.115)	0,6734
Volumen glandular en mm ³ (Media ± DE)	945 (DE 1.414)	977 (DE 1.104)	0,4630
PTH postexerética a los 10 m (pg/ml ± DE)	35,99 (DE 21,09)	174,73 (DE 184)	<0,0001
G. de caída sobre el valor basal estándar	78,29 (DE 10,19)	12,41 (DE 88,59)	<0,0001
25 MINUTOS (Nº y %)	230 (88,12%)	15 (5,75%)	
PTH basal estándar (pg/ml ± DE).	198,80 (DE 177,98)	157,93 (DE 117,21)	0,1199
PTH basal preexerética (pg/ml ± DE).	232,36 (DE 299,29)	1.456,33 (DE 1.942,02)	0,1254
Valor medio de los picos (pg/ml ± DE)	34 (DE 194)	1.298 (DE 1.874)	0,0025
Peso glandular en mgrs (Media ± DE)	1.189 (DE 1.358)	913 (DE 648)	0,8604
Volumen glandular en mm ³ (Media ± DE)	956 (DE 1.401)	866 (DE 613)	0,2672
PTH postexerética a los 25 m (pg/ml ± DE)	29,48 (DE 26,61)	126,47 (DE 115,68)	<0,0001
G. de caída sobre el valor basal estándar	83,36 (DE 9,30)	19,48 (DE 49,10)	<0,0001

Tabla 55: Comparación de variables morfocinéticas en los pacientes curados aplicando el Criterio de Rotterdam

Los picos de excreción condicionan la aparición de FN siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa. No se observan diferencias entre ambos grupos en cuanto a peso y volumen glandular.



DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

La introducción de la Monitorización Intraoperatoria de la parathormona en el HPTP ha modificado en estas dos últimas décadas de forma radical el enfoque terapéutico de esta entidad ya que el criterio intraoperatorio de toma de decisiones ha pasado de ser morfológico a ser bioquímico o funcional.

Anteriormente a la implementación de esta técnica el cirujano determinaba, mediante una exploración cervical bilateral obligatoria que exigía la identificación de todas las paratiroides, cuál o cuáles eran las glándulas patológicas según su forma, tamaño y aspecto. Y aunque se disponía de biopsia intraoperatoria, que confirmaba la naturaleza del tejido extirpado, nada podía asegurar al cirujano que se había extirpado todo el tejido patológico hipersecretor.

Sin embargo, basándose en la cinética glandular, la MIOPTH es capaz de confirmar durante la intervención quirúrgica que todo el tejido patológico ha sido extirpado, sin necesidad de visualizarlo, lo que permite al cirujano predecir la curación del paciente durante el propio acto quirúrgico, con una gran (aunque no total) fiabilidad.

Con la ayuda de los estudios de localización preoperatoria, como la gammagrafía con Tecnecio 99 m sestamibi y la ecografía cervical, la MIOPTH ha permitido cambiar el enfoque quirúrgico desde la cervicotomía bilateral obligatoria, con la identificación y extirpación de todas las glándulas paratiroides macroscópicamente patológicas, a la exploración selectiva (cirugía mínimamente invasiva), dirigida a extirpar exclusivamente la glándula o glándulas previamente identificadas. Si se normalizan, o descienden adecuadamente, los valores de la concentración plasmática de la PTH, la prueba confirmaría la extirpación completa de todo el tejido paratiroideo hiperfuncionante, antes de concluir la intervención quirúrgica, sin la obligatoria visualización de las restantes glándulas paratiroides normofuncionantes. Y a la inversa, permitiría también señalar la presencia de tejido hipersecretor adicional, si no se produce una caída adecuada de la PTH, indicándonos que es necesario convertir el abordaje selectivo en una cervicotomía más amplia y continuar la búsqueda para conseguir el éxito operatorio.

Este capítulo de Discusión lo abordaremos inicialmente evaluando las características demográficas de la serie y las diferencias encontradas, en las variables epidemiológicas estudiadas, en función de la edad y el sexo.

A continuación intentaremos aclarar, según nuestra experiencia y con nuestros resultados, las controversias relacionadas con los aspectos técnicos de la prueba, fundamentalmente con la toma de las muestras sanguíneas necesarias para realizar el estudio y los Criterios que se utilizan para su interpretación y obtención de los resultados.

Después profundizaremos en la esencia de la MIO analizando de forma crítica los resultados obtenidos, los valores de la prueba y las curvas ROC que se generan al aplicar esta técnica a nuestra serie de pacientes, cotejándolos con los de otros autores, con el fin de descubrir su fiabilidad. En la literatura hay trabajos que comparan los diferentes Criterios de interpretación, sin embargo ninguno analiza conjuntamente los 8 Criterios que evaluamos en nuestro estudio, ni se detiene en investigar cómo se modificarían éstos aplicándolos en diferentes tiempos.

Hay varios trabajos de referencia que presentan resultados dispares sobre esta cuestión, sobre los que basaremos la discusión: En 2003, Carneiro et al.²⁹ presentan una comparativa entre los Criterios de Miami, Viena, Weber y otras variantes. Un trabajo similar publican Chiu et al.⁴⁷ en 2006, aunque con diferentes resultados, como veremos más adelante. Más recientemente (en 2009 inicialmente Barczinsky et al.⁴⁸ y posteriormente en 2014 Papier et al.⁹⁹), el mismo grupo de trabajo polaco presenta dos estudios en los que se comparan los Criterios de Miami, Viena, Halle y Roma. También discutiremos los resultados del trabajo de Riss et al.¹⁰⁰, en el que se comparan los Criterios Miami, Viena y Halle teniendo en cuenta el impacto de la aparición de picos en la interpretación de la MIO.

Finalmente, completaremos la discusión repasando la influencia de la morfocinética glandular en la producción de los picos preexeréticos, y en los aciertos y errores de la prueba, tratando de elaborar una serie de “perfiles de riesgo” o “retratos robot” de las variables morfocinéticas que pueden alertar al cirujano de la presencia de un posible error en la prueba.

6.1. Descriptiva general de la muestra

La serie objeto de este estudio está formada por 253 pacientes, de los cuales 203 fueron mujeres (80,24%) frente a 50 varones (19,76%). Es una relación de 4 a 1, ligeramente superior a la descrita en la literatura³ con una relación de entre 2-3 mujeres por varón.

Sin embargo, en los trabajos comparativos analizados el porcentaje de mujeres asciende a 75%⁴⁷ 86,9%⁴⁸ y 87%⁹⁹ asimilándose más a nuestra serie. Este dato puede ser relevante puesto que como veremos más adelante el sexo influye en los parámetros morfológicos glandulares, y éstos a su vez condicionan la cinética de la PTH.

Respecto a la edad, la literatura describe el pico de incidencia entre los 50-60 años³, mientras que en nuestra serie la edad media es superior (63,45 años).

Las medias de los valores diagnósticos de calcemia y PTH fueron respectivamente 11,42 mg/dl y 197, 18 pg/ml, cifras más altas que las de otros trabajos publicados^{51, 101-103} pero inferiores a las recogidas en países menos desarrollados¹⁰⁴.

Este hecho se debe a que en los países occidentales la enfermedad se diagnostica en estadios más precoces, cuando es asintomática. Sin embargo en los países menos desarrollados, en los que no se analiza de forma rutinaria la calcemia, la enfermedad se presenta en estadios más avanzados, con adenomas que han presentado mayor crecimiento, y que provocan hipercalcemia más marcada, con PTH mayor al diagnóstico.

Las glándulas extirpadas tuvieron un peso medio de 1.150 mg con un volumen medio de 946 mm³. A este respecto, algunos trabajos^{51,102} informan de pesos medios glandulares menos elevados, mientras que en otros por el contrario los pesos son muy superiores^{104,105}. El peso y el volumen de las glándulas patológicas, al igual que la calcemia, guardan relación con la precocidad con que se haga el diagnósticos de HPTP y ésta con el nivel de desarrollo sociosanitario del país.

6.2. Monitorización intraoperatoria de la PTH

6.2.1. Aspectos controvertidos

6.2.1.1 Indicaciones de la MIO

Aunque la mayoría de cirujanos y Centros admiten la utilización de la MIO en todos los casos, y la indican especialmente en la paratiroidectomía selectiva, hay algunos que cuestionan su aplicación sistemática alegando que puede alargar la duración de la intervención y que para que sea realmente útil debería superara la precisión de la exploración cervical bilateral, con tasas de curación superiores al 95%¹⁵. Otro argumento en contra de su utilización en los abordajes selectivos es que puede provocar falsos negativos (entre un 5-10% de los casos), que exigen la conversión innecesaria a una exploración cervical bilateral⁴¹.

Por estos motivos algunos autores opinan que, cuando la ecografía y la gammagrafía MIBI son coincidentes en la localización inequívoca del adenoma, la MIO no estaría indicada, porque en estas circunstancias el fracaso quirúrgico sería menor al 2% y la MIO no permitía mejorarlo⁹⁶.

Sin embargo otros expertos, como Carneiro et al.²⁸ señalan que, incluso en este grupo de pacientes altamente seleccionados, el éxito operatorio de la paratiroidectomía guiada por MIOPTH es superior al 99% en comparación con el 97% alcanzado cuando el estudio de localización es la única guía para determinar la extensión de la paratiroidectomía.

En este sentido también apuestan por la realización sistemática de la MIOPTH otros autores: Bobanga et al.⁹⁷ lo justifican señalando que en un 6% de pacientes los hallazgos intraoperatorios no coinciden con lo que sugerían las pruebas de localización preoperatoria, y De Gregorio et al.⁹⁸ debido a la alta tasa de adenomas dobles que encuentra en su serie.

Con todo, independientemente de su papel estelar en la paratiroidectomía selectiva, la MIO puede tener también una indicación específica en la enfermedad multiglandular, y en casos complejos, como las reintervenciones, el carcinoma de paratiroides y en los adenoma ectópicos.

6.2.1.2. Estandarización de la técnica

La MIOPTH tiene como base la rápida cinética de degradación de la PTH, cuya vida media en el torrente sanguíneo una vez liberada por las glándulas paratiroides, es inferior a los 5 minutos lo que permite su medición intraoperatoria y la comparación de su concentración plasmática, tras la extirpación del tejido secretor patológico (PTH postescisional), con la de la PTH previa a su exéresis (PTH basal) y observar su descenso (o no). Esta técnica, desarrollada por Irvin et al.²⁵ en 1.991, se ha consolidado como prueba diagnóstica de eficacia terapéutica.

Para su ejecución se toman diferentes muestras sanguíneas en el perioperatorio, en diferentes momentos de la intervención. Existe gran variabilidad en la literatura en cuanto al número de muestras sanguíneas que se deben tomar, el momento de su extracción, e incluso el tipo de vía de la cual se deben extraer, lo que justifica las diferencias en los trabajos publicados.

Muestras basales y aspectos técnicos

Respecto a la definición de las muestras, en nuestro Servicio, y en este estudio, denominamos muestra basal “estándar”, (al igual que proponían otros autores^{26,99} en los primeros años de andadura de esta técnica) a aquella que se obtiene el mismo día de la intervención quirúrgica, antes de pasar el paciente a quirófano y de iniciarse las maniobras anestésicas. Se evita así que pueda artefactarse la cifra de PTH en plasma tras la manipulación del cuello en las maniobras de intubación y ventilación. Recientemente han surgido autores que discrepan, y prefieren tomar la muestra basal después de la inducción anestésica, pues refieren mayor exactitud en la MIOPTH aplicando el Criterio de Miami sobre esta basal que sobre la basal preinducción¹⁰⁶, pero constituyen la excepción.

La segunda muestra basal que definimos es la “preexerética”, que se obtiene intraoperatoriamente en el momento en que se identifica el adenoma y antes de proceder a la ligadura de su pedículo vascular. Nussbaum et al.²³ ya proponían en 1988 esta muestra como la más adecuada, ya que si se obtiene tras la interrupción del suministro vascular a la glándula, la concentración de PTH podría descender rápidamente y artefactar el resultado.

Las dos muestras basales que hemos definido son diferentes. Además de la elevación (y otras veces, disminución) de los valores de la muestra preexerética con relación a los de la basal estándar, existe una gran dispersión y diferencia ($p < 0,001$) de las concentraciones de las muestras preexeréticas con relación a las de la basal estándar. Esto se debe a que, por la manipulación intraoperatoria accidental del adenoma, se pueden producir picos de elevación y también disminuciones (valles) del valor de la PTH, que se detectan en la muestra basal preexerética. Se discute este aspecto más adelante.

En cuanto a la obtención de las muestras, existe controversia respecto a la conveniencia de utilizar una vía arterial o venosa. La vía arterial es más difícil de canalizar y puede asociarse a complicaciones⁴⁷ por lo que en nuestro Servicio no se usa. Lo mismo ocurre con las vías venosas centrales, menos sencillas de canalizar y asociadas a complicaciones que resulta excesivo asumir en un procedimiento quirúrgico que puede realizarse con una vía periférica. Además las vías centrales producen valores absolutos de PTH mayores que las periféricas^{26,33}, por lo que artefactarían la dinámica de degradación a interpretar. Así, en nuestro estudio se usó de forma general una vía venosa periférica, específica para la extracción de las muestras de la MIO, en concreto la vena antecubital del antebrazo.

La vía venosa periférica exige una serie de cuidados en el intraoperatorio para evitar errores. El posicionamiento de los brazos a lo largo del cuerpo puede condicionar obstrucción de la vía que impida la extracción en el momento exacto en que se precise la muestra. Este hecho es de gran importancia, pues si la vía no permanece permeable la extracción puede demorarse, comenzando la degradación de la PTH dada su corta vida media, y artefactarse el resultado. Por este motivo algunos autores recomiendan el acceso arterial²⁸.

Por otra parte, la infusión de suero salino para mantener la vía permeable puede producir dilución de la muestra²⁸, y este es el motivo por el cual en nuestro protocolo se desechan los primeros 10 cc de sangre que se obtienen. Además se llena por completo el tubo de EDTA y se manipula la muestra con precaución, evitando cualquier agitación pues está descrito que la hemólisis puede producir también niveles falsamente bajos de PTH³².

Muestras postescisionales

Existe gran controversia también en este punto, tanto en el número de muestras que deben extraerse, como en el momento en el que deben tomarse.

Algunos autores proponen la toma de la primera muestra a solo 3 minutos de la exéresis³⁵ mientras que otros recomiendan esperar a los 5 minutos^{29,107}.

En cualquier caso, tanto a los 3 como a los 5 minutos, en nuestra experiencia estas muestras resultan excesivamente precoces aunque, como hemos señalado, la vida media de la hormona sea corta (menor a 5 minutos). De hecho los resultados con estas muestras tan precoces son dispares^{29,36,108}, probablemente porque no se recogen posibles retardos en la degradación hormonal, y en el caso de producción de picos preexeréticos amplios no da tiempo a que la hormona se degrade.

La mayoría de los autores recomiendan por tanto esperar a los 10 minutos para la primera, y a veces única, muestra postescisional^{33,35,45,109}, mientras que otros proponen una espera de 15 minutos³⁰ e incluso de 20^{42,43}.

En la medida en que la extracción sanguínea se demora la hormona dispone de más tiempo para degradarse por lo que un descenso que parece insuficiente a los 10 minutos, puede convertirse en uno adecuado si se espera unos minutos más. En nuestro estudio se recoge por tanto una muestra a los 10 minutos y otra más tardía, a los 25 minutos de la exéresis, que recogería estos falsos negativos transformándoles en verdaderos positivos. En este sentido Caló et al.¹¹⁰ presentan una serie de 188 pacientes en la que observan que más de un 6% de los pacientes con un resultado FN a los 10 minutos se transforman en VP esperando solamente 10 minutos más, y señalan, al igual que nosotros, que en estos casos se evitó una exploración cervical bilateral que hubiera sido infructuosa.

La cinética de degradación de la PTH en pacientes con insuficiencia renal aún no está bien establecida. Hay trabajos recientes que demuestran, que ésta es similar a la que se produce en pacientes con función renal normal¹¹¹, y que por tanto la MIOPTH puede utilizarse con fiabilidad en ellos. Sin embargo, la degradación de la PTH en este contexto puede ser más lenta¹¹², y una muestra recogida a los 25 minutos recogería los descensos de PTH que aún no se han producido a los 10.

Además se sabe que algunos pacientes presentan descensos más lentos de PTH tras una paratiroidectomía exitosa por una vida media prolongada de la hormona¹¹³, por lo que una muestra tomada a los 10 minutos podría resultar demasiado precoz, resultando en estos casos evidente la necesidad de tomar una muestra más tardía para evitar los FN.

6.2.1.3. Selección de la muestra basal de referencia, del momento de extracción de la muestra postescisional y del gradiente de caída

Junto a la elección de la muestra basal de referencia, otro de los puntos en los que existe gran disparidad de opiniones, como lo justifican los ocho Criterios distintos que comparamos en este trabajo, es el referente a los tiempos de espera para la extracción de la muestra postescisional y la selección del punto de corte, del gradiente de caída postescisional, exigido para validar la extirpación de todo el tejido secretor patológico.

Con respecto a las muestras basales de referencia, los Criterios de Viena, Halle, Lupoli y Rotterdam utilizan como único referente la basal estándar. También el Criterio de Weber usa exclusivamente una única muestra basal, pero en este caso la preexerética. Sin embargo, los Criterios de Miami, Charleston y Roma utilizan conjuntamente las dos (basal estándar y preexerética) seleccionando para establecer la comparación el valor más alto de ambas.

