

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía



**RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DEL
HIPERPARATIROIDISMO RENAL MEDIANTE
PARATIROIDECTONOMÍA TOTAL Y
AUTOTRANSPLANTE.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Álvaro Robín Valle de Lersundi

Bajo la dirección de los doctores

Antonio Torres García
Andrés Sánchez-Pernaute

Madrid, 2010

- ISBN: 978-84-693-3499-7

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
FACULTAD DE MEDICINA
MADRID**

**RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DEL
HIPERPARATIROIDISMO RENAL
MEDIANTE PARATIROIDECTOMÍA TOTAL Y
AUTOTRASPLANTE**

TESIS DOCTORAL

Directores: Prof. Antonio Torres García

Dr. Andrés Sánchez-Pernaute

Autor: Alvaro Robin Valle de Lersundi

2009

INFORME DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

D. ANTONIO TORRES GARCÍA, Catedrático de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y D. ANDRÉS SÁNCHEZ-PERNAUTE, Profesor de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICAN:

Que el trabajo realizado por D. Alvaro Robin Valle de Lersundi, presentado con el título “Resultados del tratamiento del hiperparatiroidismo renal mediante paratiroidectomía total y autotrasplante”, para optar al grado de Doctor, ha sido realizado bajo su dirección y supervisión, considerándolo apto para ser presentado ante el Tribunal Calificador.

Fdo: Prof. A. J. Torres García
Director de la Tesis

Fdo: Dr. A. Sánchez-Pernaute
Director de la Tesis

VºBº: Prof. L. M. Ferrández Portal
Director del Departamento de Cirugía
de la Universidad Complutense de Madrid

*A Elena, Celia
y Ana*

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. D. Antonio Torres García, quien asumió la dirección de este trabajo, como continuación de lo iniciado por su primer director el Prof. D. José Luis Balibrea Cantero. No solo me ha apoyado a lo largo del tiempo durante el que se ha realizado el estudio sino que además me ha permitido participar en todas las actividades clínicas e investigadoras del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo que dirige y siempre me ha ofrecido facilidades para la realización del trabajo y para mi formación como cirujano.

Al Dr. D. Andrés Sánchez-Pernaute, director de este estudio sin cuya inestimable ayuda, tanto en el campo docente como clínico e investigador, como en todas las actividades cotidianas del Servicio de Cirugía General me habría sido imposible llevar a buen puerto este trabajo. A quien debo gran parte de mis conocimientos y habilidades quirúrgicas.

Al Dr. Luis Díez-Valladares, participante de extraordinaria importancia en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con hiperparatiroidismo. Por su gran labor quirúrgica para todos los cirujanos que nos hemos formado en el Hospital Clínico San Carlos.

Al Dr. Santiago Ochagavía, compañero y amigo, con quien he vivido una gran experiencia en el seno de la Sección de Endocrinología del Servicio de Cirugía General del Hospital Clínico San Carlos.

Al Prof. Alberto Barrientos, Jefe del Servicio de Nefrología del Hospital Clínico San Carlos por la estrecha colaboración existente entre ambos Servicios sin la que sería imposible el tratamiento satisfactorio de los pacientes con hiperparatiroidismo renal.

Al Dr. Leopoldo Llorente, Jefe de la Unidad de aféresis y criopreservación del Hospital Clínico San Carlos por la ayuda y colaboración que siempre me ha brindado. Sin la Unidad que el dirige habría sido ciertamente difícil realizar la técnica quirúrgica en nuestro centro hospitalario.

Al Prof. Luis Lapeña, Jefe de Sección del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico San Carlos por su gran ayuda para el diagnóstico y recolección de datos de los pacientes que integran este estudio.

A la Dra. Laura Barreales del Servicio Medicina Preventiva, ya que me ha guiado en el difícil terreno de la Estadística y ha colaborado extensamente en la corrección del estudio.

A todos los cirujanos del Servicio de Cirugía General y Torácica del Hospital Clínico San Carlos porque gracias a ellos me he formado en el mundo de la Cirugía.

A mi madre por su constante apoyo, porque siempre me ha animado a empezar, proseguir y terminar este trabajo.

A mi padre y a mis hermanos.

ABREVIATURAS

BMD	Body Mass Density: Índice de densidad ósea.
Ca	Calcio.
CaR	Receptores paratiroides sensibles al calcio.
DMSO	Dimetil-sulfóxido.
DXA	Absorciometría radiológica de doble energía.
HPT	Hiperparatiroidismo.
FN	Cuello femoral.
HPTP	Hiperparatiroidismo primario.
HPTS	Hiperparatiroidismo secundario.
HPTT	Hiperparatiroidismo terciario.
HTA	Hipertensión arterial.
IRC	Insuficiencia renal crónica.
L	Lumbar.
NKF-K/DOQI	National Kidney Foundation- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative: Fundación nacional de estudios renales. Resultados del estudio de calidad de las enfermedades renales.
P	Fósforo.
PTH	Hormona paratiroidea.
RMN	Resonancia magnética nuclear.
TAC	Tomografía axial computerizada.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	11
I-1	Perspectiva histórica.....	12
I-2	Embriología y anatomía de las glándulas paratiroides.....	19
I-3	Tipos de hiperparatiroidismo.....	23
I-3.1	Hiperparatiroidismo primario.....	23
I-3.2	Hiperparatiroidismo secundario.....	25
I-3.2.1	Aspectos clínicos del hiperparatiroidismo secundario.....	25
I-3.2.2	Tratamiento médico del hiperparatiroidismo secundario.....	30
I-3.2.3	Indicaciones de tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo secundario.....	34
I-3.3	Hiperparatiroidismo terciario.....	36
I-3.3.1	Aspectos clínicos del hiperparatiroidismo terciario.....	36
I-3.3.2	Tratamiento médico del hiperparatiroidismo terciario.....	39
I-3.3.3	Indicaciones de tratamiento quirúrgico en el hiperparatiroidismo terciario.....	40
II.	OBJETIVOS.....	42
III.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	45
III-1	Diseño del estudio.....	46
III-2	Ámbito del estudio.....	46
III-3	Periodo del estudio.....	46
III-4	Sujetos del estudio.....	47
III-5	Tamaño muestral.....	47

III-6	Indicaciones quirúrgicas.....	47
III-7	Recogida de datos.....	49
III-8	Descripción de la técnica quirúrgica.....	49
III-9	Variables cualitativas.....	59
III-10	Variables cuantitativas.....	63
III-11	Análisis estadístico.....	64
III-12	Ética.....	64
III-13	Limitaciones.....	65
IV.	RESULTADOS.....	67
IV-1	Filiación.....	68
IV-1.1	Sexo.....	68
IV-1.2	Edad.....	68
IV-2	Antecedentes personales.....	68
IV-2.1	Etiología del hiperparatiroidismo.....	68
IV-2.2	Antecedentes personales nefrológicos.....	69
IV-3	Manifestaciones clínicas.....	71
IV-3.1	Sintomatología digestiva.....	71
IV-3.2	Hipertensión arterial.....	72
IV-3.3	Osteodistrofia renal.....	73
IV-3.4	Manifestaciones clínicas no asociadas al HPT renal...74	
IV-4	Datos analíticos preoperatorios.....	75
IV-4.1	Hormona paratiroidea.....	75
IV-4.2	Calcemia.....	76
IV-4.3	Fosforemia.....	76
IV-4.4	Fosfatasa alcalina.....	76
IV-4.5	Hemoglobina y hematocrito.....	77
IV-5	Periodo de tiempo de diálisis/trasplante renal.....	77

IV-5.1	Periodo de tiempo de diálisis.....	77
IV-5.2	Periodo de trasplante renal.....	77
IV-6	Pruebas de localización preoperatoria.....	78
IV-7	Densitometría preoperatoria en pacientes con HPT terciario...	79
IV-8	Intervención quirúrgica.....	80
IV-9	Complicaciones postoperatorias.....	81
IV-9.1	Complicaciones generales.....	81
IV-9.2	Hipocalcemia sintomática y necesidad de aporte de calcio.....	81
IV-10	Resultados del estudio anatomopatológico.....	83
IV-11	Tiempo de seguimiento tras la cirugía.....	83
IV-12	Mejoría clínica.....	84
IV-12.1	Mejoría de la sintomatología digestiva.....	84
IV-12.2	Mejoría de la hipertensión arterial.....	85
IV-13	Mejoría analítica.....	86
IV-13.1	Hormona paratiroidea.....	86
IV-13.2	Calcemia.....	89
IV-13.3	Fosforemia.....	91
IV-13.4	Fosfatasa alcalina.....	92
IV-13.5	Hemoglobina y hematocrito.....	93
IV-14	Mejoría de la densitometría en pacientes con HPT terciario..	96
IV-15	Reintervenciones quirúrgicas y mortalidad.....	97
V.	DISCUSIÓN.....	100
VI.	CONCLUSIONES.....	123
VII.	BIBLIOGRAFÍA.....	126

I-INTRODUCCIÓN

I-1 PERSPECTIVA HISTÓRICA

El descubrimiento de las glándulas paratiroides en el ser humano como una estructura anatómica independiente ocurrió casi simultáneamente a las primeras publicaciones de cuadros de tetania como consecuencia de la realización de tiroidectomías¹.

Las glándulas paratiroides fueron descritas por primera vez en 1852 por Richard Owen, Profesor de Anatomía Comparada del “Royal College of Surgeons of England” al realizar la autopsia de un rinoceronte de India muerto en el parque zoológico de Londres².

En 1879, Ivar Victor Sandström, un estudiante de medicina sueco, descubre y publica el hallazgo de una “nueva glándula” en el tiroides del perro así como en el ser humano y sugirió denominarlas *glándulas paratiroides*³.