En cuanto a las muestras postescisionales, los Criterios de Miami, Viena, Halle, Lupoli y Rotterdam utilizan una sola muestra, pero con diferentes tiempos de extracción, mientras que para los Criterios de Charleston, Roma y Viena modificado pueden requerirse dos muestras.

También difieren los tiempos de espera para obtener la muestra postescisional. La mayor parte de Criterios analizados (Miami, Viena, Weber, Lupoli, y Rotterdam) extraen su única muestra a los 10 minutos de la exéresis glandular. El Criterio de Halle lo hace a los 15 minutos y los Criterios de Charleston, Roma y Viena modificado, que utilizan inicialmente la muestra extraída a los 10 minutos, extraen una segunda a los 20 y 25 minutos respectivamente, si no se alcanza la exigencia a los 10 minutos. En

ningún caso se evaluaron muestras postescionales extraídas antes de los 10 minutos ni después de los 25.

El último elemento de discusión es el referente al criterio que hay que utilizar para garantizar el éxito operatorio. Todos los Criterios analizados, excepto el de Halle que exige una cifra absoluta por debajo de 35 pg/ml, utilizan los gradientes de caída de PTH de la muestra postescisional respecto a la basal elegida, pero con diferentes niveles de exigencia.

El Criterio de Miami, considera necesario y suficiente un descenso mayor o igual al 50% sobre el valor más alto de las dos basales. Este valor (50%) también es aceptado por los Criterios de Weber y Viena, e inicialmente por los de Roma, Charleston y Rotterdam.

Sin embargo otros autores¹¹³ exigen una caída exponencial de la PTH. Carneiro et al.²⁸, al presentar el Criterio de Charleston elevan la exigencia hasta el 65%, y Lupoli hasta el 70%.

En definitiva, la muestra basal de referencia, el momento de extracción de la muestra postescisional y el gradiente de caída exigido para establecer la comparación dependen del Criterio elegido.

6.2.1.4. Picos y valles preexeréticos

En nuestro estudio hemos objetivado que existe una diferencia estadísticamente significativa entre el valor medio de la PTH en la muestra basal estándar y la PTH preexerética, siendo esta última en general mayor. Además, las muestras preexeréticas presentan gran dispersión respecto a las basales (Figura 8).

La aparición de estos picos se ha estudiado dividiendo a los pacientes en 4 grupos (Tabla 4) según la magnitud del pico o valle que presentaron siguiendo los mismos criterios que Riss et al.¹¹⁴ en su trabajo de referencia.

Observamos similitud en el porcentaje de pacientes que no presentaron modificaciones apreciables de la PTH preexerética (grupo 3), con un 43,3 % en nuestra serie frente al 40% de la serie de Riss. Sin embargo en nuestro estudio, solamente un

26,6 % de los pacientes presentaron una disminución de la PTH significativa (valle) frente al 45% que lo hace en el grupo de Riss. Por el contrario casi un tercio de nuestros pacientes desarrollaron un pico frente al escaso 14,5% de la serie de Riss. Los motivos de estas diferencias, sobre todo en cuanto a los picos, son desconocidos si bien pensamos que la diferencia respecto a los valles podría estribar en el momento exacto de la toma de la muestra. En nuestros pacientes la toma de la muestra preexerética se realiza en el mismo momento en que se identifica el adenoma, antes incluso de iniciar su disección, para intentar no desvascularizarlo, y evitando la más mínima demora en la extracción. De no hacerlo así es probable que observáramos mayor número de valles.

Respecto a qué factores pueden influir en la producción de picos y valles, al margen de la morfocinética glandular, hay discrepancia en la literatura. Riss et al.¹⁰⁰, en un trabajo posterior al referenciado más arriba, observan que la manipulación del adenoma no parece influir en la producción de picos, y sin embargo los pacientes con adenomas más pequeños y PTH basales más bajas presentan picos mayores. En sentido contrario Carr et al.¹¹⁵ encuentran mayor incidencia de enfermedad multiglandular en los pacientes con picos más moderados, mientras que los grandes picos se relacionan de forma significativa con adenomas solitarios y de mayor peso.

Con relación a los valles, la ligadura arterial precoz de la glándula paratiroides en la disección, la demora excesiva en la extracción de la muestra preexerética, e incluso la simple manipulación de la glándula, que podría provocar isquemia glandular, conducen a una disminución de la cifra de PTH en la muestra preexerética produciéndolos.

En cualquier caso, la producción de un pico, sobre todo si es alto, debe alertar al cirujano para realizar una interpretación más cautelosa de la curva intraoperatoria de PTH. Incluso puede condicionar el Criterio elegido para ello, pues los de Viena y Halle producen en estos casos gran número de falsos negativos, según se recoge en la literatura¹⁰⁰ y también en nuestro estudio (Tabla 57). También los criterios de Lupoli y Rotterdam se ven afectados por la producción de FN en presencia de picos, mientras que los Criterios de Miami, Weber, Roma y Charleston pueden producir FP en estas circunstancias.

6.2.2. Análisis de los resultados de la MIOPTH

La monitorización intraoperatoria de la PTH registra la evolución de la concentración de esta hormona a lo largo de toda la intervención quirúrgica. Los valores obtenidos en este registro deben evaluarse con arreglo a alguno de los Criterios expuestos en el apartado 4.2.3.2.

En este estudio se realizaron 261 determinaciones en 253 pacientes, ya que hubo 8 casos en los que la prueba hubo de repetirse, como se detalla en el apartado 4.1.2., y los resultados fueron evaluados según estos 8 Criterios en dos tiempos diferentes, 10 y 25 minutos, por lo que se obtuvieron 16 interpretaciones diferentes.

Consideramos que un resultado erróneo negativo es preferible a uno positivo, es decir, que es preferible obtener un FN antes que un FP.

En el primer caso el paciente está curado aunque la MIOPTH no lo detecte, y el paciente puede ser sometido a una exploración cervical más extensa a la búsqueda de tejido patológico secretor infructuosa, que hubiera sido innecesaria si el resultado hubiera sido correcto, pero la operación en cualquier caso habría sido exitosa.

Pero en el caso contrario, con un FP, al paciente se le considera curado cuando en realidad no lo está, y se le envía a la sala de recuperación con un problema sin resolver, es decir con una persistencia (o recurrencia) que obligará a una segunda intervención más adelante.

Por tanto es preferible un Criterio que ofrezca el menor número posible de FP, e idealmente ninguno. Esto se consigue aumentando la especificidad de la prueba, pero las pruebas de gran especificidad también conllevan un número mayor de FN, que puede resultar inaceptable.

Un buen Criterio debería tener un balance sensibilidad-especificidad tal que el número de errores sea el mínimo. El Criterio ideal sería por tanto aquel que produzca pocos o ningún FP y con el menor número posible de FN. Además, sería preferible aquel Criterio que consiga estos objetivos en el menor tiempo posible, mejor a los 10 que a los 25 minutos, para disminuir el tiempo quirúrgico.

6.2.2.1. Criterios de evaluación

La exactitud de la MIO en la predicción de la calcemia postoperatoria y la curación está muy relacionada con los Criterios que se apliquen para interpretar la cinética de degradación de la PTH peroperatoria. Los grados de precisión difieren, porque cada Criterio emplea diferente número de muestras sanguíneas y distintos niveles de exigencia para interpretarlas, que influyen en la sensibilidad, especificidad, exactitud y en la utilidad intraoperatoria del ensayo. Todo ello sigue originando controversias acerca de cuál es el Criterio más fiable para predecir la curación. El objetivo de esta parte del estudio es evaluar y comparar, en función de los resultados obtenidos, los ocho Criterios de interpretación de la cinética de caída de la PTH intraoperatoria que, con distintos niveles de utilización son aplicados en la clínica, y que hemos definido en apartados anteriores.

Criterio de Miami

Exige para predecir la curación un descenso mayor o igual al 50% en la concentración plasmática de PTH postescional a los 10 minutos respecto a la más alta de las basales.

Es uno de los Criterios más ampliamente utilizado^{25,26-29,33,34,36,44,89,109}, y sus requerimientos tienen en cuenta la posibilidad de que se produzcan un pico preexerético y no desestimar su magnitud al realizar el cálculo del gradiente de descenso. Esto hace que el número de FN sea escaso al aplicarlo, y a los 25 minutos serían aún menos ya que la hormona dispone de más tiempo para degradarse y la exigencia del Criterio se cumple con mayor facilidad. De hecho en nuestra serie, los FN fueron 8 y a los 25 minutos solo 3.

Sin embargo este Criterio produce FP (6 a los 10 minutos) que hubieran sido aún más en la espera a 25 minutos (9 casos), por lo que la espera de 15 minutos extra no solo no repercute en unos mejores resultados utilizando este Criterio, sino que los empeora.

En el trabajo clásico de Carneiro et al.²⁹ ya se aprecia que este Criterio es el que mayor tasa de FP produce (0,87%), aunque sus creadores lo consideran más

equilibrado que el resto, que aunque mejoran en este aspecto, lo hacen a costa de un número mucho mayor de FN.

No se producen tantos FP ni en el trabajo de Barczynsky et al.⁴⁸ (0,4% de pacientes) ni en el de Papier et al.⁹⁹ (0,2 %). Sin embargo en nuestro estudio el porcentaje alcanza el 2,30% lo que limita su utilidad.

Respecto a los valores de la prueba con el Criterio de Miami a los 10 minutos fueron los siguientes en nuestro estudio: Sensibilidad 96,73 %, especificidad 62,50%, VPP 97,53%, VPN 55,56 % y exactitud 94,63%.

En la tabla 55 se presentan los valores de la prueba aplicando el Criterio de Miami en los diferentes trabajos de referencia analizados. El valor más llamativo de nuestro trabajo con este Criterio es su baja especificidad, a diferencia del resto de estudios en los que supera con creces el 90%. Solo el trabajo de Riss et al.¹⁰⁰ presenta una especificidad similar a la nuestra.

	sensibilidad	especificidad	VPP	VPN	exactitud
Carneiro	97%	96%	99%	88%	97%
Barczynski	97,6%	93,3%	99,6%	70%	97,3%
Riss	98%	66%			96%
Papier	97,7%	96,4%	99,8%	73%	97,6%
Nuestro estudio	96,73%	62,50%	97,53%	55,56%	94,63%

Tabla 56: Valores de la prueba utilizando el Criterio de Miami. Comparación con otros trabajos.

La curva ROC para el Criterio de Miami “verdadero “ a los 10 minutos, obtiene un valor para el área bajo la curva de 0,796, pobre respecto a otros Criterios, y que a los 25 minutos empeora pasando a ser de 0,709. En la Figura 24 (apartado 5.2.5.2) se aprecia como la curva alcanza gran altura, por su alta sensibilidad, pero se desplaza a la derecha por el número de falsos positivos que produce.

De entre los trabajos revisados, solo Papier et al. presentan curvas ROC para diferentes Criterios, alcanzando el de Miami una curva mejor que la nuestra, con un área bajo la curva más cercana a la unidad (0,970) como se aprecia en la Figura 43.

Las curvas ROC son, en nuestra opinión, imprescindibles para evaluar la idoneidad de los diferentes Criterios. Cuanto mayor altura alcancen y más a la izquierda se sitúen, más área bajo la curva ofrecen y por tanto mayor precisión diagnóstica. Si la curva presenta una situación diagonal, se encontraría en la llamada “línea de no discriminación”, el área bajo la curva correspondería a 0,5 y nos indicaría que es una prueba sin utilidad para discriminar si un resultado positivo realmente lo es. Tendría por azar, un 50% de probabilidades de serlo. Sin embargo la curva ROC alta y completamente horizontal sería aquella que deja un área bajo la curva de 1, y discriminaría al 100% si un resultado positivo es positivo realmente. En la medida que el área bajo la curva se acerque a la unidad la capacidad de discriminación de la prueba es por tanto mejor.

Estas curvas son de gran utilidad para los objetivos de este trabajo, incluso superiores a los valores de la prueba aisladamente, ya que resultan especialmente penalizadas las áreas bajo la curva de aquellos Criterios que ofrecen FP, que como hemos discutido anteriormente, son menos deseables que los FN.

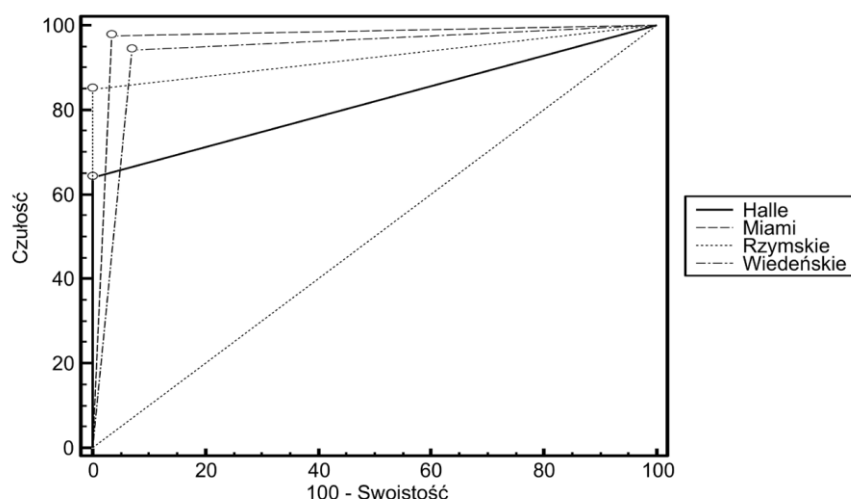


Figura 43 Papier et al. Curvas ROC para los Criterios de Miami, Viena, Halle y Roma.

Casi todos los trabajos proponen el Criterio de Miami como el mejor, el más equilibrado, para predecir la curación de los pacientes intervenidos por HPTP^{29,48,99}. Una exactitud del 97% y superior así lo indican.

Incluso Riss¹⁰⁰, impulsor del Criterio de Viena, reconoce la superioridad del de Miami en el grupo de pacientes que presentan picos preexeréticos (12% de su serie).

El Criterio de Miami, al tomar como referencia el valor más alto de cualquiera de las dos muestras sanguíneas basales, evita la más baja (valles que puede producirse en la basal preexerética) y con ello los FN, que se producirían en esta muestra, pero a costa de tener FP. Estos FP ocurren porque al producirse picos altos, puede alcanzarse sobre ellos el requerimiento exigido del 50% sin haberse extirpado todo el tejido patológico. De hecho en nuestra serie todos los FP producidos al aplicar este Criterio lo fueron debido a este hecho.

En nuestra experiencia no podemos defenderlo como el más adecuado, debido a la baja especificidad que ofrece aplicado en nuestra serie, y al número de FP que produce. Igualmente Chiu et al.⁴⁷ publican mejores resultados con el Criterio de Viena, por delante del de Miami.

Criterio de Viena

Este Criterio exige un gradiente de descenso igual o mayor al 50% desde el nivel basal estándar a los 10 minutos de la escisión del tejido paratiroideo patológico.

No tiene en cuenta la muestra basal preexerética, ni otras posteriores a los 10 minutos (porque no las toman). La utilización exclusiva de solo estas dos muestras tiene dos inconvenientes. El primero es que, al faltar la muestra basal preexerética, se desconoce si se han producido picos o valles, que influyen en los resultados, y el segundo es que, al evaluar solo la muestra postexerética de los 10 minutos, si se han producido picos, la degradación de la PTH puede no llegar a alcanzar el gradiente de descenso $\geq 50\%$ en tan poco tiempo. Por otra parte, si el valor de la muestra basal preincisional de referencia de la PTH es muy bajo (< 100 pg/ml), puede ser también difícil que se alcance el descenso $\geq 50\%$ a los 10 minutos³⁰. En ambos casos se producirán FN.

En nuestra experiencia habíamos observado que, por las razones señaladas, se producía un número significativo de FN (30 en total) por lo que, con el fin de intentar disminuirlo, creamos el que hemos denominado “Criterio de Viena modificado”, aplicando el mismo requerimiento en otra muestra postescisional obtenida a los 25 minutos con el fin de dar más tiempo para la degradación fisiológica de la PTH⁴². Efectivamente, al aplicarlo, el número de FN se redujo sensiblemente pasando de 30 a

13 (Tabla 6) y no produjo ningún FP, por lo que se aproxima a lo que consideraríamos el Criterio ideal, a pesar de exigir 15 minutos extra para su aplicación.

Aunque en nuestro estudio no se produjeron FP con el Criterio de Viena, otros autores si publican la producción de FP con este Criterio. En el trabajo de Carneiro et al. suponen un 0,29%, mientras que el grupo polaco obtiene en ambos trabajos el mismo porcentaje: 0,4%.

En cuanto a los valores de la prueba, en nuestro estudio fueron los siguientes:

- Para el Criterio de Viena original: sensibilidad 87,76%, especificidad 100%, VPP 100%, VPN 34,78% y exactitud 88,51%
- Para el Criterio de Viena modificado: sensibilidad 94,69%, especificidad 100%, VPP 100%, VPN 55,17% y exactitud 95,02%.

En la tabla 57 se presentan los valores de la prueba con el Criterio de Viena en los diferentes trabajos analizados.

	sensibilidad	especificidad	VPP	VPN	exactitud
Carneiro	83%	99%	99%	56%	86%
Barczynski	92,2%	93,3%	99,6%	60,9%	92,3%
Riss	93%	84%			92%
Papier	93,7%	92,3%	99,5%	47,1%	93,6%
Nuestro estudio (Viena original)	87,76%	100%	100%	34,78%	88,51%
Nuestro estudio (Viena modificado)	94,69%	100%	100%	55,17%	95,02%

Tabla 57: Valores de la prueba utilizando el Criterio de Viena. Comparación con otros trabajos.

Este Criterio ofrece una especificidad muy elevada, que se aproxima al 100% en todos los trabajos, y que en el nuestro lo alcanza, por lo que tiene un gran valor predictivo positivo.

Por el contrario, el valor predictivo negativo es bajo, sobre todo en nuestra serie, aunque este aspecto mejora a los 25 minutos. Por tanto un resultado negativo podría no serlo y debe interpretarse con cautela en determinados contextos, sin embargo, en nuestra experiencia, cuando el resultado es positivo, la probabilidad de que sea acierto es total, no debiendo preocuparnos la posibilidad de un FP.

Las curvas ROC del Criterio de Viena alcanzan gran altura y son prácticamente horizontales (Figura 25), lo que se refleja en el área bajo la curva, que es de 0,939 a los 10 minutos y de 0,973 a los 25, muy próxima a la unidad. Aunque en el trabajo de Papier et al. los resultados para este Criterio son algo peores, con un área bajo la curva de 0,820 (Figura 43), según nuestra experiencia los resultados del Criterio de Viena, y aún más los del de Viena modificado, son excelentes.

Criterio de Halle

Un descenso de PTH a los 15 minutos de la exéresis hasta un valor absoluto igual o menor a 35 pg/ml predice la curación (H. Dralle, comunicación personal, 2006).

Este Criterio es más exigente que los anteriores con el fin de intentar evitar los falsos positivos por completo. No considera el gradiente de descenso, sino la cifra absoluta de PTH postoperatoria, que debe encontrarse en el rango inferior de la normalidad.

Otros autores posteriormente también han demostrado que si las cifras postoperatorias de PTH son superiores a 40, existe mayor riesgo de persistencia y recurrencia¹¹⁶, y algunos incluso recomiendan un seguimiento específico, más estrecho, a aquellos que quedaron en el rango entre 40 y 65 pg/ml por este mismo motivo¹¹⁷.

Sin embargo, aumentar la exigencia del criterio y hacerlo más estricto en este sentido hace que el número de FN aumente de forma importante, tal y como se recoge en la literatura, y en nuestro trabajo.

En nuestro estudio no se toma ninguna muestra a los 15 minutos de la escisión, para aplicar este Criterio, y dado que si se tomásemos la de los 10 minutos para evaluarlo, el nivel de exigencia sería mayor, hemos utilizado la muestra postescisional de los 25 minutos minutos (que va a favor de la prueba porque concede más tiempo

para la degradación de la PTH) y que presumiblemente ofrecería mejores resultados, para considerar el Criterio de Halle “verdadero”.

Efectivamente, a los 10 minutos produjo un número de FN prohibitivo, 127. Pero incluso a los 25 minutos la cifra de FN fue inaceptable, con 72 casos, lo que supuso un 27,59% de los pacientes.

Por supuesto, no produjo ningún falso positivo.

En el estudio de Barczynski et al. y en el de Papier et al. las cifras de FN fueron mayores que en el nuestro, ya que el Criterio se aplicó en ellos a los 15 minutos. En el primer caso fueron un 35% y en el segundo un 34,9 %.

Los valores de la prueba en nuestro estudio, a los 25 minutos, fueron los siguientes: sensibilidad 70,61%, especificidad 100%, VPP 100%, VPN 18,18% y exactitud 72,41%.

En la tabla 58 se presentan estos valores junto con los que publican otros estudios analizados.

	sensibilidad	especificidad	VPP	VPN	exactitud
Barczynski	62,9%	100%	100%	14,2%	65%
Riss	70%	91%			71%
Papier	63,2%	100%	100%	12,6%	65,1%
Nuestro estudio	70,61%	100%	100%	18,18%	72,41%

Tabla 58: Valores de la prueba aplicando el Criterio de Halle. Comparación con otros trabajos.

El valor predictivo positivo fue alto, igual que con el Criterio de Viena, dada la gran especificidad de la prueba, aunque curiosamente no llegó al 100% en el trabajo de Riss et al¹⁰⁰.

Sin embargo el VPN fue mucho más bajo que el de Viena a igualdad de especificidad, por lo que no lo supera.

Además, hay que destacar la escasa exactitud que ofrece en consecuencia este Criterio, algo superior en nuestro estudio gracias a los 10 minutos extra que se le

concede para aplicarlo, pero en cualquier caso muy baja comparada con otros Criterios que superan el 90%.

En definitiva, un criterio tan estricto como el de Halle evita los falsos positivos y consigue una especificidad mayor (100%) pero a cambio de una menor sensibilidad, menor valor predictivo negativo y menor exactitud y, produciendo una cifra prohibitiva de FN que llevaría a más exploraciones innecesarias del cuello y prolongación del tiempo quirúrgico, como señalan otros autores¹⁰⁸. Por todo esto, en nuestra experiencia consideramos el Criterio de Halle muy poco adecuado para la práctica clínica habitual.

La poca idoneidad de este Criterio queda visualmente reflejada en su curva ROC (Figura 26) que ofrece un área bajo la curva de solo 0,853, con poca altura, resultado similar al del trabajo de Papier et al., en el que se alcanza un área bajo la curva de 0,820 (Figura 43).

Criterio de Weber

Este Criterio establece la comparativa sobre la PTH basal preexerética exclusivamente, siendo el requerimiento un descenso igual o superior a un 50% respecto a ella⁴⁵.

En nuestro estudio produjo los mismos FP que el Criterio de Miami, 6, que subieron igualmente a 9 en el supuesto de aplicarlo a los 25 minutos. Sin embargo produjo muchos más falsos negativos que el de Miami, 30 respecto a 8, por lo que su porcentaje de errores es mayor, un 13,79% sobre el 5,37% del de Miami (Figura 20).

Los valores fueron los siguientes: sensibilidad 87,76%, especificidad 62,50%, VPP 97,29%, VPN 25% y exactitud 86,21%.

En la tabla 59 se presentan estos resultados y se comparan con los del trabajo de Carneiro et al²⁹ que evalúa la exactitud de los Criterios de Miami, Viena, Weber y otros.

	sensibilidad	especificidad	VPP	VPN	exactitud
Carneiro	85%	97%	100%	58%	87%
Nuestro estudio	87,76%	62,50%	97,29%	25%	86,21%

Tabla 59: Valores de la prueba aplicando el Criterio de Weber. Comparación con el trabajo de Carneiro.

Pese a la disparidad de resultados de nuestro trabajo con respecto al de Carneiro et al., cabe señalar que la exactitud resulta igualmente baja.

La especificidad lograda en nuestra serie es la misma que con el Criterio de Miami, pero con una sensibilidad menor, no consiguiendo superar a este último en idoneidad para la práctica clínica. Además de reproducir los defectos del de Miami en la producción de FP, reproduce los de Viena original en la producción de FN, por lo que no aporta ninguna ventaja.

Las curvas ROC del Criterio de Weber se asemejan a las de Miami por su desplazamiento a la derecha (Figura 27), pero además alcanzan menos altura, y por tanto menor área bajo la curva, que es de solo 0,751 a los 10 minutos, peor incluso que la que ofrece el Criterio de Halle.

Criterio de Roma

Este Criterio asume los postulados del de Miami ($\geq 50\%$ de caída sobre el valor basal mayor) y los implementa con la vuelta al rango de normalidad de la PTH o con un descenso de PTH $>7,5$ pg/ml, a los 20 minutos de la exéresis, con relación a los valores obtenidos en la muestra de los 10 minutos. En nuestro estudio no tomamos muestra a los 20 minutos, por eso aplicamos este criterio a la muestra de los 25 minutos y consideramos este tiempo como el “verdadero” Criterio de Roma.

No produjo ningún FN pero sí 10 FP, que suponen un 3,83%. A los 10 minutos habría producido 6 FN (2,3%) y 7 FP (2,68%).

Lombardi et al.⁴³, en una serie de 207 pacientes, presenta este Criterio como superior al de Miami para la identificación intraoperatoria de EMG. Consigue un número menor de FP pero, como es habitual, lo hace a expensas de aumentar los FN, que prácticamente se triplican.

En nuestro trabajo ocurre lo contrario, no produjo ningún FN, y sin embargo los 10 FP suponen un grave inconveniente.

Su sensibilidad fue de un 100%, la mayor obtenida de entre todos los Criterios, pero la especificidad fue de solo un 37,50%, el VPP 96,08% y el VPN 100%. La exactitud general fue buena, del 96,17% y el porcentaje de errores fue

mínimo (3,83%, el mejor de todo los Criterios) pero estos errores se produjeron en forma de FP que son, como ya se ha dicho, menos deseables que los FN en la práctica clínica.

En la tabla 60 se presentan los valores junto con los de otros trabajos de referencia, en la que se observa la discrepancia descrita.

	sensibilidad	especificidad	VPP	VPN	exactitud
Barczynski	82,9%	100%	100%	26,3%	83,8%
Papier	84,4%	100%	100%	27,2%	85,3%
Nuestro estudio	100%	37,5%	96,08%	100%	96,17%

Tabla 60: Valores de la prueba utilizando el Criterio de Roma. Comparación con otros trabajos.

La curva ROC del Criterio de Roma presenta un área bajo la curva muy pobre (0,688), por su gran desplazamiento a la derecha debido a los FP que produce (Figura 28), y es muy diferente de la que presentan Papier et al. (Figura 43)

Criterio de Charleston

Se compone de dos partes de las cuales, si no se cumple la primera, se admite que se cumpla la segunda. 1ª: Descenso superior al 50 % con caída de la PTH al rango normal o descenso superior al 65% a los 10 minutos de la exéresis. 2ª: Descenso superior al 50% y vuelta al rango normal a los 20 minutos. Esta segunda parte la aplicamos de nuevo a los 25 minutos, ya que en este estudio carecemos de muestra a los 20. Denominamos Criterio de Charleston “verdadero” al que se aplica sobre la muestra de los 25 minutos.

Este Criterio fue propuesto por los mismos creadores que el de Miami²⁸ con el propósito de disminuir la cifra de FP sin aumentar la de FN, y consiguen una sensibilidad del 97% y una especificidad del 98% con una precisión del 97%.

En nuestra serie, con este Criterio, se redujeron los falsos positivos de Miami hasta 5, con un número de FN ligeramente superior (10) por lo que no parece observarse esta ventaja en una primera aproximación.

Nuestra sensibilidad fue del 95,2%, la especificidad 68,7%, el VPP 97,92% , el VPN 52,38% y la exactitud o precisión del 94,25%, resultados en general peores que

los que publican sus creadores.

Respecto a la curva ROC, presenta un área bajo la curva de 0,823 (Figura 29), mayor que la de Miami, pero tiene la desventaja del tiempo quirúrgico extra que requiere para su aplicación en el caso de que no se cumplan los requerimientos en la primera fase, al igual que ocurre con Viena modificado, por lo que en la práctica no supera a uno ni a otro.

Criterio de Lupoli

Creado por Lupoli et al.³⁵ en 2009, propone unos requerimientos más estrictos para evitar los FP. Exige, para predecir la curación, que se produzca un descenso de más de un 70% en la concentración plasmática de PTH a los 10 minutos de la escisión, respecto de la PTH basal estándar.

En su serie de 101 pacientes se producen aún así 2 falsos positivos, lo que supone un 1,98%, mientras que la cifra de FN asciende a 5 (4,95%).

Sin embargo, en nuestro estudio, aplicando este Criterio tan exigente no se ha producido ningún falso positivo, lo cual mejoraría los resultados de Lupoli en este aspecto, pero ha sido a costa de aumentar enormemente el número de FN respecto a otros Criterios, incluso más que los que provoca el Criterio de Halle. En nuestro trabajo fueron 83, lo cual supone un 31,8% de los pacientes, siendo por tanto el Criterio que más errores produce (exceptuando los que produciría Halle a los 10 minutos).

Con una especificidad y un VPP del 100%, una sensibilidad del 66,12% y un VPN del 16,16% es el Criterio con menor exactitud de todos los “verdaderos” analizados, con solo un 68,20%.

Sin embargo, su área bajo la curva no es tan mala (Figura 30), pues con un valor de 0,831 supera a Halle, a Weber, e incluso a Miami y a Roma, ya que no se ve penalizada por falsos positivos. A los 25 minutos este valor mejoraría hasta 0,920. En este sentido incluso Lupoli considera en su trabajo, que si no se alcanza el requerimiento a los 10 minutos debería considerarse la posibilidad de un pico preexerético que lo explique y esperar hasta los 30 minutos o hasta que se alcance el 70% para dar la intervención por finalizada.

Criterio de Rotterdam

Publicado en 2007 por un grupo holandés⁴⁶ con el fin de disminuir la tasa de FP y mejorar la especificidad de la prueba. Observaron que los FP eran más frecuentes en aquellos pacientes en los que la PTH postescisional era superior a 100 pg/ml por lo que proponen un criterio más estricto solamente en estos casos, sin aumentar el nivel de exigencia en aquellos cuya PTH postescisional fuera menor a 100, con la intención de no aumentar los FN.

Para ello dividen a los pacientes en tres grupos: PTH postescisional menor a 100, entre 100 y 200, y superior a 200, y a cada grupo se le aplica un criterio cada vez más exigente.

En el primer grupo se admite un 50% de descenso, en el segundo se exige un 70% y en el tercero un 80%, siempre sobre la basal estándar.

Al aplicar este Criterio a nuestros pacientes observamos que efectivamente se consigue mantener a cero los FP, pero el número de FN no es desdeñable, son 41, lo cual supone un 15,71%. Al igual que ocurre en los demás Criterios con alta especificidad, a los 25 minutos los resultados mejorarían, y 26 de ellos se transformarían en VP, quedando solo un 5,75% de FN.

Los valores de la prueba con el Criterio de Rotterdam fueron los siguientes: sensibilidad 83,27%, especificidad 100%, VPP 100%, VPN 28,07% y exactitud 84,29%.

Comparado con el Criterio de Viena, mantiene el 100% de VPP, lo cual es ideal, pero el VPN es inferior no solo al de Viena modificado sino también al de Viena original a los 10 minutos, por lo que en nuestra experiencia no mejora sus resultados.

Las curvas ROC son favorables (Figura 31): alcanzan gran altura y se aproximan a la horizontal sin desplazarse a la derecha. El área bajo la curva a los 10 minutos es de 0,916, próxima a Viena original, pero sin alcanzarlo.

6.2.2.2. Errores de la prueba (Figura 20)

En la práctica clínica aquellos Criterios que produzcan un número de errores elevado deberían descartarse, mientras que consideraríamos el mejor el que menor número de errores genere.

El Criterio que más errores genera en nuestro estudio es el de Lupoli, seguido del de Halle, con unos porcentajes de 31,8 y 27,59 respectivamente. En nuestra opinión es un número excesivo para la práctica clínica aunque nunca produzcan FP.

Por otra parte, el Criterio que menos errores produce es el de Roma, con solo un 3,83%, pero tampoco resulta ideal pues todos sus errores, aunque sean pocos, son FP y el Criterio ideal debe ofrecer el menor número de errores posible, con el menor número de FP posible, a ser posible ninguno.

Resultarían más adecuados por tanto el Criterio de Miami o el de Charleston, con un porcentaje de errores ligeramente superior a 5 pero con un número de FN que dobla al de FP.

El Criterio de Viena original tiene la ventaja de no producir falsos positivos, pero alcanza un porcentaje de error del 11,49%, todos a expensas de FN, lo cual lo penaliza respecto a Miami y Charleston.

Sin embargo, a los 25 minutos el Criterio de Viena modificado ofrece un porcentaje de error de solo un 4,98%, y sin ningún FP, lo cual lo convierte en el Criterio ideal a pesar de requerir una espera de 15 minutos adicionales, al igual que el de Charleston.

El Criterio de Rotterdam, con un 15,71% de errores ocupa un lugar intermedio, si bien no produjo ningún FP. Por el contrario el Criterio de Weber, con un porcentaje similar de errores (13,79%), además de FN, produjo 6 FP por lo que no aporta ningún beneficio.

En la Figura 20 se exponen de forma gráfica los errores en los 9 Criterios analizados.