La primera descripción de un cuadro de tetania postoperatoria fue realizada por Antón Wölfer en el primer paciente que siendo operado por Billroth sobrevivió a una tiroidectomía total¹.

Eugene Gley, que era Profesor de Fisiología en el “Collège de France” de París en 1891, describió el cuadro de tetania como consecuencia de la tiroidectomía total junto con paratiroidectomía y asoció a esta última el cuadro de tetania⁴.

Giulio Vassale y Francesco Generali propusieron también que la paratiroidectomía total era la causa de la tetania tras la cirugía cervical⁵.

Por aquel entonces era extendida la creencia que la función de las glándulas paratiroides era la de detoxificar alguna sustancia endógena y que la ausencia de glándulas paratiroides causaba el cuadro de tetania⁶ como consecuencia del acúmulo de aquella hipotética sustancia.

Friedrich von Recklinghausen, que era Profesor de Patología en Estrasburgo, describió una serie de 7 pacientes con enfermedad ósea severa en la que al menos un paciente padecía osteítis fibrosa quística⁷. A partir de este momento se utiliza el epónimo de von Recklinghausen para denominar dicha enfermedad ósea asociada al hiperparatiroidismo aunque en aquella época se ignoraba prácticamente todo sobre el hiperparatiroidismo.

En 1903, William J. Mac Callum se interesó por la patología paratiroidea llegando poco después a utilizar en animales de experimentación extractos o emulsiones de glándulas paratiroides que mitigaban la tetania⁸. Junto con Carl Voetling identificó la causa de la tetania postoperatoria asociándola a una disminución de la calcemia como consecuencia del hipoparatiroidismo⁹.

Estos hallazgos no fueron admitidos completamente por la comunidad científica hasta 1924 ya que la teoría sobre la presencia de una

sustancia endógena como posible causa de la tetania había cobrado mucha fuerza¹⁰ y prevalecía sobre las demás.

Fue aquella una época de gran confusión acerca del origen exacto de la tetania tras una paratiroidectomía, habiendo defensores de la teoría de la hipocalcemia con autores ya referidos y otros partidarios de la posible existencia moléculas tóxicas o relacionadas con el metabolismo de la guanidina y de la metil-guanidina¹¹.

A pesar de que era mayoritaria la creencia que el aumento del tamaño de las o la glándula paratiroides era secundario a la *osteítis fibrosa*, se llevó a cabo la primera paratiroidectomía terapéutica por hiperparatiroidismo. Fue realizada en Viena por Félix Mandl, un joven cirujano que realizó la histórica intervención el 30 de julio de 1925¹².

El paciente, llamado Albert J. era un conductor de tranvía de Viena que había padecido sífilis y tuberculosis durante la primera Guerra Mundial, enfermedades de las que se había recuperado felizmente.

Comenzó con un cuadro clínico y radiológico compatible con osteítis fibrosa quística. Tras numerosos intentos terapéuticos infructuosos se decidió realizar una exploración cervical con anestesia local. Se encontró y extirpó un tumor de 2,5×1,5 cm en posición inferior derecha muy adherido al nervio recurrente laríngeo.

Posteriormente presentó una mejoría espectacular de su patología ósea y metabólica¹³. Su mejoría, aunque espectacular fue efímera ya que

cinco años después recurrió su patología ósea y además presentó nefrolitiasis. Habiéndose confirmado la recidiva de su hiperparatiroidismo, se decidió reexplorar al paciente y se practicó una tiroidectomía parcial sin éxito. Durante los últimos 4 años de su vida padeció hipercalcemia e insuficiencia renal crónica. Posteriormente a su fallecimiento se realizó su autopsia sin lograr objetivarse ninguna otra glándula paratiroides cervical ni mediastínica¹.

Cabe destacar la primera paratiroidectomía realizada en EEUU. Eugene F. Dubois que era Profesor de Medicina en Nueva York realizó el diagnóstico de hiperparatiroidismo en un paciente llamado Charles Martell, un capitán de la marina mercante de 30 años¹⁴. Debido a su enfermedad, el paciente padecía una grave invalidez. En 1926 y tras dos intervenciones cervicales en las que se explora esta región, se reseca una glándula paratiroides de aspecto normal tras lo cual el paciente experimenta una ligera mejoría permitiéndole retomar cierta actividad laboral.

Tras múltiples intervenciones posteriores, y a consecuencia del fracaso de todas ellas, Churchill y Cope deciden en 1936 abordar el mediastino donde encuentran un adenoma paratiroideo de 3×3 cm. que resecan casi totalmente¹⁵.

A pesar de cierta mejoría tras esta última cirugía el paciente presenta nefrolitiasis impactada en el uréter por lo que fallece tras un espasmo laríngeo al intentar tratar su dolencia urológica. Como atestiguan

numerosas publicaciones sobre este caso en particular, se puede resaltar que ha sido uno de los pacientes con mayor relevancia individual en la literatura médica universal¹.

En 1934, Albright describe varios casos intervenidos por hiperparatiroidismo primario destacando la presencia de hiperplasia de células claras en el estudio histopatológico¹⁶.

Los primeros estudios con éxito acerca del autotrasplante se realizaron durante esta década destacando el artículo publicado por Paul Shambaugh¹⁷ en el que estudia el autotrasplante de glándulas paratiroides normales en perros y afirma que la disfunción paratiroidea no es condición indispensable para que el injerto sea funcionante.

En 1958, Cope realiza una importante aportación con la descripción de la presencia de hiperplasia de células principales en el hiperparatiroidismo primario así como la necesidad de reseca tres o más glándulas en estos pacientes¹⁸.

Durante este periodo de tiempo abundan los estudios acerca de la transmisión genética de ciertos casos de hiperparatiroidismo primario así como su asociación con otras patologías endocrinológicas, lo que llevó a la denominación de los síndromes de neoplasias múltiples (MEN) en 1954¹⁹.

A partir de la década de los 60, la introducción de los auto-analizadores permite realizar determinaciones de calcio en sangre de forma rutinaria²⁰. A partir de este momento el número de pacientes con

hiperparatiroidismo detectados aumenta de forma considerable, en particular en pacientes asintomáticos.

Hasta entonces se consideraba que el hiperparatiroidismo era una patología relativamente infrecuente. A partir de entonces y como consecuencia de la utilización sistemática de auto-analizadores, se detecta que su tasa es de aproximadamente 1 por 1000 pacientes²¹.

Saul Bernson y Rosalind Yalow desarrollan en 1963 técnicas de inmunoensayo para la detección de la hormona paratiroidea así como para otros péptidos aportando una innovación técnica de gran relevancia²².

Una de las últimas y más importantes aportaciones técnicas ha sido la posibilidad de preservar mediante congelación tejido paratiroideo para poder almacenarlo.

De esta forma se puede tratar de forma satisfactoria a los pacientes que quedan hipocalcémicos de forma definitiva como consecuencia de paratiroidectomías subtotales o de múltiples exploraciones cervicales.

Samuel Wells fue pionero en la criopreservación de tejido paratiroideo y en su aplicación en la práctica clínica²³.

A partir de entonces se suscita la polémica sobre el tratamiento más adecuado para el hiperparatiroidismo asociado a insuficiencia renal crónica²⁴.

Jonhson y su grupo, defiende la realización de paratiroidectomía subtotal en estos casos²⁵.

Otros autores mantenían la realización de paratiroidectomía total sin autotrasplante como procedimiento quirúrgico estándar²⁶.

Una de las propuestas más alentadoras, realizada por Wells en 1983, constituye con seguridad el procedimiento más adecuado para el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo asociado a la insuficiencia renal crónica²⁷.

La realización de una paratiroidectomía total con autotrasplante y criopreservación de glándulas paratiroides presenta varios aspectos favorables y superiores a otras alternativas quirúrgicas.

A su favor podemos destacar que la complejidad de volver a explorar la región cervical en caso de recidiva o recurrencia de la enfermedad prácticamente se elimina.

Unos resultados publicados favorables y la disminución de la morbilidad asociada, hacen de la paratiroidectomía total con autotrasplante de tejido paratiroideo en antebrazo la técnica quirúrgica de elección en esta patología.

I-2 EMBRIOLOGÍA Y ANATOMÍA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES

Las glándulas paratiroides tienen su origen en el tejido endodérmico y surgen de la región dorsal de las bolsas faríngeas III y IV²⁸.

La 3ª y 4ª bolsas faríngeas se caracterizan por presentar en su extremo caudal las llamadas alas o prolongaciones dorsal y ventral.

En la quinta semana el epitelio del ala dorsal se diferencia en la *glándula paratiroides inferior*, mientras que el de la porción ventral forma el *timo*²⁹.

Los primordios de ambas glándulas pierden su conexión con la pared faríngea y el timo emigra entonces en dirección caudal y medial³⁰, llevando consigo a la glándula paratiroides.

El descenso de la glándula paratiroides III (paratiroides inferior) junto con el timo tiene como consecuencia situarse en una localización ventral con respecto a la glándula paratiroides superior²⁸.

El tejido paratiroideo de la tercera bolsa faríngea se sitúa sobre la cara dorsal de la glándula tiroides y, en el adulto, forma la glándula paratiroides inferior (figura 1).