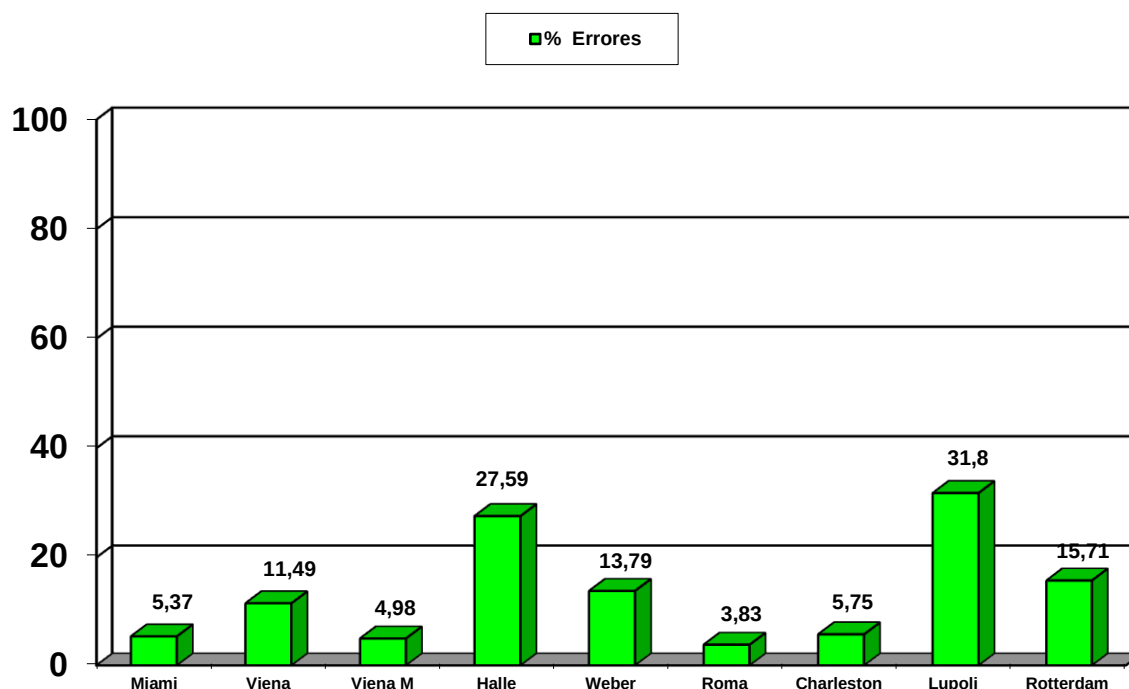


Figura 20: Porcentaje de errores para cada Criterio

6.2.2.3. Análisis comparativo de los valores de la prueba

La sensibilidad para los Criterios de Roma, Miami y Charleston superó el 95% y, aunque sin significación estadística, fue algo mayor que la del Criterio de Viena modificado (94,69%). Sin embargo, el Criterio de Roma tuvo muy baja especificidad (37,50%), porque produjo 10 falsos positivos (pacientes considerados como curados pero con el problema sin resolver), el de Charleston de 68,75%, con 5 FP, y el de Miami de 62,50%, con 6 FP. Si se aplican estos Criterios estos pacientes, no curados, deberán ser reintervenidos quirúrgicamente. En cambio, la especificidad del Criterio de Viena modificado, que no produjo ningún falso positivo, fue del 100%.

Aunque tuvieron un 100% de especificidad, los Criterios menos sensibles fueron los de Lupoli, seguido de los de Halle y Rotterdam (por este orden). El Criterio de Weber fue poco sensible y poco específico.

La precisión o exactitud (pacientes correctamente diagnosticados) alcanzó su mayor nivel con el Criterio de Viena modificado (95%), que, aunque provocó un 5% de falsos negativos, no produjo ningún falso positivo en nuestro estudio. Los Criterios de

Roma, Miami y Charleston alcanzaron también un alto grado de exactitud (superior al 94%) pero, como hemos señalado, produjeron falsos positivos, 10, 6 y 5, respectivamente. El Criterio de Lupoli (68,2%) y el de Halle (72,4%) fueron significativamente los menos exactos.

Aunque la escuela de Miami sigue postulando la utilización de su Criterio ^{28,29}, nosotros, en base a nuestros resultados, consideramos el Criterio de Viena modificado como el más adecuado porque teniendo una sensibilidad similar, tiene mayor especificidad y precisión que el de Miami, mejor curva ROC y, además, no produjo ningún falso positivo.

Finalmente, podríamos concluir diciendo que los Criterios más estrictos, como los de Halle, Lupoli y Rotterdam aumentan mucho la especificidad pero producen una tasa muy alta de falsos negativos que obligan a reexplorar el cuello hasta encontrar el tejido patológico residual, y a repetir la MIO hasta que el gradiente de caída de la PTH sea adecuado conduciendo necesariamente a una mayor prolongación del tiempo quirúrgico. Por el contrario, los Criterios definidos con menor nivel de precisión, como el de Roma, Miami, Charleston y Weber, que aumentan la sensibilidad, causan una mayor proporción de falsos positivos, en pacientes con enfermedad multiglandular no identificada, que tendrán como consecuencia un mayor número de reoperaciones por hiperparatiroidismo persistente o recurrente.

Los Criterios de Lupoli, Halle y Roma, con diferentes fórmulas para la interpretación de la cinética de caída de la PTH, y con resultados muy diferentes, producen los peores resultados.

El Criterio de Miami sigue siendo un referente válido, como insisten Carneiro et al. ^{28,29} y Solórzano et al. ⁹³ pero, a la luz de nuestros hallazgos, coincidentes con los de otros autores ³⁰, queda superado por los mejores resultados del Criterio de Viena modificado.

6.2.2.4. Curvas ROC

El tiempo en el cual un Criterio alcanza los mejores resultados también es importante para minimizar en lo posible el tiempo quirúrgico, por tanto en igualdad de condiciones, sería preferible un Criterio que se aplica a los 10 minutos sobre otro que se aplica a los 25.

Pero de no ser así, una espera de solo 15 minutos sería menos desfavorable para el paciente que una tasa de errores mayor.

Las curvas ROC indican un buen nivel de adecuación a la idoneidad de los Criterios que analizamos, pues penaliza a los que ofrecen FP coincidiendo con nuestra opinión. Por tanto una representación gráfica de todas ellas superpuestas en cada tiempo (10 y 25 minutos) junto con su correspondiente área bajo la curva resulta de gran utilidad.

A los 10 minutos (Figura 32) se observa la superioridad de los Criterios de Viena y Rotterdam, con un área bajo la curva mayor, más próxima a la unidad, mientras que los de Halle y Lupoli son los más desfavorables acercándose a la diagonal o línea de no discriminación.

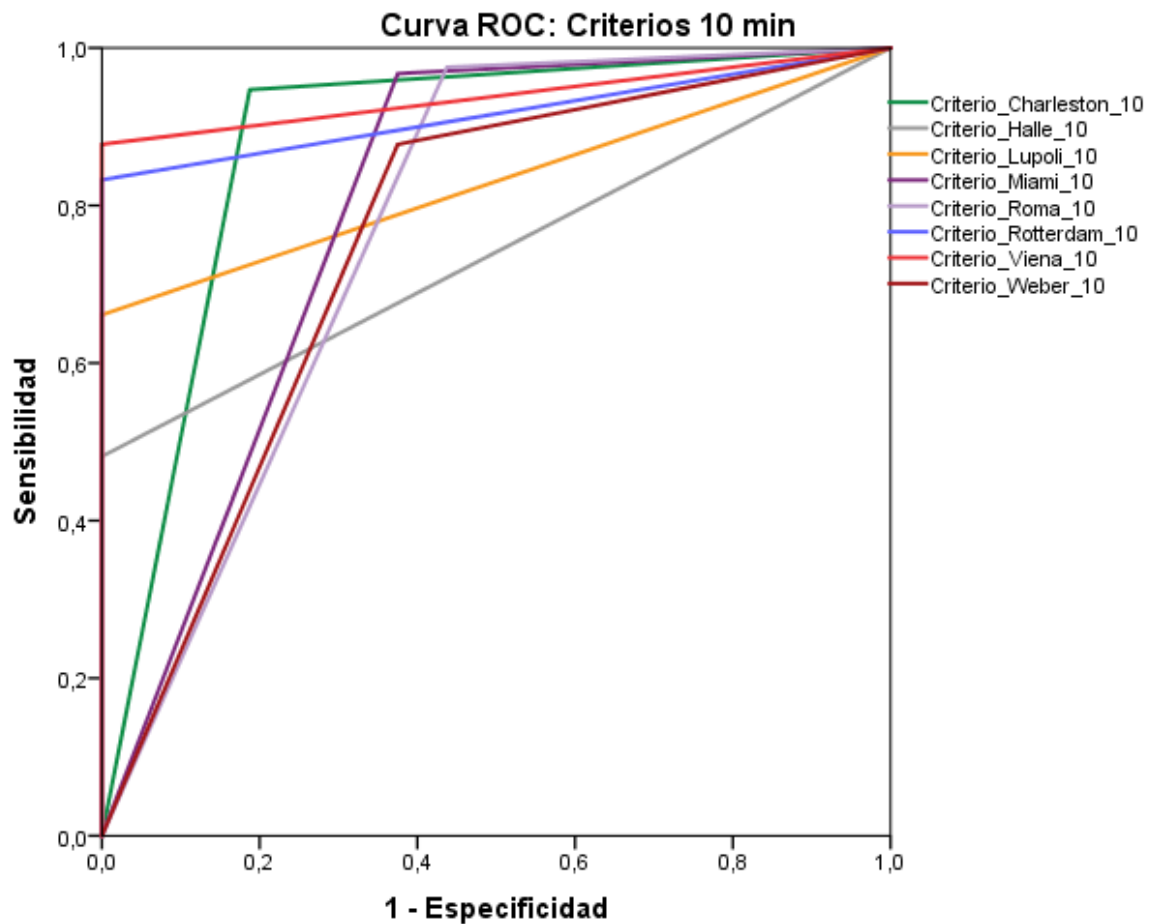


Figura 32: Curvas ROC a los 10 minutos de todos los Criterios

Se constata a los 10 minutos que el Criterio de Viena es el que mejor área bajo la curva presenta (Tabla 32). Aunque esta superioridad no es estadísticamente significativa sobre el de Rotterdam, sí que lo es sobre el de Halle, Lupoli y Weber.

A los 25 minutos la superposición de curvas es diferente, pues las que ofrecían FP se desplazan aún más a la derecha y disminuyen su área bajo la curva, mientras que los Criterios de alta especificidad la mejoran (Figura 33).

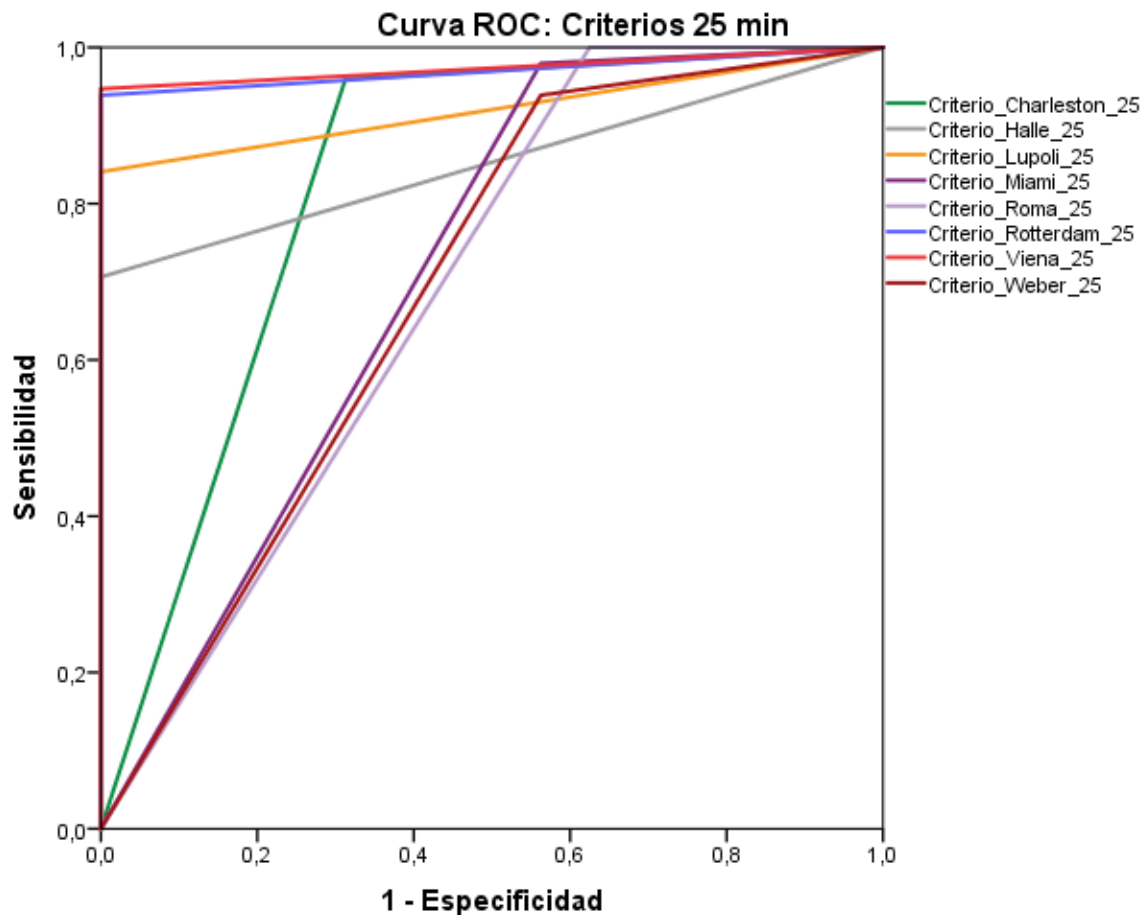


Figura 33: Curvas ROC a los 25 minutos de todos los Criterios

Se pone visualmente de manifiesto que son de nuevo los Criterios de Viena y Rotterdam los que ofrecen mayor área bajo la curva. Los de Halle y Lupoli se elevan hacia la horizontal mejorando respecto a los 10 minutos, y el resto de Criterios empeoran por su desplazamiento a la derecha. (Tabla 33).

La superioridad del Criterio de Viena a los 25 minutos (Viena modificado) es además estadísticamente significativa respecto a los Criterios de Halle, Miami, Roma y Weber cuando se consideran a los 25 minutos.

Por último, en la comparativa de todos los Criterios “verdaderos” a los que añadimos el nuestro, objeto de este estudio (el de Viena modificado) se ponen de manifiesto nuevamente dos hechos:

- Los Criterios de alta especificidad presentan curvas más horizontales lo que condiciona mejores valores de área bajo la curva. El que resulta más favorable es el de Viena modificado, seguido por el de Viena original y Rotterdam, por este orden.

- Los Criterios que producen FP (Miami, Weber, Roma y Charleston) presentan curvas desplazadas hacia la derecha, lo cual que penaliza su área bajo la curva incluso aunque alcancen gran altura, como Roma.

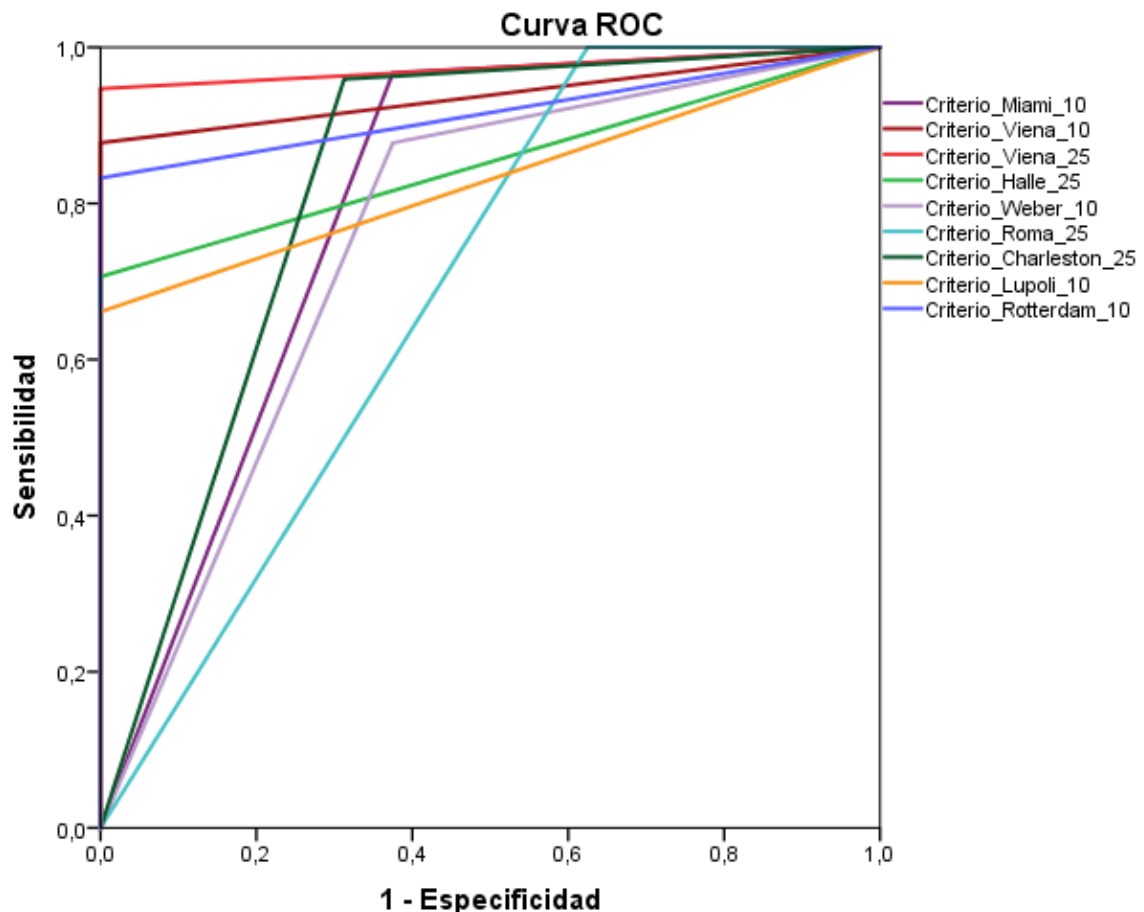


Figura 34: Curvas ROC de los Criterios “verdaderos” más Viena modificado

Las curvas ROC confirman que, como definíamos en nuestra hipótesis al iniciar el estudio, el mejor resultado, en atención al valor de su área bajo la curva, es el obtenido por el Criterio de Viena modificado, seguido por el de Viena original y el de Rotterdam. Esta superioridad es además estadísticamente significativa respecto de los de Miami, Halle, Weber, Roma, Lupoli e incluso Rotterdam.

Como recapitulación de todo este análisis, señalaremos que la fiabilidad de la MIO de la PTH es protocolo y criterio dependiente, lo que deja a la decisión del cirujano el

momento de toma de las muestras y los criterios requeridos para interpretar la cinética de la degradación de la PTH de una manera precisa y oportuna.

En base a nuestra experiencia y, dando respuesta a las controversias suscitadas en torno a la ejecución técnica, desarrollo y protocolo de actuación en la MIO, proponemos la utilización del Criterio de Viena modificado porque es el que mejores resultados ofrece. Obtendremos las dos muestras basales en vena periférica, la basal estándar, como referente para calcular el gradiente de descenso de la PTH, y la preexerética para ver si se han producido picos, cuya importancia en la producción de errores ya ha sido señalada. Tomamos las muestras postescisionales 10 y 25 minutos, después de la extirpación de la glándula patológica y aplicamos el gradiente de descenso ($\geq 50\%$) de la PTH postescisional sobre la basal estándar. Si se alcanza el gradiente a los 10 minutos damos por concluida la intervención. Si no, esperamos al resultado de la muestra de los 25 minutos para dar más tiempo a la degradación de la PTH y conseguir que varios falsos negativos se transformen en lo que son en realidad (Verdaderos Positivos).

6.3. Morfocinética glandular en la MIOPTH

6.3.1. Relación de la morfocinética glandular con las variables demográficas

Se diferenciaron en nuestro trabajo dos grupos para estudiar la correlación entre las variables analíticas y morfocinéticas con la edad. Se eligió la edad de 50 años como referencia pues es la edad que está establecida en los Consensos Internacionales para sentar la indicación quirúrgica en los HPT asintomáticos ⁸². Por debajo de 50 años, todos los pacientes asintomáticos son candidatos a cirugía mientras que por encima de esta edad, solo lo serían los que cumplan alguna de las condiciones que se exponen en el apartado 1.3.5.

Constatamos que las glándulas de los pacientes más jóvenes fueron significativamente mayores, tanto en peso como en volumen, que las de los mayores de 50 años. Sin embargo en la literatura no se han observado estas diferencias. Tanto

Nasiri et al.¹⁰⁴ como Randhawa et al.¹⁰⁵ encuentran que no hay asociación entre la edad y los parámetros morfológicos de los adenomas.

Respecto al sexo también hemos constatado que las glándulas extirpadas fueron significativamente mayores en los varones, tanto en peso como en volumen. Nuestros resultados coinciden con los de Mazeh et al.¹¹⁸ que encuentran esa misma asociación en una serie de 1309 pacientes. Sin embargo difieren nuevamente de los de Nasiri¹⁰⁴ y Randhawa¹⁰⁵, que no observan correlación entre sexo y parámetros morfológicos.

La calcemia preoperatoria fue significativamente mayor en los varones, probablemente en relación al mayor tamaño sus glándulas. Esta asociación entre peso del adenoma y calcemia ya está descrita en la literatura^{49,50,104,119}, aunque también hay trabajos que no la observan, como los de Randhawa et al.¹⁰⁵ y Hwang-Bo et al.¹⁰¹

Los pacientes menores de 50 años tuvieron una PTH postescisional más baja, tanto a los 10 como a los 25 minutos, aunque sin significación estadística. Sin embargo sí hubo significación estadística en los gradientes de descenso sobre la basal estándar, que fueron más acusados para este grupo de pacientes tanto a los 10 como a los 25 minutos.

Este resultado está en consonancia con el que publican Biertho et al.⁵¹, que también observan mayor porcentaje de descenso de PTH intraoperatoria en adenomas más grandes.

Una curva de PTH con pendiente más acusada se traducirá en la práctica clínica por un resultado positivo con cualquier Criterio, incluso con los más restrictivos en sus requerimientos, por lo que la probabilidad de que la MIOPTH produzca un error de interpretación es menor. Es por tanto interesante desde el punto de vista práctico conocer el “retrato robot” del paciente que va a presentar una curva de este tipo, que según nuestro estudio será un varón, joven, con un adenoma grande, como veremos en el siguiente apartado. Un resultado negativo en la MIO en un paciente de este tipo debe alertar al cirujano de la presencia de tejido paratiroideo patológico adicional, es decir, de que se trata de un verdadero negativo, ya que la probabilidad de un FN en estas circunstancias es baja.

6.3.2. Correlación de la cinética de degradación de la PTH con los parámetros morfológicos (peso y volumen)

Para el estudio de la correlación entre las variables morfológicas y analíticas, atendiendo al peso y volumen, se dividió la serie en tres grupos (Tablas 37 y 38), y se pudo constatar que existe una relación directa, estadísticamente significativa, entre la morfología y la funcionalidad glandular. Las glándulas más grandes, con mayor peso y volumen, produjeron hipercalcemias preoperatorias más acusadas, y cifras más elevadas de PTH preoperatoria.

Este resultado difiere del que publican Randhawa et al.¹⁰⁵ y Hwang-Bo et al.¹⁰¹, que no consiguen encontrar correlación entre los parámetros morfológicos y los bioquímicos, sin embargo, en la literatura son más abundantes los trabajos cuyos resultados están en consonancia con los nuestros, demostrando que existe una relación directa morfología-funcionalidad. Biertho et al.⁵¹ objetivan que la cifra de PTH preoperatoria está relacionada con el tamaño glandular y puede predecirlo. Moretz et al.⁵² encuentran esta asociación, directa y proporcional de la cifra de PTH solo con el volumen, mientras que la hipercalcemia preoperatoria se asocia con el peso. Nasiri et al.¹⁰⁴ observan correlación del peso del adenoma tanto con el calcio como con la PTH, y consiguen estimar el descenso de calcio postoperatorio considerando tanto el peso como los parámetros bioquímicos preoperatorios. Kamani et al.¹²⁰ llegan a la misma conclusión tanto para el peso como para el volumen y Kiyici et al.¹¹⁹ no solo encuentran correlación entre la PTH preoperatoria y el volumen glandular, sino también con el Z score de fémur y columna lumbar en la densitometría de los pacientes. Más recientemente Stern et al.¹²¹ confirman la existencia de una clara correlación entre peso y volumen con calcemia y PTH inicial, y propone un modelo predictivo de volumen y peso del adenoma en base a estos parámetros.

Otro hallazgo en nuestro estudio es que las PTH preoperatorias guardan relación directa con el peso y el volumen glandular, de tal forma que son más elevadas cuanto mayor es el peso y el volumen del adenoma (Figura 38). Sin embargo la magnitud de los picos no se asocia de forma tan clara. Fueron mayores cuanto mayor era el

volumen del adenoma, pero sin alcanzar significación estadística, y respecto al peso no se observa proporcionalidad.

Algo similar ocurre con las PTH postescisionales, tanto a los 10 como a los 25 minutos. Son mayores cuanto mayor es el volumen de la glándula (Figura 39), pero respecto al peso aunque hay diferencia significativa, la relación no es proporcional.

Respecto a la cinética postescisional se constata una relación directa, proporcional y estadísticamente significativa entre peso y volumen y gradiente de descenso sobre la basal preexerética, aunque no sobre la basal estándar, de tal modo que las glándulas más grandes y pesadas provocan descensos más acusados, mientras que las más pequeñas tendrán una curva de cinética de degradación más plana.

Este dato difiere del que observan Moretz et al.⁵², que objetivan gradientes más acusados en las glándulas más pequeñas, pero coincide con los hallazgos de otros autores como Mc Coy et al.¹²¹ y Watchel et al.¹²², en cuyos trabajos son las glándulas más pequeñas las que presentan gradientes menores y provocan dificultades de interpretación en la MIOPTH aumentando el número de errores en la prueba.

6.3.3. Relación de la producción de picos y valles preexeréticos con la morfocinética glandular

Como se ha discutido en el apartado 6.2.3., nuestros pacientes han presentado una gran dispersión en las cifras de PTH preexerética respecto de la basal estándar, siendo el grupo 3º, en el que apenas hay dispersión, de tan solo un 43,29 % de los pacientes. Dicho de otro modo, un 56,71% de la serie presentó variaciones relevantes entre las dos muestras.

A diferencia de Carr et al.¹¹⁵, que demuestran relación entre grandes picos y adenomas de más peso, nosotros no hemos podido observar una correlación clara entre la morfología de la glándula y la producción de picos. Sin embargo, las glándulas responsables de los picos mayores (grupo 1º) son las más grandes de la serie, tanto en peso como en volumen, y van disminuyendo de tamaño y peso a medida que lo hace la magnitud del pico que producen. El análisis estadístico descubre que la relación es más estrecha con el volumen que con el peso, si bien no se alcanza significación estadística

para ninguno de los dos parámetros. Los pacientes que presentaron un valle no parecen seguir esta tendencia. (Tabla 39).

Sí que se ha podido establecer que existe una correlación clara entre la magnitud de los picos y la cinética de degradación posterior. La PTH postescisional, a los 10 y a los 25 minutos fue decreciendo progresivamente desde el grupo 1º al 3º, aunque de nuevo los pacientes que presentaron un valle no siguen esta tendencia (Figura 40).

Las cifras medias de PTH postescisional en el grupo de amplio aumento no alcanzaron el rango de normalidad a los 10 minutos ni a los 25, de lo que se deduce que si se le aplica a este grupo un Criterio que solo tenga en cuenta las cifras absolutas (Halle) la probabilidad obtener un FN es total. Incluso en el grupo 2º, de moderado aumento, a los 10 minutos la PTH media fue alta, de 72 pg/ml, y solo alcanzó el rango de normalidad a los 25 minutos.

Sin embargo los gradientes de descenso fueron adecuados en este grupo, por supuesto respecto a la preexerética, que era muy elevada. Se observan gradientes muy altos, es decir curvas de degradación de PTH con mucha pendiente cuando el pico es mayor. Esta curva se va suavizando conforme el pico decrece y así los gradientes son cada vez menores desde el grupo 1º hasta el 4º. Esta correlación es estadísticamente significativa, al igual que la relación inversa que presentan los gradientes respecto a la PTH basal estándar, que son progresivamente crecientes, tanto a los 10 como a los 25 minutos. (Figura 42).

Así en el grupo 1º nunca se cumple la exigencia mínima de descenso del 50% sobre la basal estándar (la media es de 23,66%) por lo que originarán FN con los Criterios que hacen el cálculo sobre ella.

Por el contrario, a los 25 minutos observamos que el gradiente de descenso sobre la basal subió hasta el 59,5 % (superior al 50% mínimo exigido por el Criterio de Viena modificado) con lo que un FN a los 10 minutos ahora puede ser un VP.

6.3.4. Aciertos y errores de la prueba en la MIO y su relación con la morfocinética glandular. “Perfiles de riesgo” o “retratos robot”

Con el fin de evaluar las variables que pueden justificar el acierto o el error de la prueba, se ha dividido la serie en dos grupos para el análisis estadístico: curados y no curados. Con arreglo a estos resultados hemos creado una serie de “perfiles de riesgo” o “retratos robot” de variables morfocinéticas que pueden alertar al cirujano de que se halla ante un error de la prueba, es decir, un FN o un FP.

Consideramos que estos perfiles pueden ser de gran utilidad en la práctica clínica a la hora de elegir el Criterio de interpretación más adecuado para cada paciente.

6.3.4.1. Pacientes no curados

Los pacientes no curados fueron 16. Cinco de ellos fueron reevaluados en la misma cirugía y se continuó la exploración cervical. Tres fueron reintervenidos y curados entre las 24 horas y el año de la primera intervención, y ocho permanecieron como no curados y no se reintervinieron por diferentes motivos.

Utilizando el Criterio de Viena habitual en nuestro centro todos los pacientes no curados fueron bien detectados, pero hemos constatado en el análisis realizado, que si se hubieran aplicado otros Criterios, que producen falsos positivos, algunos de ellos habrían sido considerados como curados.

Esta eventualidad habría supuesto para los 5 pacientes reevaluados en la misma intervención un fracaso operatorio.

Los pacientes no curados serían detectados sin errores por los Criterios de Viena, Halle, Lupoli y Rotterdam.

Sin embargo, los Criterios de Miami, Weber, Roma y Charleston clasificarían mal a algunos pacientes, pues fueron FP.

Se han estudiado uno por uno estos cuatro últimos Criterios para analizar las diferencias en la morfocinética que pudieran justificar el acierto o el error de la prueba:

Criterio de Miami (Tabla 40)

Aunque no se alcanzó significación estadística, se observa que los falsos positivos se produjeron en glándulas más grandes y con más peso. Respecto a los pacientes con picos mayores, la probabilidad de que produzcan un FP es mayor, pero la significación estadística solo se alcanzó a los 25 minutos.

Por definición hubo diferencia significativa en el gradiente de descenso sobre la basal mayor, que fue menor del 50% cuando la prueba fue negativa, y mayor del 50% cuando fue falsa positiva. Pero se observa que en este último caso el gradiente fue muy poco superior al 50%, en concreto un 58,62% a los 10 minutos; es decir, la curva de descenso no fue exponencial, sino que fue mucho más plana que la que se presenta en los verdaderos positivos, con gradientes del 72,39% de media (Tabla 48).

En la práctica clínica, el “retrato robot” del paciente que puede ser un FP cuando se aplica el Criterio de Miami es el de un adenoma grande, con un pico alto, y con una curva de descenso suave, que sobrepasa el 50% exigido ligeramente.

Criterio de Weber (Tabla 43)

Produce idénticos resultados que el de Miami.

Criterio de Roma (Tabla 44)

Al igual que con el Criterio de Miami, los FP proceden de glándulas con mayor peso y volumen, y con picos mayores, aunque no se alcanzó significación estadística. Mantiene el mismo “retrato robot” por tanto que el de Miami.

Criterio de Charleston (Tabla 45)

A diferencia de los anteriores Criterios no se observa diferencia en peso y volumen glandular en cuanto a la producción de FP.

Sin embargo se constata que las cifras basales más bajas de PTH sí que guardan relación con la producción de FP, y lo hacen de forma estadísticamente significativa, tanto a los 10 como a los 25 minutos. Y a los 25 minutos (Criterio de Charleston “verdadero”) se observa esta relación también con la basal preexerética.

Así pues, el “retrato robot” de paciente que podría dar un FP al aplicar este Criterio es el de aquel con un HPTP bioquímicamente más leve, con PTH más cercana al rango de la normalidad, por lo que consideramos más apropiado aplicar otro Criterio de interpretación en este perfil de paciente. En la literatura^{121,122} ya se considera este perfil como “de alerta”, pues estos pacientes se asocian a mayor porcentaje de fallos en la MIOPTH con cualquier Criterio, y presentan mayor tasa de persistencia y recurrencia. Las curvas de PTH más suaves, que parten de basales más bajas, deben interpretarse siempre con cautela, pues asocian con mayor frecuencia enfermedad multiglandular.

6.3.4.2. Pacientes curados

Fueron 245 casos, de los cuales la mayoría se manifestaron como verdaderos positivos, pero un porcentaje (variable según el Criterio) se presentó en forma de falso negativo.

Se han estudiado uno por uno todos los Criterios para analizar las diferencias en la morfocinética glandular que pudieran justificar el acierto o el error de la prueba, es decir por qué producen FN.

Criterio de Miami (Tabla 48)

Los pacientes que alcanzan cifras absolutas postescisionales de PTH más altas, tanto a los 10 como a los 25 minutos, son con mayor probabilidad FN, siendo esta relación estadísticamente significativa. De hecho, el valor medio de PTH a los 10 minutos en este grupo fue de 102,13 pg/ml, lo que se sitúa claramente por encima del rango de normalidad (12-65 pg/ml).

Asimismo aquellos con PTH diagnóstica más baja se asocian también a mayor porcentaje de FN, aunque la significación estadística solo se alcanza a los 25 minutos.

En cuanto a peso y volumen, son mayores, aunque no significativamente, las glándulas que producen VP.

El “retrato robot” por tanto de paciente que podría resultar un FN aplicando el Criterio de Miami, es aquel con una glándula más pequeña, funcionalmente menos

activa, con PTH preoperatoria no muy alta y con unas PTH a los 10 minutos que incluso podrían estar por encima de la normalidad.

Criterio de Viena y Viena modificado (Tabla 49)

La producción de picos está claramente relacionada con la aparición de FN, y lógicamente las PTH postescisionales fueron mucho mayores en este grupo.

Las glándulas de mayor peso y volumen presentan mejores descensos resultando en VP. Esta diferencia, aunque no es significativa, es más clara a los 10 minutos que a los 25.

El “retrato robot” del paciente que debe alertar al cirujano sobre la posibilidad de hallarse ante un FN cuando se aplica el Criterio de Viena es aquel que presenta una glándula pequeña, y una PTH postescisional alta tras haberse producido un pico amplio.