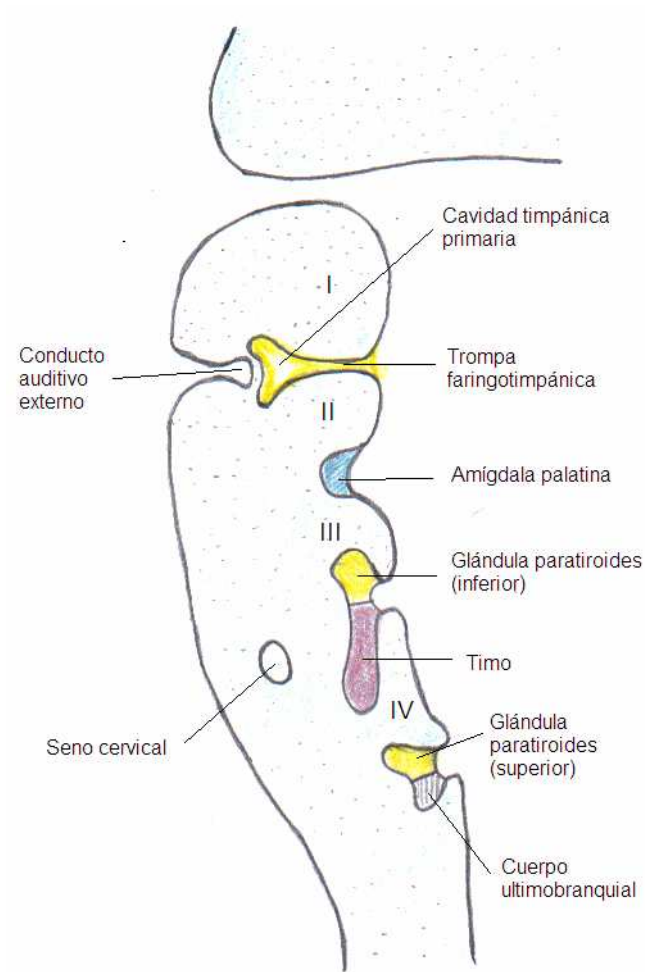


Figura 1: Esquema del desarrollo de las hendiduras y bolsas faríngeas. Se pueden apreciar las estructuras formadas por las diversas bolsas faríngeas (Tomado de Langman Sadler, Embriología Médica. Editorial Panamericana. 1991. 5ª Ed. p 290).

El epitelio del ala dorsal de la cuarta bolsa faríngea forma la *glándula paratiroides superior*. Cuando la glándula paratiroides se separa de la pared de la faringe, se fija a la glándula tiroides que está migrando en dirección caudal y se sitúa en la cara dorsal de esta glándula constituyendo la *glándula paratiroides superior*. (Figura 2.)

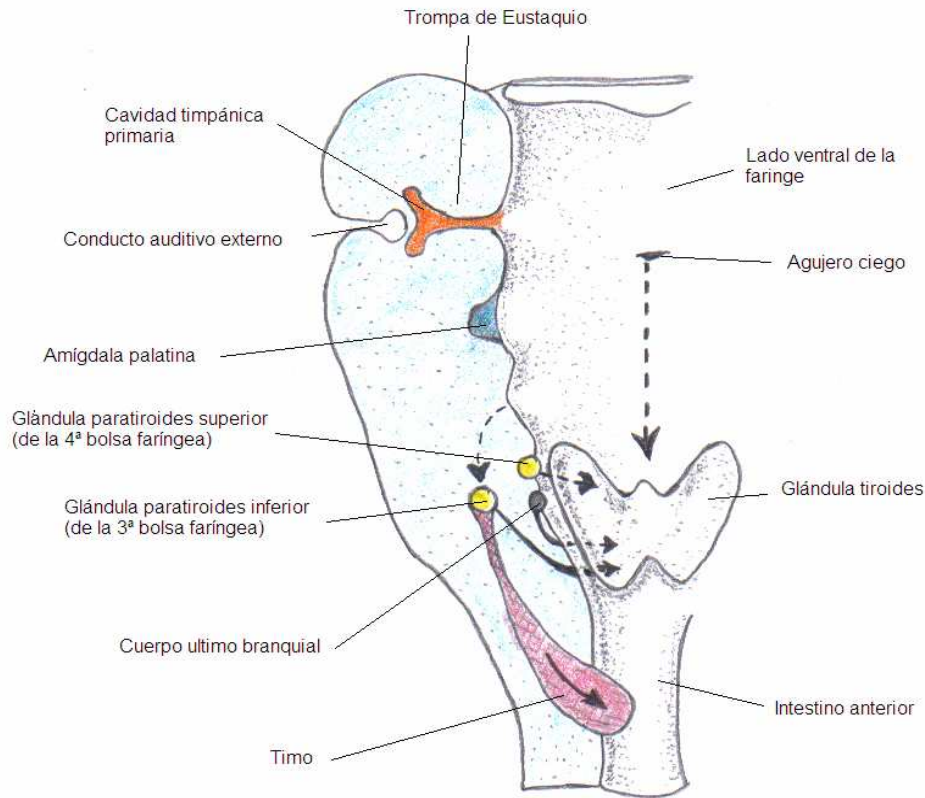


Figura 2: El descenso del timo y de las glándulas paratiroides. Esquema de la migración del timo, las glándulas paratiroides y el cuerpo ultimobranquial (Tomado de Langman Sadler, Embriología Médica. Editorial Panamericana. 1991. 5ª Ed. p 291).

Existe una importante variabilidad en cuanto al número y localización de las glándulas paratiroides. De esta manera y como se puede ver reflejado en la figura 3, la localización de las glándulas paratiroides puede ser diversa. Gilmour³¹, tras el estudio de 527 autopsias, encontró cuatro glándulas en el 80% de casos, tres en un 13% y cinco en el 6%.

Aunque se han llegado a describir casos con más de cinco glándulas, es extraordinariamente infrecuente encontrar pacientes con menos de tres glándulas o más de cinco.

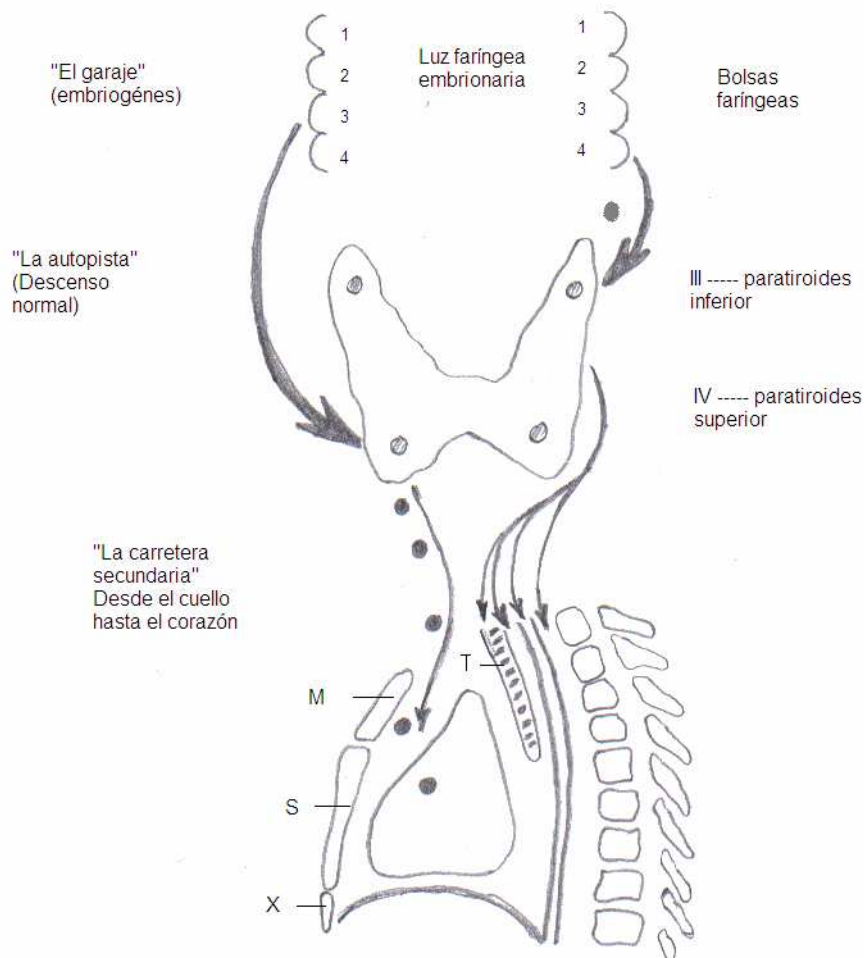


Figura 3: Descenso y localización de las glándulas paratiroides. La localización de la glándula paratiroides inferior es más variable que la superior. La glándula paratiroides inferior puede encontrarse cerca de su origen ("El garaje"), a lo largo del recorrido de descenso ("La autopista" o "la carretera secundaria") o alojada en el timo. La localización más habitual es en la parte inferior del tiroides o en el ligamento tiro-tímico. (Tomado de De Gray SW, Skandalakis JE: Embriology for Surgeons. 2ª ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1993).

Por lo general la localización de las glándulas paratiroides superiores es más constante que la de las glándulas inferiores. La mayor parte de las veces se encuentran en la zona de entrada de la arteria paratiroidea inferior en el tiroides. Las glándulas superiores son más dorsales que las inferiores²⁸.

Las glándulas paratiroides normales tienen una coloración amarillo-marrón y pueden estar parcialmente rodeadas por tejido graso. Su tamaño puede ser variable pero habitualmente es de $5-6 \times 3 \times 1-2$ mm y su peso entre 35 y 40 mg.

I-3 TIPOS DE HIPERPARATIROIDISMO

I-3.1 HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

El hiperparatiroidismo primario es una alteración del metabolismo del calcio y fósforo debido a un incremento de la secreción de hormona paratiroidea. Estos niveles excesivos de PTH conllevan hipercalcemia e hipofosfatemia. La incidencia de HPTP ha aumentado a partir de la década de los 60 por el mayor número de casos diagnosticados como consecuencia de la profusión de los auto-analizadores. La incidencia estimada actual es de 27,7 casos por 100.000 habitantes por año³².