Criterio de Halle (Tabla 50)

A diferencia de lo que ocurre con otros Criterios, las glándulas mayores, productoras de cifras de PTH basal más altas, tanto estándar como preexeréticas y responsables de picos más altos, son las que producen un mayor número de FN. Esta relación es estadísticamente significativa para todos los parámetros, y tanto a los 10 como a los 25 minutos.

Aplicando el Criterio de Viena o el de Miami ocurre el fenómeno contrario, estas glándulas más activas son las que más VP ofrecen.

El “retrato robot” de paciente con posible FN en esta categoría sería por tanto aquel con glándulas activas, grandes, con basales elevadas y picos amplios.

Criterio de Weber (Tabla 51)

En este grupo, las cifras de PTH postescisional fueron similares, pero para producir un VP fue preciso alcanzar preexeréticas mayores y picos más amplios. Esta relación es estadísticamente significativa y se trata de un fenómeno inverso al que se produce con el Criterio de Viena.

Por tanto, con el Criterio de Weber, si los picos son más planos es más probable que se produzca un FN.

En cuanto al peso y tamaño, son las glándulas más pequeñas las que están relacionadas con la aparición de falsos negativos, y lo hacen de forma estadísticamente significativa a los 25 minutos.

El “retrato robot” del posible FN quedaría elaborado con el siguiente perfil: Glándula pequeña, no muy activa, que no produce pico o incluso que produce un valle.

Criterio de Roma (Tabla 52)

No se pudo establecer comparativa a los 25 minutos, pues no se produjeron FN. A los 10 minutos las glándulas más pequeñas produjeron más FN, pero sin significación estadística.

No se puede elaborar un “retrato robot” tan definido para este Criterio, aunque debe interpretarse la curva de PTH con más cautela en los pacientes con glándulas más pequeñas.

Criterio de Charleston (Tabla 53)

No se ha podido constatar ninguna diferencia morfocinética que justifique acierto o error en los pacientes curados aplicando este Criterio.

Se observa una tendencia, aunque no significativa, al igual que en el de Roma, a que las glándulas más pequeñas produzcan FN.

No se pudo proponer por tanto un “retrato robot” bien definido para sospechar FN, como ocurre con el Criterio de Roma.

Criterio de Lupoli (Tabla 54)

Al igual que ocurre con los Criterios de Viena y Halle la presencia de picos elevados se relaciona significativamente con la producción de FN. Este es el único parámetro que presenta una relación clara con la aparición de errores de interpretación. El peso y el volumen de las glándulas fueron muy similares en ambos grupos, de hecho es el Criterio, junto con Rotterdam, que menos diferencias muestra en cuanto a parámetros morfológicos.

El “retrato robot” que se puede elaborar con estos datos es pobre, ya que el único parámetro de alerta sobre posible FN es la producción de un pico amplio.

Criterio de Rotterdam (Tabla 55)

Tanto los aciertos como los errores presentan glándulas con pesos y volúmenes muy similares solo la aparición de grande picos se relaciona significativamente con la producción de FN.

De nuevo el “retrato robot” es poco definido, y coincidente con el de Lupoli: el perfil de paciente sospechoso de ofrecer un FN es aquel que presenta un pico amplio.

En resumen, se constata en nuestro estudio que la morfocinética glandular condiciona la aparición de errores en la MIOPTH, pero éstos pueden ser de diferente origen, manifestándose como falsos positivos o falsos negativos según el Criterio que se utilice.

Los falsos positivos pueden venir dados por glándulas grandes, productoras de grandes picos (Miami, Roma y Weber) o por PTH preoperatoria en rangos bajos, próximos a la normalidad (Criterio de Charleston).

Los falsos negativos, pueden provenir de glándulas muy activas, con grandes picos (Viena, Halle, Lupoli, Rotterdam) o por el contrario de pacientes que presentan valles (Weber). Respecto al tamaño, las glándulas grandes se asocian a FN al aplicar el Criterio de Halle, mientras que las glándulas más pequeñas se relacionan con la aparición de FN si el Criterio elegido es Miami, Viena, Weber, Roma y Charleston.

El conocimiento de todos los factores que condicionan la variabilidad en la MIOPTH es de gran utilidad para la práctica clínica, pues permite al cirujano elegir el Criterio y el protocolo ideal para su práctica diaria.

Consideramos en base a este estudio que el Criterio más adecuado para nuestros pacientes es inicialmente el de Viena, pues nos ofrece el menor número de errores posibles sin haber producido nunca un falso positivo en nuestra serie. Sin embargo, la muestra preexerética, tan dispar de la basal, ha demostrado en este trabajo que es

fundamental para entender los motivos por los que se producen errores en la MIOPTH. Por tanto es imprescindible tomarla, tenerla en cuenta y complementarla con la basal estándar para poder hacer una interpretación individualizada de la cinética en cada paciente.

Un resultado positivo con el Criterio de Viena original, a los 10 minutos, permite finalizar la intervención con seguridad. En el caso de ser negativo, podemos vislumbrar qué pacientes podrían ser víctimas de un FN gracias al perfil morfocinético que ahora conocemos y aplicarles el que para nosotros es el Criterio idóneo, el de Viena modificado, esperando 15 minutos más.

Aunque hoy día la MIOPTH ya no suscita tanto interés como hace 10-15 años, y ya no abundan en la literatura los trabajos que analizan su variabilidad, pues muchos autores ni siquiera la utilizan en los casos favorables, nosotros consideramos que mantiene intacta su validez y aplicabilidad. Es un hecho que su utilización ha permitido pasar de la exploración cervical bilateral a la paratiroidectomía selectiva con seguridad. El conocimiento de su variabilidad y de los factores que la producen nos permiten elegir el Criterio y protocolo idóneo para nuestros pacientes, y el conocimiento adicional de los perfiles morfocinéticos de riesgo de error en la prueba facilita la toma de decisiones intraoperatorias.



CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

7.1. Los resultados de la Monitorización Intraoperatoria de la PTH varían según el Criterio utilizado para su interpretación, lo que deja a la decisión del cirujano la elección y estandarización del protocolo para interpretarlos.

7.2. Los parámetros morfológicos glandulares influyen en la cinética de la secreción y degradación de la PTH en la MIO, condicionando los resultados de la prueba.

7.3. El Criterio de “Viena modificado” es el que mejores resultados aporta: excelente exactitud y especificidad, muy buena sensibilidad, y mejor curva ROC de todos los Criterios analizados.

7.4. Las glándulas en los pacientes menores de 50 años, y también las de los varones, fueron de mayor peso y volumen, segregaron más PTH y tuvieron gradientes de descenso de PTH más acusados, que en mayores de 50 años y en mujeres.

7.5. Las glándulas de mayor peso y volumen secretan cifras más altas de PTH provocando hipercalcemias más marcadas. Las de mayor volumen producen, además, picos exeréticos más amplios.

7.6. Existe relación entre la morfocinética glandular y la aparición de picos y valles preexeréticos, responsables en buena medida de los errores de la prueba.

7.7. Para cada Criterio se puede definir, y definimos, un perfil de riesgo o “retrato robot” con los parámetros morfocinéticos que asocian la producción de estos errores.

7.8. La elección del criterio de interpretación más adecuado junto con el conocimiento de estos perfiles de riesgo supone una mejora en el manejo de los pacientes intervenidos por HPTP, ayudando al cirujano en la toma de decisiones intraoperatorias.



BIBLIOGRAFÍA

1. Gopinath P, Mihai R. Hyperparathyroidism. Surgery. 2011; 29: 451-458.
2. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. Clin Endocrinol. 2009; 71: 485-493.
3. Madkhali T, Alhefdhi A, Chen H, Elfbein D. Primary hyperparathyroidism. Ulus Cerrahi Derg. 2016; 32 (1): 58-66.
4. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94 (2): 335-339.
5. Rasmussen H. The parathyroids. En: Williams RH (ed.). Textbook of Endocrinology. 4ª edición. Philadelphia: Saunders; 1968.
6. Hoehn JB, Beahrs OH, Woolner L B. Unusual surgical lesions of the parathyroid gland. Am J Surg. 1969; 118(5): 770-778.
7. Denham DW, Norman J. Cost-effectiveness of preoperative sestamibi scan for primary hyperparathyroidism is dependent solely upon the surgeon's choice of operative procedure. J Am Coll Surg. 1998; 186 (3): 293-305.
8. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. Rev Endocr Metab Disord. 2000; 1(4): 237-245.
9. Ruda JM, Hollenback CS, Snack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005; 132(3): 359-372.
10. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. Am J Surg. 2006; 191(3): 418-423.
11. Sitges-Serra A, Sancho Insenser J. Guía clínica de cirugía endocrina. 2ª edición. Madrid: Arán; 2009.
12. Eigelberger MS, Clark OH. Surgical approaches to primary hyperparathyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000; 29(3): 479-502.
13. Fraker DL, Harsono H, Lewis R. Minimally invasive parathyroidectomy: benefits and requirements of localization, diagnosis, and intraoperative PTH monitoring. Long term results. World J Surg. 2009; 33(11): 2256-2265.
14. Strewler GJ. Indications for surgery in patients with minimally symptomatic primary hyperparathyroidism. Surg Clin North Am. 1995; 75(3): 439-447.

15. Van Heerden JA, Grant CS. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: an institutional perspective. *World J Surg.* 1991; 15(6): 688-692.
16. Auguste LJ, Attie JN, Schnaap D, Initial failure of surgical exploration in patients with hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 1990; 160(4): 333-336.
17. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins RE. ^{99m}Tc-sestamibi - a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun.* 1989; 10(11): 791-794.
18. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med.* 1992; 33(10): 1.801-1.807.
19. Gómez Palacios A, Gómez Zabala J, Gutiérrez M T, Expósito A, Barrios B, Zorraquino A, Taibo M. A, Iturburu I. Utilidad del MIBI, ECO y TAC en el diagnóstico topográfico preoperatorio del hiperparatiroidismo (HPT). *Cirugía Española.* 2006; 80(6): 378-384.
20. Gómez Palacios A, Gómez Zabala J, Barrios B, Gutiérrez M T, Expósito A, Zorraquino A, Taibo M. A, Escobar A, Iturburu I. Valor del diagnóstico topográfico preoperatorio en el hiperparatiroidismo (HPT). *Rev Calidad Asistencial.* 2007; 22 (1): 106-112.
21. Lo CY, Lang BH, Chan WF, Kung AW, Lam KS. A prospective evaluation of preoperative localization by technetium-99m-sestamibi scintigraphy and ultrasonography in primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2007;193(2): 155-159.
22. Kronenberg HM, Bringham FR, Segre GV, Potts JR. Parathyroid hormone biosynthesis and metabolism. En: Bilezikian JP, Levine MA, Marcus R. editores. *The parathyroids.* Segunda edición. Nueva York: Raven Press; 1994. 125-137.
23. Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA, Gaz RD, Wang C. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery.* 1988; 104: 1121-1127.
24. Chapuis Y, Fulla Y, Icard P, Nonnemacher L. Peroperative assay of active parathormone 1-84 in surgery for primary hyperparathyroidism. *Presse Med.* 1990; 19(31): 1461-1462.

25. Irvin GL, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *Am J Surg.* 1.991; 162(4): 299-302.
26. Irvin GL, Dembrow VD, Prudhomme DL. Clinical usefulness of an intraoperative “quick parathyroid hormone” assay. *Surgery.* 1.993; 114(6): 1019-1023.
27. Boggs JE, Irvin GL, Molinari AS, Deriso GT. Intraoperative parathyroid hormone monitoring as an adjunct to parathyroidectomy. *Surgery.* 1996; 120(6): 954-958.
28. Carneiro-Pla D. Contemporary and Practical uses of Intraoperative Parathyroid hormone Monitoring. *Endocr Pract.* 2.011; 17 (Suppl 1): 44-53.
29. Carneiro DM, Solorzano CC, Nader MC, Ramirez M, Irvin GL 3rd. Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: which criterion is the most accurate? *Surgery.* 2003; 134(6): 973–979 (discussion 979–981).
30. Riss P, Kaczirek K, Heinz G, Bieglmayer C, Niederle B. A “defined baseline” in PTH monitoring increases surgical success in patients with multiple gland disease. *Surgery.* 2007; 142 (3): 398-404.
31. Yang GP, Levine S, Weigel RJ. A spike in parathyroid hormone during neck exploration may cause a false-negative intraoperative assay result. *Arch Surg .* 2001; 136 (8): 945-949.
32. Moalem J, Ruan DT, Farkas RL, Shen WT, Miller S, Duh QY, et al. Prospective evaluation of the rate and impact of hemolysis on intraoperative parathyroid hormone assay results. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(11): 2963-2969.
33. Irvin GL 3rd. American Association of Endocrine Surgeons. Presidential address: chasin' hormones. *Surgery.* 1.999; 126 (6): 993-997.
34. Irvin GL 3rd, Carneiro DM. Management changes in primary hyperparathyroidism. *JAMA.* 2.000; 284 (8): 934-936.
35. Lupoli GA, Fonderico F, Panico A, del Prete M, Marciello F, Granieri L, et al. Stricter criteria increase the validity of a quick intraoperative parathyroid hormone assay in primary hyperparathyroidism. *Med Sci Monit.* 2009; 15 (3): CR111-116.
36. Vignali E, Picone A, Materazzi G, Steffe S, Berti P, Cianferotti L, et al. A quick intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of patients with primary hyperparathyroidism: a study of 206 consecutive cases. *Eur J Endocrinol.* 2002; 146 (6):783-8.

37. Johnson LR, Doherty G, Lairmore T, Moley JF, Brunt LM, Koenig J, et al. Evaluation of the performance and clinical impact of a rapid intraoperative parathyroid hormone assay in conjunction with preoperative imaging and concise parathyroidectomy. *Clin Chem*. 2001; 47 (5): 919-925.
38. Miura D, Wada N, Arici C, Morita E, Quan-Yang Duh, Clark O.H. Does Intraoperative Quick Parathyroid Hormone Assay Improve the Results of Parathyroidectomy? *World J. Surg*. 2002; 26 (8): 926–930.
39. Libutti SK, Alexander HR, Bartlett DL, Sampson ML, Ruddel ME, Skarulis M, et al. Kinetic analysis of the rapid intraoperative parathyroid hormone assay in patients during operation for hyperparathyroidism. *Surgery*. 1999; 126 (6):1145-1150.
40. Gordon LL, Snyder WH 3rd, Wians F Jr, Nwariaku F, Kim LT. The validity of quick intraoperative parathyroid hormone assay: an evaluation in seventy-two patients based on gross morphologic criteria. *Surgery*. 1999; 126 (6):1030-1035.
41. Agarwal G, Barakate MS, Robinson B, Wilkinson M, Barraclough B, Reeve TS, et al. Intraoperative quick parathyroid hormone versus same-day parathyroid hormone testing for minimally invasive parathyroidectomy: a cost-effectiveness study. *Surgery*. 2001; 130 (6): 963-970.
42. Di Stasio E, Carrozza C, Pio Lombardi C, Raffaelli M, Traini E, Bellantone R, et al. Parathyroidectomy monitored by intra-operative PTH: the relevance of the 20 min end-point. *Clin Biochem*. 2007; 40(9-10): 595-603.
43. Lombardi C P, Raffaelli M, Traini E, Di Stasio E, Carrozza C, De Crea C, Zuppi C, Bellantone R. Intraoperative PTH monitoring during parathyroidectomy: the need for stricter criteria to detect multiglandular disease. *Langenbecks Arch Surg*. 2008; 393 (5): 639-645.
44. Carneiro-Pla D, Irvin III GL. Intraoperative PTH criterion can be highly specific without leading to unnecessary bilateral neck explorations: What have we learned in 16 years? *JACS Suppl*. September 2010. Vol. 211, N° 3S, S86-87.
45. Weber CJ, Ritchie JC. Retrospective analysis of sequential changes in serum intact parathyroid hormone levels during conventional parathyroid exploration. *Surgery*. 1999; 126(6): 1139-1143.

46. de Vos tot Nederveen Cappel R, Bouvy N, de Herder W, de Rijke Y, van Toor H, Bonjer J. Novel criteria for parathyroid hormone levels in parathyroid hormone-guided parathyroid surgery. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131: 1800-1804.
47. Chiu B, Sturgeon C, Angelos P. Which intraoperative parathyroid hormone assay criterion best predicts operative success? A study of 352 consecutive patients. *Arch Surg.* 2006; 141(5): 483-487.
48. Barczynski M, Konturek A, Hubalewska- Dydejczyk A, Cichon S, Nowak W. Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394: 843-849.
49. Bindlish V, Freeman JL, Witterick IJ, Asa SL. Correlation of biochemical parameters with single parathyroid adenoma weight and volumen. *Head Neck.* 2002; 24(11):1000-1003.
50. Rutledge R, Stiegel M, Thomas CG Jr, Wild RE. The relation of serum calcium and immuparathormone levels to parathyroid size and weight in primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 1985; 98(6): 1107-1111.
51. Biertho LD, Kim C, Wu HS, Unger P, Inabnet WB. Relationship between sestamibi uptake, parathyroid hormone assay, and nuclear morphology in primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg.* 2004; 199(2): 229-233.
52. Moretz WH, Watts TL, Virgin FJ, Chin E, Gourin CG, Terris DJ. Correlation of Intraoperative Parathyroid Hormone Levels With Parathyroid Gland Size. *Laryngoscope.* 2007; 117(11): 1957–1960.
53. Owen R. On the anatomy of the Indian Rhinoceros (Rh. Unicornis, L). *Trans Zool Soc Lond* .1852; 4-31.
54. Sandström I. On a new gland in man and several mammals (glandulae parathyroideae). *Ups Läk Förh.* 1.880; 15:441.
55. Eknoyan G. A history of the parathyroid glands. *Am J Kidney Dis.* 1995; 26(5): 801-807.
56. Organ CH Jr. The history of parathyroid surgery, 1850-1996: the Excelsior Surgical Society 1998 Edward D Churchill Lecture. *J Am Coll Surg.* 2000; 191(3): 284-299.
57. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* .1.984; 95:14-21.

58. Grimelius G, Akerström H, Johansson H, Bergstrom R. Anatomy and histopathology of human parathyroid glands. *Pathol Annu.* 1981;16 (pt 2):1-24 .
59. Fuleihan G E-H, Brown E M. Parathyroid hormone secretion and action. In: *UpToDate*; Rosen Clifford J and Mulder, Jean E (ED), 2014.
60. Jorde R., Bønaa K.H., Sundsfjord J. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening. The Trømsø study. *J Clin Epidemiol.* 2000; 53 (11) : 1164-1169.
61. Heath H., Hodgson S.F., Kennedy M.A. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med.* 1980; 302 (4): 189-193.
62. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SF, O’Fallon WM, Melton LJ, 3rd. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965–1992. *Ann Intern Med.* 1997; 126 (6): 433–440.
63. Rao DS, Honasoge M, Divine GW, Phillips ER, Lee MW, Ansari MR, et al. Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: pathogenetic and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(3): 1054-1058.
64. Marcocci C, Saponaro F. Epidemiology, pathogenesis of primary hyperparathyroidism: current data. *Ann Endocrinol Paris.* 2015; 76 (2): 113-115.
65. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(3): 1122-1129.
66. Rao SD, Frame B, Miller MJ, Kleerekoper M, Block MA, Parfitt MA. Hyperparathyroidism following head and neck irradiation. *Arch Intern Med.* 1980; 140 (2): 205-207.
67. Nordenstrom J, Strigard K, Perbeck L, Willems J, Bagedahl-Strindlund M, Linder J. Hyperparathyroidism associated with treatment of manic-depressive disorders by lithium. *Eur J Surg.* 1992; 158 (4): 207-211.
68. Marcocci, F. Cetani, Rubin MR, Silverberg SJ, Pinchera A, Bilezikian JP. Parathyroid carcinoma. *J Bone Miner Res.* 2008; 23 (12):1869-1880.
69. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 56(3): 578-581.

70. Bandeira F, Griz L, Caldas G, Bandeira C, Freese E. From mild to severe primary hyperparathyroidism: the brazilian experience. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2006; 50(4): 657-663.
71. Silverberg S J, Shane E, de la Cruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.*1989; 4(3): 283-291.
72. Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I, Castro C, Angelozzi M, Scarpiello A, et al. “Trabecular bone score” (TBS): an indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Bone.* 2013; 53(1): 154-159.
73. Vignali E, Viccica G, Diacinti D, Cetani F, Cianferotti L, Ambrogini E, et al. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (7): 2306-2312.
74. Starup-Linde J, Waldhauer E, Rolighed L, Mosekilde L, Vestergaard P. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166(6): 1093-1100.
75. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(2): 351-365.
76. Reiher AE, Mazeh H, Schaefer S, Gould J, Chen H, Sippel RS. Symptoms of gastroesophageal reflux disease improve after parathyroidectomy. *Surgery.* 2012; 152(6): 1232-1237.
77. Walker MD, Fleischer JB, Di Tullio MR, Homma S, Rundek T, Stein EM, et al. Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(5):2172-2179.
78. Gurrado A, Piccinni G, Lissidini G, Di Fronzo P, Vittore F, Testini M. Hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism - a systematic literature review and case report. *Endokrynol Pol.* 2012;63(6):494-502.
79. Pallan S, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2012; 344:e 1013.
80. Fuleihan G E-H, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: Diagnosis, differential diagnosis, and evaluation. In *Uptodate*, 2017

81. Kahn AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JEM, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017; 28: 1-19.
82. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 3561-69.
83. Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma localization with 99Tc-sestamibi SPECT/TAC: a meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2015; 36: 363-75.
84. Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19: 577-83.
85. Noltes ME, Coester MC, van der Horst-Schrivers AN, Dorgelo B, Jansen L, Noordzij W, et al. Localization of parathyroid adenomas using 11C- methionine pet after prior inconclusive imaging. *Langenbecks Arch Surg.* 2017; 402: 1109-1117.
86. Randolph GW. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. 2nd edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
87. Noureldine SI, Gooi Z, Tufano RP. Minimally invasive parathyroid surgery. *Gland Surgery.* 2015; 4 (5): 410-419.
88. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2011; 253: 585-591.
89. Miccoli P, Pinchera A, Cecchini G, Conte M, Bendinelli C, Vignali E, et al. Minimally invasive, video-assisted parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 1997; 20: 429-430.
90. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 1996; 83: 875.
91. Henry JF, Defechereux T, Gramatica L, de Boissezon C. Minimally invasive videoscopic parathyroidectomy by lateral approach. *Langenbecks Arch Surg.* 1999; 384: 298-301.

92. Kahramangil B, Berber E. The use of near-infrared fluorescence imaging in endocrine surgical procedures. *J Surg Oncol*. 2017; 115: 848-855.
93. Solorzano C, Mendez W, Lew JI, Rodgers SE, Montano R, Carneiro-Pla DM, et al. Long-term outcome of patients with elevated parathyroid hormone levels after successful parathyroidectomy for sporadic primary hyperparathyroidism. *Arch Surg*. 2008; 143 (7):659-663.
94. Perrier ND, Dickson PV, Figueroa AS. Parathyroid exploration for primary hyperparathyroidism. In *Uptodate*, 2017.
95. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168(3): R45-53.
96. Najafian A, Kahan S, Olson MT, Tufano RP, Zeiger MA. Intraoperative PTH may not be necessary in the management of primary hyperparathyroidism even with only one positive or only indeterminate preoperative localization studies. *World J Surg*. 2017; 41: 1500-1505.
97. Bobanga ID, Mc Henry CR. Is intraoperative parathyroid hormone monitoring necessary for primary hyperparathyroidism with concordant preoperative imaging? *Am J Surg*. 2017; 213 (3): 484-488.
98. De Gregorio L, Lubitz CC, Hodin RA, Gaz RD, Parangi S, Phitayakorn R, Stephen AE. The truth about double adenomas: Incidence, localization, and intraoperative parathyroid hormone. *J Am Coll Surg*. 2016; 222(6): 1044-1052.
99. Papier A, Kenig J, Barczynski M. Evaluation of different intraoperative iPTH assay criteria in monitoring of minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Przegl Lek*. 2014; 71 (1): 14-18.
100. Riss P, Krall C, Scheuba C, Bieglmayer C, Niederle B. Risk factors for “PTH spikes” during surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg*. 2013; 398: 881-886.
101. Hwang-Bo Y, Kim JH, An JH, Hong ES, Ohn JH, Kim EK, Khang AR, Cho SW, Park DJ, Park KS, Kim S Y, Cho B Y, Shin Ch S. Association of the Parathyroid Adenoma Volume and the Biochemical Parameters in Primary Hyperparathyroidism. 2011; *Endocrinol Metab* 26 (1):62-66.

102. Mazeh H, Chen H, Levenson G, Sippel R S. Creation of a “Wisconsin Index” Nomogram to Predict the Likelihood of Additional Hyperfunctioning Parathyroid Glands During Parathyroidectomy. *Ann Surg.* 2013; 257: 138–141.
103. Sepahdari AR, Bahl M, Harari A, Kim H J, Yeh MW, Hoang J K. Predictors of Multiglandular Disease in Primary Hyperparathyroidism: A Scoring System with 4D-CT Imaging and Biochemical Markers. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015; 36 (5): 987-992.
104. Nasiri S, Soroush A, Hedayat A, Donboli K, Sodagari N, Mosafa S. Adenoma weight and biochemical parameters in primary hyperparathyroidism. *MJIRI.* 2011; 25 (3):136- 141.
105. Randhawa PS, Mace AD, Nouraei SAR, Stearns MP. Primary hyperparathyroidism: do perioperative biochemical variables correlate with parathyroid adenoma weight or volume? *Clin. Otolaryngol.* 2007; 32: 179–184.
106. Garbutt L, Sigvaldason H, Sharaf Eldin MH, Dembinski T, Nason RW, Pathak KA. What is the most appropriate intraoperative baseline parathormone? A prospective cohort study. *Int J Surg.* 2016; 25: 49-53.
107. Thier M, Nordenström E, Bergenfelz A, Westerdahl J. Surgery for patients with primary hyperparathyroidism and negative sestamibi scintigraphy--a feasibility study. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394:881.
108. Jaskowiak NT, Sugg SL, Helke J, Koka MR, Kaplan EL. Pitfalls of intraoperative quick parathyroid hormone monitoring and gamma probe localization in surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 2002; 137:659-68; discussion 68-9.
109. Irvin GL 3rd, Carneiro DM, Solorzano CC. Progress in the operative management of sporadic primary hyperparathyroidism over 34 years. *Ann Surg.* 2004; 239:704-708.
110. Caló PG, Pissano G, Loi G, Medas F, Barca L, Atzeni M, Nicolosi A. Intraoperative parathyroid hormone assay during focused parathyroidectomy. *BMC Surg.* 2013; 13:36.
111. Sunkara B, Cohen MS, Miller BS, Gauger PG, Hughes DT. Influence of concurrent chronic kidney disease on intraoperative parathyroid monitoring during parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 163 (2018) 42-47.

112. Sohn JA, Oltmann SC, Schneider DF, Sippel RS, Chen H, Elfenbein DM. Is intraoperative parathyroid hormone testing in patients with renal insufficiency undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism accurate? *Am J Surg.* 2015; 209(3): 483-487.
113. Bieglmayer C, Prager G, Niederle B. Kinetic analyses of parathyroid hormone clearance as measured by three rapid immunoassays during parathyroidectomy. *Clin Chem.* 2002; 48:1731-8.
114. Riss P, Kaczirek K, Bieglmayer C, Niederle B. PTH spikes during parathyroid exploration – a possible pitfall during PTH monitoring? *Langenbecks Arch Surg.* 2007; 392: 427-430.
115. Carr AA, Yen TW, Wilson SD, Evans DB, Wang TS. Using parathyroid hormone spikes during parathyroidectomy to guide intraoperative decision-making. *J Surg Res.* 2017; 209: 162-167.
116. Rajaei MH, Bentz AM, Schneider DF, Sippel RS, Chen H, Oltmann SC. Justified follow-up: a final intraoperative parathyroid hormone (ioPTH) over 40 pg/ml is associated with an increased risk of persistence and recurrence in primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(2): 454-459.
117. Wharry LI, Yip L, Armstrong MJ, Virji MA, Stang MT, Carty SE, Mc Coy KL. The final intraoperative parathyroid hormone level: how low should it go? *World J Surg.* 2014; 38(3): 558-563.
118. Mazeh H, Sippel RS, Chen H. The role of gender in primary hyperparathyroidism: same disease, different presentation. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19 (9): 2958-2962.
119. Kiyici S, Cander S, Oz Gul O, Sigirli D, Kaan Unal O, Duran C, Saraydaroglu O, Ersoy C, Tuncel E, Erturk E , Imamoglu S. Preoperative parathyroid hormone levels are correlated with parathyroid adenoma volume and bone mineral density but not serum calcium levels. *Minerva Endocrinol* 2011; 36(2):123-8.
120. Kamani F, Najafi A, Mohammadi S, Tavassoli S. Correlation of biochemical markers of primary hyperparathyroidism with single adenoma weight and volume. *Indian J Surg.* 2013; 75 (2): 102-105.
121. Mc Coy KL, Chen NH, Armstrong MJ, Howell GM, Stang MT, Yip L, Carty SE. The small abnormal parathyroid glands is increasingly common and heralds operative complexity. *World J Surg.* 2014; 38: 1274-1281.

122. Watchtel H, Cerullo I, Bartlett EK, Kelz RR, Karakousis GC, Fraker DL. What can we learn from intraoperative parathyroid hormone levels that do not drop appropriately? *Ann Surg Oncol.* 2015; 22: 1781-1788.



TABLAS Y FIGURAS

1. Índice de Tablas

Tabla 1: Criterios más utilizados para interpretar la cinética de degradación de la PTH en la MIO.....	10
Tabla 2: Criterios de interpretación de la MIOPTH	62
Tabla 3: Categorías de los pacientes según sus resultados en la MIO	63
Tabla 4: Picos y valles preexeréticos	75
Tabla 5: Resultados de la prueba según el criterio de Miami	76
Tabla 6: Resultados de la prueba según el criterio de Viena.....	77
Tabla 7: Resultados de la prueba según el criterio de Halle.....	79
Tabla 8: Resultados de la prueba según el criterio de Weber	80
Tabla 9: Resultados de la prueba según el criterio de Roma	81
Tabla 10: Resultados de la prueba según el criterio de Charleston	83
Tabla 11: Resultados de la prueba según el criterio de Lupoli	84
Tabla 12: Resultados de la prueba según el criterio de Rotterdam distribuidos por grupos	85
Tabla 13: Resultados de la prueba según el criterio de Rotterdam	86
Tabla 14: Resultados de la prueba en cifras absolutas.....	88
Tabla 15: Valores de la prueba según los criterios de Miami y Viena	92
Tabla 16: Intervalos de confianza para los criterios de Miami y Viena	92
Tabla 17: Valores de la prueba según los criterios de Halle y Weber	93
Tabla 18: Intervalos de confianza para los criterios de Halle y Weber.....	93
Tabla 19: Valores de la prueba según el criterio de Roma y Charleston	93
Tabla 20: Intervalos de confianza para los criterios de Roma y Charleston	94
Tabla 21: Valores de la prueba según los criterios de Lupoli y Rotterdam	94
Tabla 22: Intervalos de confianza para los criterios de Lupoli y Rotterdam	95
Tabla 23: Valores de la prueba. Resumen de los criterios verdaderos	95
Tabla 24: Area bajo a curva para el criterio de Miami	98
Tabla 25: Area bajo la curva para el criterio de Viena.....	99
Tabla 26: Area bajo la curva para el criterio de Halle.....	100
Tabla 27: Area bajo la curva para el criterio de Weber	101

Tabla 28: Area bajo la curva para el criterio de Roma.....	102
Tabla 29: Area bajo la curva para el criterio de Charleston	103
Tabla 30: Area bajo la curva para el criterio de Lupoli	104
Tabla 31: Area bajo la curva para el criterio de Rotterdam	105
Tabla 32: Areas bajo la curva a los 10 minutos e intervalos de confianza	107
Tabla 33: Areas bajo la curva a los 25 minutos e intervalos de confianza	109
Tabla 34: Areas bajo la curva de los criterios verdaderos más Viena modificado e intervalos de confianza	111
Tabla 35: Comparación de variables según la edad	112
Tabla 36: Comparación de variables según el sexo	114
Tabla 37: Comparación de variables morfocinéticas según el peso.....	116
Tabla 38: Comparación de variables morfocinéticas según el volumen	117
Tabla 39: Comparación de variables morfocinéticas según el valor de los picos.....	119
Tabla 40: Comparación de variables morfocinéticas en los pacientes no curados aplicando el criterio de Miami.....	125
Tabla 41: Variables morfocinéticas en los pacientes no curados aplicando el criterio de Viena	126
Tabla 42: Variables morfocinéticas en los pacientes no curados aplicando el criterio de Halle	127
Tabla 43: Comparación de variables morfocinéticas en los pacientes no curados aplicando el criterio de Weber	128
Tabla 44: Comparación de variables morfocinéticas en los pacientes no curados aplicando el criterio de Roma	129
Tabla 45: Comparación de variables morfocinéticas en los pacientes no curados aplicando el criterio de Charleston	130
Tabla 46: Variables morfocinéticas en los pacientes no curados aplicando el criterio de Lupoli	131
Tabla 47: Variables morfocinéticas en los pacientes no curados aplicando el criterio de Rotterdam.....	132
Tabla 48: Comparación de variables morfocinéticas en los pacientes curados aplicando el criterio de Miami.....	134
Tabla 49: Comparación de variables morfocinéticas en los pacientes curados aplicando el criterio de Viena.....	135

Tabla 50: Comparación de variables morfocinéticas en los pacientes curados aplicando el criterio de Halle.....	136
Tabla 51: Comparación de variables morfocinéticas en los pacientes curados aplicando el criterio De Weber.....	137
Tabla 52: Comparación de variables morfocinéticas en los pacientes curados aplicando el criterio de Roma	138
Tabla 53: Comparación de variables morfocinéticas en los pacientes curados aplicando el criterio de Charleston	139
Tabla 54: Comparación de variables morfocinéticas en los pacientes curados aplicando el criterio de Lupoli	140
Tabla 55: Comparación de variables morfocinéticas en los pacientes curados aplicando el criterio de Rotterdam	141
Tabla 56: Valores de la prueba utilizando el criterio de Miami. Comparación con otros trabajos	157
Tabla 57: Valores de la prueba utilizando el criterio de Viena.. Comparación con otros trabajos	160
Tabla 58: Valores de la prueba aplicando el criterio de Halle. Comparación con otros trabajos.....	162
Tabla 59: Valores de la prueba aplicando el criterio de Weber. Comparación con el trabajo de Carneiro	163
Tabla 60: Valores de la prueba utilizando el criterio de Roma. Comparación con otros trabajos	165