El pico de incidencia ocurre entre la 4ª y 6ª décadas de la vida. Las mujeres se ven afectas el doble que los varones. Las glándulas paratiroides

normales tienen un peso aproximado de 30 a 40 mg y son de color amarillo-marrón. Los pacientes pueden presentar nefrolitiasis, fracturas óseas, osteopenia, debilidad muscular, pancreatitis, gastritis y alteraciones severas del nivel de conciencia llegando en ocasiones al coma. La morbi-mortalidad tras el tratamiento por cirujanos experimentados es mínima con una tasa de curación de 95-99 %³³.

En el 60-85 % de los casos el causante del HPTP es un adenoma en una de las glándulas paratiroides. Menos de un 1 % de casos sucede como consecuencia de un carcinoma paratiroideo. En aproximadamente un 15 % de los casos se presenta como hiperplasia multiglandular.

Las indicaciones para la cirugía del HPTP son las detalladas a continuación³⁴:

- 1.- Hipercalcemia significativa.
- 2.- Hipercalciuria significativa.
- 3.- Reducción del aclaramiento de creatinina.
- 4.- Disminución de la densidad ósea.
- 5.- Edad menor de 50 años.
- 6.- Imposibilidad de seguimiento médico.

A lo largo del procedimiento quirúrgico, es importante mantener intacta la cápsula paratiroidea con el fin de impedir esparcir células

paratiroides con el consiguiente riesgo de implantación y de proliferación paratiroidea ectópica.

Durante décadas, el tratamiento de elección ha sido la exploración cervical bilateral y la exéresis de la glándula de aspecto adenomatoso, debiéndose explorar todas las glándulas paratiroides. Con la aparición de las pruebas de localización preoperatorias, en particular la gammagrafía de glándulas paratiroides, y de pruebas de localización intraoperatoria (sonda de radioguiado, gammacámara portátil), la cirugía se ha simplificado sin necesidad de visualización de todas las glándulas.

I-3.2 HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

I-3.2.1 ASPECTOS CLINICOS DEL HPT SECUNDARIO

El hiperparatiroidismo secundario (HPTS) es esencialmente una alteración de la homeostasis fosfo-cálcica en el seno de la insuficiencia renal crónica (IRC). Como consecuencia de la disfunción renal, se produce retención de fosfatos, déficit de vitamina D e hipocalcemia que conllevan un incremento patológico de la secreción de hormona paratiroidea (PTH)³⁵ como respuesta a la hipocalcemia.

Todavía no se sabe con certeza cuál es la etiopatogenia exacta de la enfermedad pero se sabe que en las etapas precoces de la IRC se produce una *hiperplasia policlonal* de las células paratiroides.

Con el paso del tiempo, acontece una transformación de las áreas donde se ha desarrollado la hiperplasia policlonal a zonas de *hiperplasia monoclonal* que parecen tener una gran importancia en el HPTS³⁶.

En estas mismas áreas de hiperplasia monoclonal, sustrato morfológico del hiperparatiroidismo terciario (HPTT), las células paratiroides dejan de responder a la regulación de las concentraciones séricas de calcio ni a las de vitamina D.

Son múltiples los efectos producidos por el hiperparatiroidismo secundario (HPTS).

En la tabla 1 se aprecian las alteraciones más importantes como consecuencia del HPTS. La osteodistrofia renal y las progresivas calcificaciones vasculares tienen el impacto más importante³⁷⁻⁴³.

Tabla 1: sintomatología del HPTS y referencias

Sintomatología	Referencias
Prurito	37
↓ Proliferación células T	44
↓ Inmunológica	43
Hipertensión arterial	45
Anemia	40
Cardiopatía	45
Osteodistrofia renal	39,47,48
Incremento de la mortalidad	41,42,66

Osteodistrofia renal

Se trata de una formación ósea defectuosa como consecuencia de la IRC. Los cambios en la estructura ósea son habituales y precoces en el seno del HPTS⁴⁶. Este concepto incluye dos tipos de alteraciones: *osteitis fibrosa quística* y *enfermedad ósea adinámica*.

La osteitis fibrosa quística es una enfermedad con alto recambio óseo (*high turn-over*) y es consecuencia de la elevación de la producción de PTH. La probabilidad de que esta enfermedad se presente aumenta conforme aumenta la PTH en suero⁴⁴. Los pacientes nefrópatas con una PTH en plasma mayor de 450pg/ml tienen una alta probabilidad de padecer enfermedad ósea de recambio elevado⁴².

Esta patología se caracteriza por un incremento de los osteoclastos, osteoblastos, osteocitos y fibroblastos. Estas células producen una fibrosis peritrabecular que es el hallazgo patológico más importante³⁹. A partir de la utilización de vitamina D, la frecuencia de osteítis fibrosa se ha reducido, incrementándose progresivamente la frecuencia de enfermedad ósea por hueso adinámico⁵⁰⁻⁵¹.

La enfermedad por hueso adinámico se asocia habitualmente con cifras más bajas de PTH. Histológicamente se caracteriza por la disminución del número de osteoblastos y de osteoclastos. La disminución de la formación de hueso conlleva una pérdida de masa ósea³⁹.

Existe un tipo particular de enfermedad ósea adinámica y esta es la producida por el acumulo de aluminio tras la ingesta durante largo tiempo de quelantes del fósforo a base de aluminio en el seno de la IRC. Esta patología ósea se caracteriza histológicamente por incremento de la formación de osteoide, mineralización poco efectiva y presencia de aluminio en el hueso⁴⁹.

La osteodistrofia renal se asocia a una gran morbi-mortalidad. La incidencia de fracturas de cadera en pacientes sometidos a hemodiálisis es 17 veces mayor que la correspondiente a los pacientes en la población general. La mortalidad anual por fractura de cadera es 2,4 veces la encontrada en la población general⁵¹. En un estudio realizado en la población japonesa se describe el triple de riesgo de sufrir una fractura vertebral en los pacientes tratados mediante hemodiálisis⁵².

En la prevención y el tratamiento de la osteodistrofia renal, uno de los pasos fundamentales es conseguir una secreción de PTH lo más normalizada posible (Tabla 2).

Los grados de insuficiencia renal corresponden a la disminución del filtrado glomerular en ml/min (Grado 3: moderado, 60-89; grado 4: severo, 30-49 y grado 5: terminal, menor de 15, en diálisis)

Las recomendaciones efectuadas por las guías clínicas de la NKF-K/DOQI⁵³, son obtener niveles de PTH en sangre acordes con el grado de disfunción renal.

Tabla 2: Objetivos de PTHi, calcio y fósforo según el grado de IRC⁵³

Grado de IRC	PTHi	Fósforo	Calcio
3	35-70 pg/dl	2,7-4,6 mg/dl	rango normal
4	70-110 pg/dl	2,7-4,6 mg/dl	rango normal
5	150-300 pg/dl	3,3-5,5 mg/dl	8,4-9,5 mg/dl

Para lograr que los valores respectivos estén en estos rangos se indica restricción de fósforo por vía oral, cuyo cumplimiento debe ser exhaustivo. Dependiendo de los niveles de PTH en sangre así como de calcio y de fósforo se podrán utilizar quelantes del fósforo, vitamina D o alguno de sus análogos. Los quelantes del fósforo a base de aluminio deberán evitarse siempre que sea posible.

Calcificaciones vasculares

A pesar de los avances médicos en el conocimiento de la fisiopatología de la patología renal así como su tratamiento, la mortalidad anual en pacientes con insuficiencia renal terminal supera el 20%⁵⁴. La patología cardiovascular tiene una importancia relevante en la morbi-mortalidad en los pacientes con IRC.

Existen datos cada vez más importantes asociando la mala regulación del metabolismo fosfo-cálcico con su influencia en las calcificaciones

vasculares⁵⁵⁻⁵⁷ y sobre su contribución en la alta mortalidad cardio-vascular en el seno de la IRC⁵⁷.

I-3.2.2 TRATAMIENTO MÉDICO DEL HPT SECUNDARIO

Vamos a hacer un repaso muy resumido de las alternativas médicas que disponemos para hacer frente al hiperparatiroidismo secundario.

- Restricción de fosfatos:

La retención de fosfatos es uno de los factores más importantes en el desarrollo del HPTS. Por este motivo el control del fósforo en plasma es crucial. El primer paso para este objetivo es restringir el aporte oral de este elemento. Diversos estudios avalan que la restricción de fósforo mejora el hiperparatiroidismo secundario^{58, 59}.

- Quelantes del fósforo:

La restricción del fósforo está limitada por la malnutrición a la que se asocia por la ingesta inadecuada de proteínas así como por el difícil cumplimiento por parte de los pacientes.

El siguiente escalón terapéutico es la utilización de los quelantes del fósforo (tabla 3).

Existen 3 tipos de quelantes: los que contienen aluminio, los que contienen calcio y los producidos sin aluminio ni calcio.

La experiencia ha limitado el uso de quelantes a base de aluminio por los problemas óseos que producía (enfermedad ósea adinámica por acúmulo de aluminio). En los últimos 20 años han sido muy utilizados los quelantes a base de carbonato o acetato cálcico^{60, 61}.

Existen otros quelantes del fósforo de utilidad en determinadas situaciones y con un coste-efectividad dudoso frente a los quelantes tradicionales como por ejemplo el hidrocloreto de poliamida⁶³. Otro quelante de fósforo sin calcio en estudio actualmente es el carbonato de lantano⁶⁴.

- Vitamina D y análogos:

En ciertas ocasiones, incluso alcanzado el nivel de fosforemia deseado mediante restricción oral y quelantes del fósforo, puede persistir el hiperparatiroidismo secundario como consecuencia del déficit de vitamina D, y es en este momento cuando se debe administrar un tratamiento sustitutivo.

El 1,25-(OH)₂D₃ es el metabolito más efectivo a la hora de controlar la síntesis de PTH así como su secreción (Tabla 3). Sin embargo existen posibles efectos adversos ya que al incrementarse la absorción intestinal de

calcio y de fósforo aumenta su producto ($\text{Ca} \times \text{P}$)⁶⁵ que es un importante factor de riesgo de mortalidad en pacientes con IRC⁶⁶.

Es importante no comenzar el tratamiento con vitamina D hasta no haber controlado el fósforo sérico. De ahí la necesidad de obtener análogos de la vitamina D con menor actividad hipercalcémica e hiperfosforémica⁶⁷.

Actualmente existe controversia sobre cuál de los análogos es más efectivo por lo que se necesitan estudios en este sentido⁶².

- Calciomiméticos:

Los receptores paratiroideos sensibles al calcio (CaR), descritos por primera vez por Brown y su grupo en 1995, regulan la secreción de hormona paratiroidea⁶⁸.

Uno de los aspectos fisiopatológicos más relevantes en el HPT secundario es la pérdida parcial de la supresión de PTH mediada por calcio como consecuencia de la disminución de la expresión de los CaR.

Los calciomiméticos modulan los CaR sensibilizándolos al calcio extracelular⁶⁹. El restablecimiento de la sensibilidad a los iones de calcio induce la supresión de la secreción de PTH.

En comparación con los derivados de la vitamina D que muestran un efecto sobre la PTH en horas o días inhibiendo la síntesis de PTH, la modificación de los CaR conlleva cambios en la PTH sérica en cuestión de minutos o en pocas horas⁷⁰.

El primer calciomimético aprobado ha sido el Cinacalcet[®] (Amgen Inc. Thousand Oaks, EEUU). En dos estudios clínicos randomizados se comprobó que efectivamente reducía los niveles de PTH en el HPT secundario e influía favorablemente sobre los niveles séricos de calcio y fósforo⁷¹.

El Cinacalcet[®] es un fármaco que se tolera bien siendo los efectos secundarios más frecuentes las náuseas y vómitos.

Sin embargo dado que la experiencia con el fármaco a largo plazo es limitada, los pacientes que se tratan con el fármaco son seleccionados y se considera adecuado administrarlo solo a aquellos con HPT secundario refractario a una terapéutica adecuada. Esto plantea cierta dificultad a la hora de realizar un análisis fiable sobre su efectividad a largo plazo.

Tabla 3. Opciones terapéuticas del hiperparatiroidismo secundario⁶²

Tratamiento	Fósforo	Calcio	Ca×P	PTH
Restricción P dieta	↓	↔	↓	↓
Quelantes (Calcio)	↓	↑	↓	↓
Quelantes (Sin Ca)	↓	↔	↓	↓
Vitamina D	↑	↑	↑	↓↓
Calciomiméticos	↓	↓	↓	↓↓↓
Diálisis	↓	↔	↓	↓↓
Paratiroidectomía	↔	↓↓	↓	↓↓↓↓

I-3.2.3 INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL HPT SECUNDARIO

Se recomienda realizar una paratiroidectomía a aquellos pacientes con HPT secundario refractario al tratamiento médico.

Es importante destacar, como refleja el “Programa de recolección de datos de pacientes nefrológicos de los EEUU” (USRDS) sobre los pacientes con diálisis crónica o en pacientes trasplantados renales, que ha habido una clara disminución de paratiroidectomías desde 1994 a 1998⁷².

La causa más probable de esta disminución es el mejor manejo médico del HPT secundario y es consecuencia del mejor control del fósforo mediante diálisis y del uso de quelantes menos tóxicos.

Es importante reseñar que es difícil encontrar estudios que definan de forma inequívoca parámetros bioquímicos que muestren que el tratamiento médico ha fracasado.

La indicación clásica para la realización de paratiroidectomía es la presencia de hipercalcemia e hiperfosfatemia refractarios al tratamiento médico en presencia de HPT secundario severo^{73,74}.

Para nuestro estudio y práctica clínica hemos asumido como indicaciones quirúrgicas para el HPT secundario las expuestas en la siguiente tabla 4 de forma individualizada para cada paciente.

Tabla 4: Indicaciones de tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo secundario^{53, 100}

- 1- Elevación de la PTHi (mayor de 500 pg/ml)
- 2- Hipercalcemia (mayor de 10,2 mg/dl)
- 3- Hiperfosfatemia (mayor de 6,0 mg/dl)
- 4- Aumento del tamaño de las glándulas paratiroides en ECO cervical (volumen de la glándula de mayor tamaño de más de 500 mm³) o gammagrafía Sesta-MIBI

Situaciones relevantes

- 1- Enfermedad ósea por “high turn-over”, osteitis fibrosa quística.
- 2- Severidad de la sintomatología.
- 3- Calcificaciones ectópicas en progresión.
- 4- Calcifilaxis.
- 5- Pérdida de masa ósea en progresión.
- 6- Anemia refractaria a EPO.

I-3.3 HIPERPARATIROIDISMO TERCIARIO

I-3.3.1 ASPECTOS CLINICOS DEL HPT TERCIARIO

El trasplante renal funcionante debe conducir a efectos beneficiosos en el seno del hiperparatiroidismo al revertir la disfunción del metabolismo óseo y mineral. El implante renal promueve una disminución del fósforo sérico al incrementar la eliminación urinaria de fósforo así como incrementando la síntesis de 1,25-dihidroxitaminaD₃⁷⁵.

Los niveles de PTH tienden a disminuir rápidamente durante los 3 primeros meses tras la realización del trasplante renal y suelen mantenerse estables posteriormente⁷⁶. Sin embargo la resolución completa del HPT no

siempre ocurre tras al trasplante renal. Entre el 20-50% de los pacientes trasplantados persiste una elevación de la PTH, incluso años después de realizado el trasplante renal^{76, 77}. Obviando que se trate de un injerto disfuncionante, un largo período de tiempo de diálisis previo al trasplante y niveles elevados de PTH previas son causas de persistencia del hiperparatiroidismo tras el trasplante renal⁷⁶⁻⁷⁸.

Dependiendo del volumen de las glándulas paratiroides, del grado de hiperplasia (cantidad de células paratiroides en cada glándula), y de su posible proliferación monoclonal en el seno de la IRC, la involución de las glándulas paratiroides ocurrirá de forma lenta, si llegan en efecto a involucionar⁷⁹.

La persistencia del HPT tras realizarse el trasplante renal tiene consecuencias nocivas. La PTH es un regulador muy importante del fósforo y aumenta la excreción renal de este ión. Como consecuencia, los niveles altos de PTH post-trasplante producen hiperfosfaturia e hipofosfatemia⁸⁰.

Tras el trasplante renal, aproximadamente 90% de los pacientes desarrollan hipofosfatemia. Los pacientes con hipofosfatemia pueden tener debilidad muscular, y si la hipofosfatemia es severa (inferior a 1.0 mg/dl) puede producirse rabdomiolisis, disfunción de la contractilidad miocárdica, insuficiencia respiratoria, anemia hemolítica y disfunción neurológica⁸¹⁻⁸⁴.

La hipofosfatemia y la presencia de HPT persistente alteran la remodelación ósea en los pacientes trasplantados. Se ha comprobado una

pérdida importante de hueso durante los 6 a 12 primeros meses después del trasplante⁸⁵. Existen diferencias en la pérdida de hueso entre varones y mujeres; las mujeres pierden masa ósea principalmente en la columna vertebral y los varones en el cuello femoral⁸⁶.

La disminución de la densidad ósea aumenta el riesgo de fracturas de los pacientes trasplantados renales con respecto a la población general⁸⁷.

Asimismo, y debido al incremento de PTH, se comprueba la presencia de hipercalcemia en más de un 50% de pacientes trasplantados renales⁸⁸.

Los niveles de PTH incrementados estimulan la síntesis renal de 1,25-dihidroxicolecalciferol que incrementa a su vez la absorción intestinal de calcio y promueve la absorción ósea de calcio.

Al resolverse la resistencia ósea a la PTH como consecuencia de la corrección de la uremia y normalización de los niveles de fósforo, se facilita la liberación de calcio promovida por la reabsorción ósea de origen osteoclástico⁷⁷.

La hipercalcemia después del trasplante renal se puede manifestar de las siguientes maneras: hipercalcemia subaguda, hipercalcemia transitoria auto-limitada e hipercalcemia persistente.

La hipercalcemia subaguda, hoy en día infrecuente, se presenta durante los 3 primeros meses con niveles de calcio de hasta 15mg/dl y pone

en riesgo el implante renal por lo que se requiere realizar rápidamente una paratiroidectomía.

La presentación más frecuente de la hipercalcemia post-trasplante es la hipercalcemia transitoria y se resuelve espontáneamente durante el primer año. Entre 4-10% de los trasplantados renales la hipercalcemia persiste de 2 a 5 años más (concentraciones de calcio entre 10,5 y 11,5 mg/dl) pero se tolera bien y no se asocia a efectos adversos.

Sin embargo cerca del 5% de pacientes presenta hipercalcemia por encima de 12 mg/dl con riesgo de disfunción renal, nefrocalcinosis, pancreatitis y calcificaciones vasculares. En estos casos es recomendable practicar una paratiroidectomía^{89, 90}.

I-3.3.2 TRATAMIENTO MÉDICO DEL HPT TERCIARIO

Se puede considerar que el tratamiento de la morbilidad relacionada con el aumento de PTH, del metabolismo mineral y óseo depende del grado de funcionalidad del injerto renal.