2. Índice de Figuras

Figura 1: Radiografía de cráneo: imágenes de osteolisis	22
Figura 2: Radiografía de cráneo: cráneo en sal y pimienta	22
Figura 3: Radiografía de mano: reabsorción subperióstica en las falanges	23
Figura 4: Gammagrafía con MIBI	24
Figura 5: Variante SPECT de la anterior gammagrafía	26
Figura 6: SPEC-TAC	27
Figura 7: Ecografía cervical: adenoma de paratiroides	27
Figura 8: Comparación de las cifras basales de PTH	74
Figura 9: Gradientes de caída de la PTH y resultados de la prueba utilizando el criterio de Miami	76
Figura 10: Gradientes de caída de la PTH y resultados de la prueba utilizando el criterio de Viena Modificado	78
Figura 11: Descenso de PTH en cada categoría según el criterio de Halle	79
Figura 12: Gradiente de descenso de la PTH según el criterio de Weber	80
Figura 13: Gradiente de caída de la PTH y resultados de la prueba utilizando el criterio de Roma	82
Figura 14: Gradiente de descenso de la PTH para cada categoría según el criterio de Charleston	83
Figura 15: Gradiente de caída de la PTH para cada categoría utilizando el criterio de Lupoli	84
Figura 16: Gradiente de caída de la PTH para cada categoría utilizando el criterio de Rotterdam	86
Figura 17: Aciertos de la prueba para cada criterio	89
Figura 18: Porcentaje de aciertos para cada criterio	90
Figura 19: Fallos de la prueba para cada criterio	91
Figura 20: Porcentaje de errores para cada criterio	91
Figura 21: Valores de la prueba. Sensibilidad y especificidad	96
Figura 22: Valores de la prueba. VPP y VPN	96
Figura 23: Valores de la prueba. Exactitud de los principales criterios analizados	97
Figura 24: Curvas ROC para el criterio de Miami	98
Figura 25: Curvas ROC para el criterio de Viena y Viena modificado	99
Figura 26: Curvas ROC para el criterio de Halle	100

Figura 27: Curvas ROC para el criterio de Weber	101
Figura 28: Curvas ROC para el criterio de Roma.....	102
Figura 29: Curvas ROC para el criterio de Charleston	103
Figura 30: Curvas ROC para el criterio de Lupoli	104
Figura 31: Curvas ROC para el criterio de Rotterdam	105
Figura 32: Curvas ROC a los 10 minutos de todos los criterios	106
Figura 33: Curvas ROC a los 25 minutos de todos los criterios	108
Figura 34: Curvas ROC de los criterios “verdaderos” más Viena modificado.....	110
Figura 35: Relación entre la edad y el tamaño glandular	113
Figura 36: Relación entre la edad y los gradientes de caída en la MIO	113
Figura 37: Relación entre el sexo y el tamaño glandular.....	114
Figura 38: PTH basal estándar y preexerética en función del peso glandular.....	118
Figura 39: Valores de las muestras postexeréticas (a los 10 y 25 minutos) en función del volumen Glandular	118
Figura 40: Correlación de los picos con el peso y volumen glandular	122
Figura 41: Correlación de los picos con la PTH postescisional	122
Figura 42: Correlación de los gradientes de caída de la PTH con los picos a los 10 y 25 minutos	123
Figura 43: Papier et al. Curvas ROC para los criterios de Miami, Viena, Halle y Roma	158



ANEXOS

DE: DR. ANTONIO ESCOBAR MARTINEZ
SECRETARIO DEL CEIC H.U. BASURTO

A: Dra. M. TERESA GUTIERREZ RODRIGUEZ
CIRUGIA GENERAL

Bilbao, 20 de JUNIO de 2016

Estimada Dra. Gutierrez:

Le comunicamos que en la reunión del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) celebrada el día 18 de JUNIO de 2016, fue APROBADO para su realización el estudio titulado:

**ESTUDIO DE LA MONITARIZACION INTRAOPERATORIA DE LA
PARATHORMONA.**

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Dra. M. TERESA GUTIERREZ RODRIGUEZ
OSI BILBAO BASURTO – HOPITAL UNIVESITARIO BASURTO. CIRUGIA GENERAL
INFORME FAVORABLE

Atentamente

Fdo.: Dr. Antonio Escobar Martinez
SECRETARIO
CEIC HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO
OSI BILBAO BASURTO



Osakidetza

BILBO-BASURTO
ERAKUNDE SANTARIO INTEGRATUA
GRUPULUNEN SANTARIA INTEGRATUA
BILBAO-BASURTO

IKERKUNTZA KLINIKOKO ETIKA-BATZORDEA
COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

DE: DR. ANTONIO ESCOBAR MARTINEZ
SECRETARIO DEL CEIC H.U. BASURTO

A: Dra. M. TERESA GUTIERREZ RODRIGUEZ
CIRUGIA GENERAL

Bilbao, 20 de JUNIO de 2016

Estimada Dra. Gutierrez:

Le comunicamos que en la reunión del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) celebrada el día 18 de JUNIO de 2016, fue APROBADO para su realización el estudio titulado:

**ESTUDIO DE LA MONITARIZACION INTRAOPERATORIA DE LA
PARATHORMONA.**

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Dra. M. TERESA GUTIERREZ RODRIGUEZ
OSI BILBAO BASURTO – HOPITAL UNIVESITARIO BASURTO. CIRUGIA GENERAL
INFORME FAVORABLE

Atentamente

Fdo.: Dr. Antonio Escobar Martinez
SECRETARIO
CEIC HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO
OSI BILBAO BASURTO



Osakidetza

BILBO-BASURTO
ERAKUNDE SANTARIO INTEGRATUA
GRUPULUNEN SANTARIA INTEGRATUA
BILBAO-BASURTO

IKERKUNTZA KLINIKOKO ETIKA-BATZORDEA
COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

DOCUMENTO DE COMPROMISO

El doctorado es una actividad académica y profesional que permite adquirir competencias científicas de alto nivel, así como competencias genéricas valorables en oficios de responsabilidad en todos los sectores socioeconómicos. Implica la consecución de un proyecto de investigación original e innovador, la puesta en marcha y ejecución de un plan personal de formación continuada como apoyo al proyecto de investigación de la persona que lo realiza.

Este documento define los derechos y los deberes respectivos y los compromisos recíprocos de los miembros firmantes con la finalidad de asegurar la consecución de los objetivos anteriormente definidos durante el período de elaboración de la Tesis Doctoral, y lo firman (*bórrase lo que no proceda*):

~~El doctorando~~/La doctoranda: MAZIA TERESA GUTIERAZ RODRÍGUEZ

El tutor/La ~~tutora~~: LUCIANO AGUILERA CELORRIO

El Director/La ~~Directora~~: LUCIANO AGUILERA CELORRIO

El Co-director/La ~~Co-directora~~ (en su caso): ANGEL GÓMEZ PALACIOS

La persona coordinadora del Programa de Doctorado: AGUSTÍN MARTÍNEZ IBARGUEN

Nota: en caso de co-dirección de la Tesis, se hablará de dos personas Co-Directoras, sin prevalencia de ninguna de ellas.

Este acuerdo deberá ser firmado por todas las partes, en un período no superior a seis meses desde el momento de la matrícula en el Programa de Doctorado.

1. Colaboración mutua

Las partes se comprometen a establecer una colaboración mutua para alcanzar los siguientes objetivos:

- La presentación del plan de investigación.
- El seguimiento y evaluación anual del mismo.
- La elaboración y defensa de la Tesis Doctoral.

Todo ello de acuerdo con los procedimientos y los plazos establecidos en la Normativa de Gestión de las Enseñanzas de Doctorado de la UPV/EHU.

2. Obligaciones y dedicación del Tutor o Tutora

Corresponderá al tutor o tutora velar por la interacción del doctorando o doctoranda con la Comisión Académica del Programa de Doctorado. El Tutor o la Tutora es responsable de la adecuación de la formación y de la actividad investigadora a los principios del Programa de Doctorado y de la Escuela de Máster y Doctorado. Para ello:

- Manifiesta conocer la legislación relacionada con las enseñanzas de doctorado y, en particular, la normativa referida a su desarrollo en la UPV/EHU y al Programa de Doctorado.
- Se compromete a seguir con regularidad el plan de investigación, revisar regularmente el documento de actividades personalizadas, velar por la interacción del doctorando o doctoranda con la Comisión Académica del Programa de Doctorado, así como todas aquellas funciones que se especifican en el Reglamento Provisional de Régimen Interno de la Escuela de Máster y Doctorado y en la Normativa de Gestión de las Enseñanzas de Doctorado al amparo del RD 99/2011.

3.Obligaciones de los Directores y Directoras de Tesis

De acuerdo con la Normativa de Gestión de las Enseñanzas de Doctorado, el Director o Directora de la Tesis es el máximo responsable en la conducción del conjunto de las tareas de formación e investigación del doctorando o doctoranda, de la coherencia e idoneidad de dichas actividades, del impacto y novedad en su campo de la temática de la Tesis Doctoral y de la guía en la planificación y su adecuación, en su caso, a la de otros proyectos y actividades donde se inscriba el doctorando o doctoranda. Por todo lo anterior:

- Manifiestan conocer la legislación relacionada con las enseñanzas de doctorado y, en particular, la normativa referida a su desarrollo en la UPV/EHU y el Programa de Doctorado.
- Se comprometen a seguir con regularidad su desarrollo, orientándolo y enfocando el plan de investigación mientras se desarrolla. Al mismo tiempo, procurarán que el doctorando o la doctoranda tome la iniciativa y gane autonomía a lo largo del proyecto.
- Procurarán que el plan de investigación sea de la máxima calidad científica en su área y tenga un carácter original, formador, innovador y que sea realizable en los términos que haya propuesto el doctorando o la doctoranda, además de coherente con la línea de investigación a la cual se vincule.
- Se comprometen a revisar regularmente el documento de actividades personalizadas y a ejercer todas aquellas funciones que se especifican en el Reglamento Provisional de Régimen interno de la Escuela de Máster y Doctorado de la UPV/EHU y en la Normativa de Gestión de las Enseñanzas de Doctorado al amparo del RD 99/2011.

4.Obligaciones y dedicación del doctorando o doctoranda

La persona matriculada en el Programa de Doctorado se compromete a:

- Formalizar su matrícula cada curso académico en los plazos establecidos en el calendario.
- Presentar el plan de investigación en el plazo establecido.
- Desarrollar los estudios de doctorado en el marco de lo que establece la normativa aplicable mediante el seguimiento y evaluación anual del plan de investigación y la realización de las actividades formativas indicadas por las personas que dirigen la Tesis, de acuerdo con los compromisos que resultan de este documento.
- Informar al Director o Directora regularmente de la evolución del trabajo, de los resultados obtenidos, y de los problemas que se le puedan plantear en el desarrollo.
- Observar los comentarios que le hagan el Director o Directora.
- Asumir la responsabilidad de la veracidad del contenido del documento de actividades

A estos efectos la dedicación del doctorando o de la doctoranda será la que haya autorizado la Comisión Académica del Programa de Doctorado.

5. Obligaciones y dedicación de la Comisión Académica

Las obligaciones de la Comisión Académica para con los doctorandos y las doctorandas matriculadas en el Programa de Doctorado serán las siguientes:

- Asignar a cada doctorando o doctoranda, su correspondiente tutor o tutora.
- Evaluar el plan de investigación y el documento de actividades.
- Autorizar la realización de los estudios de doctorado a tiempo parcial y la prórroga del plazo para presentar la Tesis Doctoral, así como conceder la baja temporal en el Programa de Doctorado.
- Autorizar la presentación de la Tesis Doctoral e informar a Escuela de Máster y Doctorado y a la Comisión de Postgrado sobre las propuestas de los tribunales de tesis que autorice el consejo de departamento

6. Confidencialidad

El doctorando o la doctoranda se obliga a mantener en secreto todos los datos e informaciones de carácter confidencial que el director o la directora de la tesis, el tutor o la tutora, o cualquier otro miembro del equipo investigador en que esté integrado, le proporcionen o revelen por cualquier medio, así como a emplear la información obtenida exclusivamente en la realización de la Tesis Doctoral.

Asimismo, el doctorando o la doctoranda se obliga a no revelar ni transferir a terceros, ni siquiera en los casos de cambio en la dirección de la tesis, información del trabajo ni materiales producto de la investigación, propia o del grupo, en que haya participado, sin haber obtenido, de manera expresa y por escrito, la autorización correspondiente del anterior Director o Directora de Tesis.

7. Régimen de propiedad intelectual / industrial

Los derechos de los autores y autoras de las Tesis Doctorales gozan de la protección regulada en el RD Legislativo 1/1996, de 12 de abril, que aprueba el texto refundido de Propiedad Intelectual, y en cualquier otra norma que resulte aplicable.

La propiedad intelectual de la memoria de la Tesis Doctoral es del doctorando o doctoranda. Los resultados de la investigación contenida en la Tesis Doctoral son propiedad del doctorando o doctoranda así como del Director o Directora de la Tesis Doctoral y del Director o Directora del grupo de investigación o proyecto de investigación en el que se haya desarrollado la Tesis Doctoral.

En el caso de que exista una relación contractual del doctorando o doctoranda con la Universidad, los derechos de explotación de los resultados de la Tesis Doctoral serán propiedad de la Universidad. En el caso de Tesis Doctorales realizadas en colaboración con empresas u otras entidades de I+D+i, se deberá acordar por escrito el porcentaje correspondiente a cada parte de los derechos de explotación de los resultados de la Tesis Doctoral. Dicho acuerdo deberá estar firmado por un representante de la empresa o entidad y por el director o la directora de la Tesis Doctoral.

La UPV/EHU y las Universidades participantes que conceden los títulos, en el caso de los Programas de Doctorado Interuniversitarios o en cotutela, podrán guardar y proteger la Tesis, ya sea como una copia impresa o electrónica, siguiendo sus respectivos procedimientos.

La Tesis Doctoral se remitirá a la biblioteca de la UPV/EHU para su publicación en el repositorio institucional de la UPV/EHU, respetando los posibles acuerdos de confidencialidad existentes y amparando la publicación de la misma al periodo de vigencia acordado con todos los derechos reservados o mediante la licencia de Creative Commons seleccionada.

8. Modificación y resolución de conflictos

Las partes tratarán de resolver todo desacuerdo en relación con el presente acuerdo de modo conciliador. Si no consiguen solucionarlo, el conflicto

entre los firmantes del presente acuerdo deberá informarse a la Comisión Académica del Programa de Doctorado, que buscará la mejor forma de resolverlo.

En caso de presentarse algún conflicto derivado del incumplimiento de alguno de los extremos a los que se extiende el presente compromiso, o por alguna otra causa relacionada con la realización de la Tesis Doctoral, incluido el cambio en la dirección de dicha Tesis, las partes acuerdan someterse a la decisión que adopte la Comisión Académica del Programa de Doctorado correspondiente, que contará con el Visto Bueno de la Escuela de Máster y Doctorado de la UPV/EHU. Contra este acuerdo se podrá presentar reclamación ante la Comisión de Postgrado de la UPV/EHU, y contra el acuerdo adoptado por esta Comisión se podrá interponer recurso de alzada ante el Rector, en los términos previstos en en la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

Si el Programa de Doctorado es un programa interuniversitario, las partes deberán atenerse a las disposiciones particulares mencionadas en el convenio de colaboración que los signatarios de este documento deberán conocer.

9. Compromisos éticos

El doctorando o la doctoranda se compromete a respetar los principios éticos de investigación que correspondan a su ámbito de conocimiento.

10. Vigencia

Este documento tendrá efectos desde la fecha de la firma hasta la lectura de la Tesis Doctoral. No obstante, quedará sin efectos en caso de incumplimiento de alguna de las cláusulas previstas en el presente documento o en la Normativa de Gestión de las Enseñanzas de Doctorado al amparo del RD 99/2011.

Y en prueba de conformidad las partes firman el presente Compromiso Doctoral de Tutela y Supervisión, entregándose un ejemplar original a la Escuela de Master y Doctorado para su archivo. Así mismo, el doctorando doctoranda subirá el documento escaneado al aplicativo GAUR .

En Bilbao..., a 11 de Enero de 2017

DOCTORANDO/
DOCTORANDA

DIRECTOR /
DIRECTORA

CO-DIRECTOR/CO-
DIRECTORA (en su
caso)

TUTOR/TUTORA

M. TERESA
GUTIÉRREZ
RODRÍGUEZ

Nombre y firma

LUCIANO
AGUILERA
CELORRIO

Nombre y firma

ANGEL
GÓMEZ
PALACIOS

Nombre y firma

LUCIANO
AGUILERA
CELORRIO

Nombre y firma

RESPONSABLE DEL
PROGRAMA DE DOCTORADO

Nombre y firma

AGUSTÍN MARTÍNEZ IBÁRQUEN