Como se refleja en las “guías norteamericanas para el tratamiento de la IRC” (NFK-K/DOQI)⁵³ son varias las alteraciones metabólicas que son consecuencia del hiperparatiroidismo terciario y que se exponen a continuación.

Hipercalcemia:

En los casos, infrecuentes hoy en día, de hipercalcemia subaguda (calcio sérico hasta 15 mg/dl) se recomienda realizar una paratiroidectomía precoz.

En los casos de hipercalcemia superior a 12 mg/dl también se recomienda paratiroidectomía de forma programada para evitar las complicaciones como son disfunción del injerto renal, nefrolitiasis, pancreatitis y calcificaciones vasculares^{53, 89, 90}.

Es importante destacar que si bien han aparecido nuevos fármacos de clara utilidad en el hiperparatiroidismo secundario, aún está en estudio el posible uso terapéutico de los calciomiméticos en esta patología.

Hipofosfatemia:

La persistencia del hiperparatiroidismo renal es la causa principal de hiperfosfatemia e hipofosfatemia. En la mayor parte de los casos la hipofosfatemia es transitoria y se resuelve a lo largo del primer mes como consecuencia de la normalización de los niveles de PTH y de la función tubulo-renal⁷⁹.

Los suplementos orales de fósforo mejoran considerablemente la concentración plasmática y muscular de fósforo. La mayor parte de autores consideran que deben ser tratados los pacientes con hipofosfatemia severa

(fósforo sérico inferior a 1,0 mg/dl) o en casos de disfunción cardiaca, insuficiencia respiratoria o debilidad muscular ⁹¹.

Es importante tener en cuenta que el aumento del fósforo sérico también estimula la secreción de PTH con el riesgo de empeorar el hiperparatiroidismo por lo que el tratamiento con aportes de fósforo ha de ser vigilado estrechamente.

I-3.3.3 INDICACIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL HPT TERCIARIO

Podemos resumir las indicaciones para la realización de paratiroidectomía en el seno del HPT terciario en la siguiente tabla 5.

Tabla 5: Indicaciones de tratamiento quirúrgico del HPT terciario ^{53, 89, 90}

Indicaciones quirúrgicas en el HPT terciario
1- Hipercalcemia asintomática (mayor de 12 mg/dl) durante más de un año tras el trasplante renal
2- Hipercalcemia aguda (mayor de 12,5 mg/dl en el postoperatorio inmediato)
3- Hipercalcemia sintomática

De lo expuesto anteriormente se deduce la gran controversia existente en la actualidad acerca del tratamiento médico y quirúrgico del hiperparatiroidismo renal. La introducción de nuevos fármacos ha permitido mejorar el manejo médico de las alteraciones producidas por el hiperparatiroidismo renal de tal manera que el número de pacientes remitidos para la realización de paratiroidectomía ha disminuido considerablemente.

II. OBJETIVOS

De lo expuesto en la Introducción parece necesario y pertinente analizar la eficacia clínica de la paratiroidectomía total con autotrasplante antebraquial y criopreservación de glándula paratiroides en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo de origen renal. Para ello se plantean en el presente estudio los siguientes objetivos:

1.- Valorar la posibilidad técnica de realizar el tratamiento descrito. Asimismo se analizan las complicaciones quirúrgicas y el curso postoperatorio de los pacientes con el fin de conocer el balance riesgo-beneficio en relación con el tratamiento propuesto.

2.- Estudiar la evolución clínica de la sintomatología cardio-vascular y digestiva pre y postoperatoria.

3.- Analizar la mejoría de los parámetros analíticos que caracterizan el hiperparatiroidismo renal como son la calcemia, hormona paratiroidea, fosforemia y otros datos relacionados.

4.- Valorar la evolución de la densidad ósea mediante densitometría en el subgrupo de pacientes con hiperparatiroidismo terciario tras la paratiroidectomía total con autotrasplante.

5.- Evaluar tanto la viabilidad del tejido criopreservado al reimplantarlo en un paciente con hipoparatiroidismo tras paratiroidectomía total con autotrasplante como la posibilidad de tratamiento quirúrgico en los casos de recidiva del hiperparatiroidismo.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III-1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de una serie de casos ambispectiva dividida en dos grupos con análisis estadístico antes-después. Gran parte de los datos se han recogido de forma retrospectiva. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, la revisión a largo plazo ha permitido obtener parte de la información de forma prospectiva.

III-2 ÁMBITO DEL ESTUDIO

Se han estudiado pacientes remitidos desde las consultas del Servicio de Nefrología del Hospital Clínico San Carlos, de los centros extrahospitalarios asociados de diálisis y de las consultas de trasplante renal. Todos los pacientes fueron intervenidos en el Servicio de Cirugía General de dicho centro hospitalario.

III-3 PERIODO DEL ESTUDIO

La inclusión de pacientes para el estudio comienza en octubre de 1997 y finaliza en febrero de 2006. El periodo de estudio a largo plazo concluye en febrero de 2007.

III-4 SUJETOS DEL ESTUDIO

El estudio consta de 34 pacientes a los que se realizó paratiroidectomía total con autotrasplante antebraquial y criopreservación de glándulas paratiroides. Estos pacientes son todos aquellos que precisaban tratamiento quirúrgico durante el periodo de tiempo señalado.

III-5 TAMAÑO MUESTRAL

La serie de pacientes consta de todos aquellos remitidos por el Servicio de Nefrología para valoración de tratamiento quirúrgico por hiperparatiroidismo renal durante el periodo señalado. Al tratarse de una serie de casos no se ha realizado estimación del tamaño muestral.

III-6 INDICACIONES QUIRÚRGICAS

Se incluyeron todos los pacientes intervenidos por hiperparatiroidismo renal, dividiéndose en dos grupos: el primero aquellos pacientes intervenidos por hiperparatiroidismo secundario y el segundo aquellos pacientes intervenidos por hiperparatiroidismo terciario.

III-6.1 INDICACIONES QUIRÚRGICAS EN LOS PACIENTES CON HPT SECUNDARIO

- 1- Elevación de la PTHi (mayor de 500 pg/ml)
- 2- Hipercalcemia (mayor de 10,2 mg/dl)

- 3- Hiperfosfatemia (mayor de 6,0 mg/dl)
- 4- Aumento del tamaño de las glándulas paratiroides en ECO cervical (volumen de la glándula de mayor tamaño de más de 500 mm³) o aumento de captación multiglandular en gammagrafía Sesta-MIBI.

Situaciones relevantes:

- 1- Enfermedad ósea por “high turn-over”, osteitis fibrosa quística.
- 2- Severidad de la sintomatología.
- 3- Calcificaciones ectópicas en progresión.
- 4- Calcifilaxis.
- 5- Pérdida de masa ósea en progresión.
- 6- Anemia refractaria a EPO.

III-6.2 INDICACIONES QUIRÚRGICAS EN LOS PACIENTES CON HPT TERCIARIO

- 1- Hipercalcemia asintomática (mayor de 12 mg/dl) durante un año tras el trasplante renal.
- 2- Hipercalcemia aguda (mayor de 12,5 mg/dl en el postoperatorio inmediato)
- 3- Hipercalcemia sintomática.

III-7 RECOGIDA DE DATOS

Se obtuvo la información a partir de la revisión de las historias clínicas de los pacientes. Se registró toda la información en una base de datos que se codificó según fuesen variables cualitativas o cuantitativas según se muestra en el apartado de variables.

Se contactó telefónicamente con los pacientes para evaluar el grado de mejoría subjetiva tras el tratamiento quirúrgico.

Los datos correspondientes a los parámetros bioquímicos durante el seguimiento a largo plazo se han obtenido generalmente de forma prospectiva así como la información mediante entrevistas telefónicas.

III-8 DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA: PARATIROIDECTOMÍA TOTAL CON AUTOTRASPLANTE Y CRIOPRESERVACIÓN DE GLÁNDULAS PARATIROIDES

El objetivo del tratamiento quirúrgico del HPT secundario y terciario es eliminar los síntomas debidos a la hiperproducción de PTH tratando de evitar la hipocalcemia postoperatoria que se produce tras la resección de todas las glándulas paratiroides. Es extremadamente importante preservar tejido paratiroideo viable en el paciente⁹².

En la actualidad, existen esencialmente dos posibilidades quirúrgicas que son la paratiroidectomía subtotal y la paratiroidectomía total con autotrasplante de glándula paratiroides, teniendo en cuenta que la

realización de paratiroidectomía total sin autotrasplante ni criopreservación de glándulas paratiroides se emplea poco debido a los efectos secundarios como consecuencia del hipoparatiroidismo definitivo que se puede producir en estos casos.

El paciente se coloca en la mesa de quirófano en decúbito prono y con el miembro superior en cuyo antebrazo va a realizarse el autotrasplante separado perpendicularmente sobre un apoyabrazos. Tras la inducción anestésica e intubación orotraqueal con tubo anillado se hiperextiende la región cervical para facilitar el acceso a ambas celdas tiroideas así como a las glándulas paratiroides (Figura 4).



Figura 4: Hiperextensión de la región cervical para facilitar el acceso a las glándulas paratiroides.

A continuación se realiza una cervicotomía anterior transversa y apertura del tejido celular subcutáneo. Se incide la línea media de los músculos pretiroideos que se separan y se accede a ambas celdas tiroideas.

Tras la identificación cuidadosa de los nervios recurrentes laríngeos y de la arteria tiroidea inferior, se visualizan todas las glándulas paratiroides.

En la mayoría de los casos las glándulas paratiroides se localizan cerca de la unión del nervio recurrente laríngeo con la arteria tiroidea inferior⁹³.

En el caso de que no se visualizasen las 4 glándulas paratiroides es importante tratar de localizarlas en una posición ectópica para o retro-esofágica, en el polo tiroideo superior, en el compartimento yugulo-carotídeo y el mediastino supero-anterior⁹³⁻⁹⁵.

Una vez visualizadas las glándulas paratiroides, que generalmente muestran un gran aumento de su tamaño, se extirpan en su totalidad preservando siempre la integridad de la cápsula de cada glándula paratiroides (Figura 5).



Figura 5: Cervicotomía y glándula paratiroides con importante aumento de tamaño.

Tras la identificación de las glándulas paratiroides y su comprobación histológica se realiza la paratiroidectomía total resecando todas las glándulas paratiroides. En la Figura 6 se muestran cuatro glándulas paratiroides resecadas sobre un dibujo de glándula tiroidea.

Es importante evitar lo máximo posible la rotura de alguna de las glándulas durante la exéresis por el riesgo de diseminación de células paratiroides y la posibilidad de paratiromatosis. La paratiromatosis es una complicación infrecuente de la cirugía de glándulas paratiroides. Consiste en la diseminación tras rotura de la cápsula ganglionar de células paratiroides. Estas células viables generan un hiperfuncionamiento glandular en caso de recidiva muy difícil de tratar quirúrgicamente.



Figura 6: Cuatro glándulas paratiroides resecadas y su ubicación con respecto a la glándula tiroides.

Una vez realizada la paratiroidectomía total se procede a reservar una parte de glándula paratiroides, a ser posible la de aspecto menos adenomatoso, en suero fisiológico refrigerado para su posterior implante antebraquial.

La realización de la timectomía transcervical permite la exéresis de posibles glándulas alojadas en el tejido tímico.

En nuestro caso se ha realizado timectomía transcervical en 13 pacientes, maniobra que se ilustra en la Figura 7.

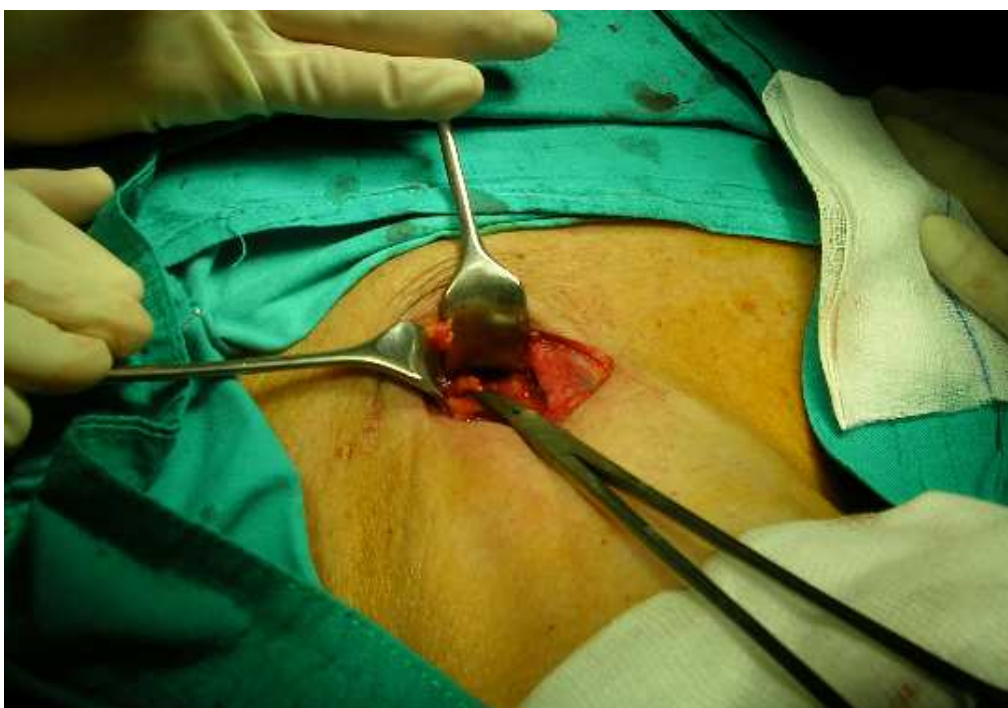


Figura 7: Timectomía transcervical.

Una vez completada la paratiroidectomía total y la timectomía transcervical, se procede a realizar el autotrasplante de tejido paratiroideo.

Se secciona la glándula paratiroides seleccionada en fragmentos de aproximadamente 1×3 mm (Figura 8).

La sección de la glándula de aspecto menos adenomatoso de todas las reseçadas se realiza mediante un bisturí frío estéril.

Al estar refrigerada la glándula, su textura es más firme y permite su corte en múltiples fragmentos.



Figura 8: Preparación de los fragmentos de glándula paratiroides para su posterior implante.

Se deben implantar aproximadamente 50 mg de tejido paratiroideo.

Esto se realiza injertando entre 20-25 fragmentos de glándula paratiroides en el músculo braquio-radial o flexor del antebrazo no dominante. De esta manera se obtienen pequeños fragmentos de aproximadamente 2-3 mg.

Cada fragmento se inserta en una bolsa muscular independiente^{94, 96}.

Cada bolsa muscular se cierra con puntos sueltos de Prolene[®] n° 5/0 (Ethicon Inc. Jonhson & Jonhson. New Brunswick, EEUU) y con la aplicación un clip metálico que facilitará la localización en caso de tener que reintervenir por hiperplasia del injerto (Figura 9).

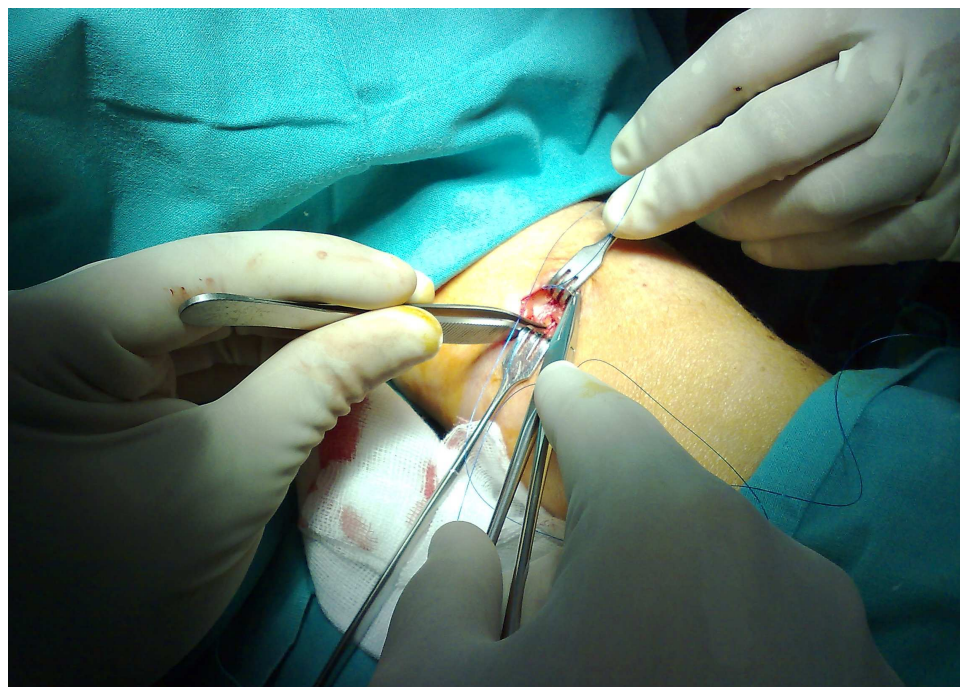


Figura 9: Sutura de las bolsas musculares con puntos sueltos de Prolene[®] 5/0 y grapas metálicas.

Parte de los fragmentos seleccionados (figura 10) se introducen inmediatamente en dos tubos con 10 ml de solución para criopreservación cuya composición es 10 % de DMSO (Dimetilsulfóxido) y 90% de Medium 199 (Earle Solution: L-glutamina. GIBCO[®]. Invitrogen Corp. Carlsbad, Canadá).

Dependiendo del tamaño de la glándula que se ha escogido para realizar el autotrasplante, se suele preservar el resto de glándula no implantada.

De esta forma se asegura un medio adecuado para la preservación de los fragmentos glandulares para su posible utilización en caso de ser necesario a largo plazo.

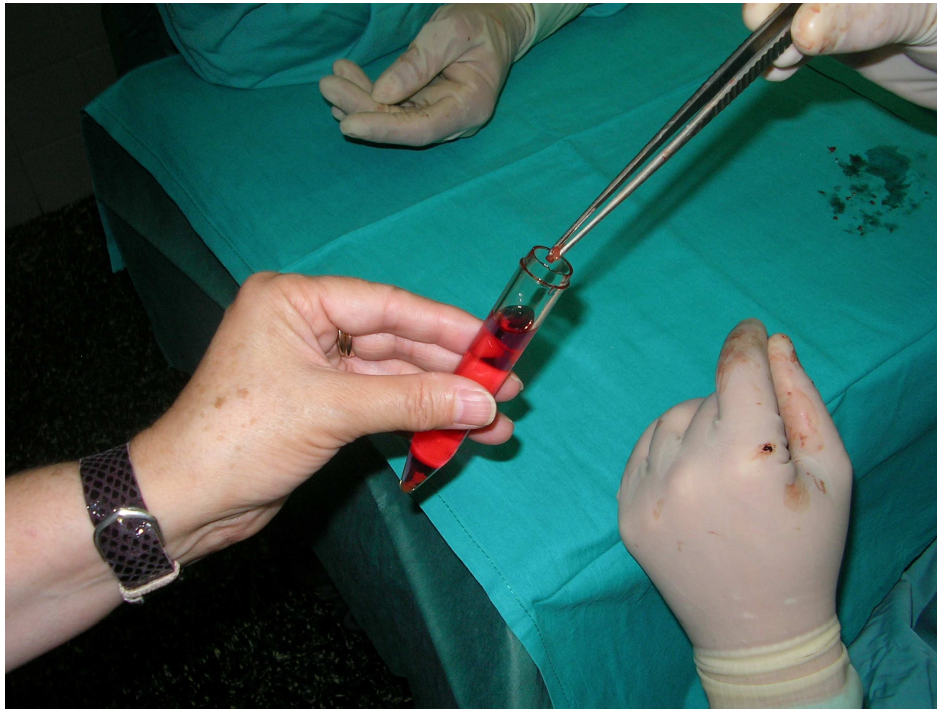


Figura 10: Introducción de fragmentos de glándula paratiroides en líquido de criopreservación.

El proceso de congelación es en nuestro centro similar al utilizado para la criopreservación de células hemáticas y células madre.

Se remite el tejido paratiroideo para su preservación que se realiza en el banco de tejidos por personal del servicio de hematología quedando bajo su responsabilidad la criopreservación, conservación y la posterior descongelación del tejido en caso de necesidad.

La criopreservación (Figura 11) se realiza en un congelador biológico tipo CM-2000 (Carbuos Metálicos[®]. Air Products & Chemicals. Allentown, EEUU).



Figura 11: Congelador biológico en el que se criopreserva el tejido paratiroideo.

El proceso de congelación comienza con el descenso de la temperatura hasta $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ en 35 min (a una tasa de aproximadamente de $0,875\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$), tras lo cual se incrementa su congelación de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ en 2 min.

Sigue una última etapa hasta llegar a la temperatura óptima de preservación, hasta $-120\text{ }^{\circ}\text{C}$ en 5 min. La conservación se lleva a cabo en un tanque de nitrógeno líquido en fase de gas a $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

En la siguiente Figura 12 se aprecia el registro de temperatura del congelador biológico en función del tiempo transcurrido hasta alcanzar la temperatura deseada para su posterior almacenamiento a largo plazo.

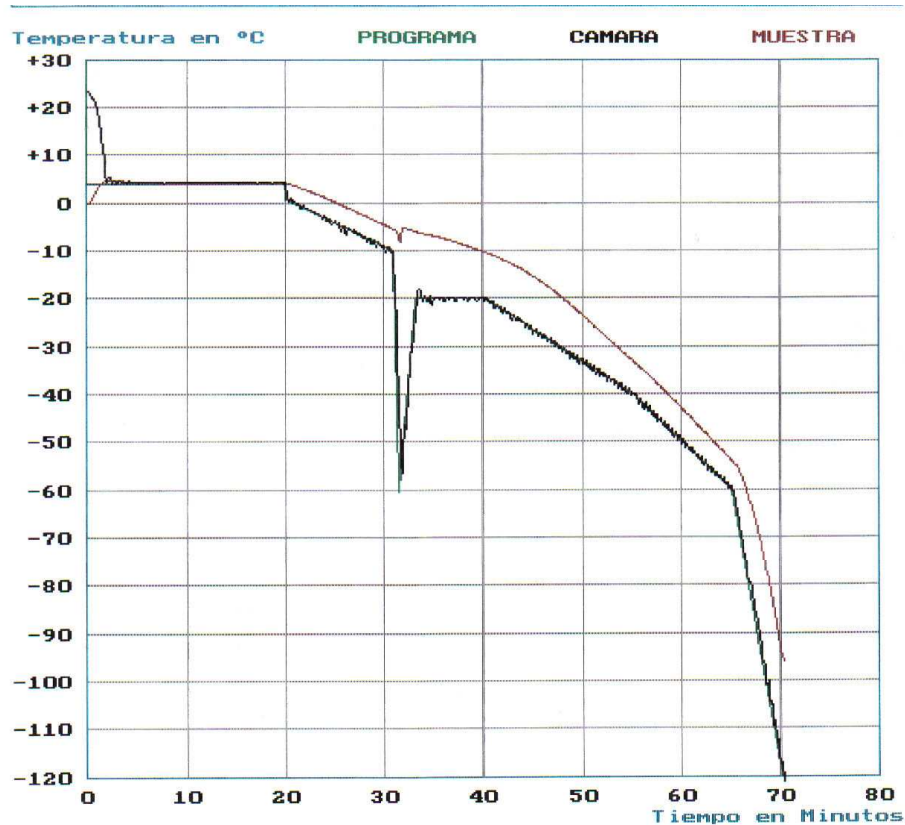


Figura 12: Registro de la temperatura durante el proceso de criopreservación de glándulas paratiroides.

El proceso de descongelación en caso de precisar un nuevo trasplante de glándulas paratiroides es rápido realizándose en un baño de suero salino fisiológico a 30 °C durante 1 a 2 minutos.

III-9 VARIABLES CUALITATIVAS

1- Filiación:

- Sexo. (1: Varón; 2: Mujer).
- N° de historia clínica.
- N° de teléfono.

2- Antecedentes personales:

- Antecedentes nefrológicos (1: Si; 2: No)
 - No filiados.
 - Poliquistosis renal.
 - Uropatía obstructiva o nefrolitiasis.
 - Glomerulopatía focal y segmentaria.
 - Nefropatía diabética.
 - Glomerulopatía tubulo-intersticial.
 - Displasia/ malformación renal.
 - Pielonefritis.
 - Nefroangiosclerosis.
 - Necrosis cortical post-parto.
 - Nefropatía lúpica.
- Manifestaciones cardiacas no asociadas al HPT (1: Si; 2: No)
 - Ausencia de patología cardio-vascular.
 - Cardiopatía isquémica.
 - Fibrilación auricular/ Bloqueo auriculo-ventricular.
 - Valvulopatía.
 - Trombo-embolismo pulmonar.
 - Dilatación miocárdica.

3- Manifestaciones clínicas asociadas al HPT renal:

- Manifestaciones digestivas (1: Si; 2: No)

- Sin patología digestiva.
- Patología ulcerosa.
- Pancreatitis.

- Manifestaciones cardiacas (HTA)

- (1: Si; 2: No).

- Sintomatología osteoarticular.

- (1: Si; 2: No).

4- Pruebas de localización preoperatoria (1: Si; 2: No)

- Ecografía cervical.
- Gammagrafía Tc sesta-MIBI.
- Otro tipo de pruebas.

5- Tipo de cirugía realizada.

- Resección de 4 glándulas y timectomía transcervical.
- Resección de 4 glándulas sin timectomía transcervical.
- Resección de menos de 4 glándulas y timectomía transcervical.

- Resección de 4 glándulas con timectomía transcervical y tiroidectomía.
- Resección de 4 glándulas sin timectomía transcervical y tiroidectomía.

6- Resultados de Anatomía Patológica (1: Si; 2: No)

- Hiperplasia de glándulas paratiroides.
- Adenoma de glándulas paratiroides.

7-Complicaciones durante el postoperatorio inmediato (1: Si; 2: No).

- Presencia de hipocalcemia sintomática.
- Hematoma asfíctico.
- Lesión recurrencial.

8- Necesidad de calcio durante el postoperatorio inmediato (1: Si; 2: No).

- Calcio oral e intravenoso.
- Calcio oral.
- No precisa calcio.

9- Mejoría de las manifestaciones clínicas asociadas al HPT secundario.

- Mejoría sintomatología digestiva (1: Si; 2: No).
- Mejoría de la hipertensión arterial.

10- Mortalidad (1: Si; 2: No).

III-10 VARIABLES CUANTITATIVAS

1- Edad (años).

2- Hormona paratiroidea en pg/dl previo a la intervención quirúrgica, previa al tratamiento quirúrgico, al mes, a los 6, 12, 24, 36 y más de 36 meses tras el tratamiento quirúrgico.

3- Calcio en mg/dl previo a la intervención quirúrgica, a las 8 horas tras la paratiroidectomía, a las 24 horas, al alta hospitalaria y durante el seguimiento a largo plazo.

4- Fósforo en mg/dl previo a la cirugía y durante el seguimiento a largo plazo.

5- Fosfatasa alcalina (unidades internacionales) antes de la paratiroidectomía y durante el seguimiento a largo plazo.

6- Media del tiempo durante el que se ha realizado hemodiálisis previa a la paratiroidectomía (en meses).

7- Media del tiempo transcurrido durante el seguimiento a largo plazo tras la paratiroidectomía hasta la última revisión (en meses).

8- Media del tiempo transcurrido desde la cirugía hasta el fallecimiento (en meses).

9- Valores obtenidos de la determinación de la densitometría ósea previa a la cirugía y durante el seguimiento a largo plazo (sólo en los pacientes con hiperparatiroidismo terciario).

10- Media del tiempo transcurrido entre el trasplante renal y la paratiroidectomía (en meses y en pacientes con hiperparatiroidismo terciario).

III-11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se resumen en media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (P_{25} - P_{75}) en caso de presentar demasiada dispersión. La normalidad de todas las variables cuantitativas se ha evaluado mediante el test de Shapiro-Wilk. El análisis antes-después se ha realizado mediante el test de Wilcoxon. En todos los contrastes de hipótesis se rechaza la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0,05. El paquete informático empleado ha sido SPSS 12.0 (SPSS Inc. Chicago. EEUU, nº licencia/serie: 7116195).

III-12 ÉTICA

En ningún caso se ha incluido en la base de datos dato alguno que pudiera directa o indirectamente identificar a ningún sujeto de modo individualizado. Con ello se han respetado las normas internacionales de protección de datos así como la legislación española vigente (Ley Orgánica

15/1999 del 13/12/99 de Protección de Datos de Carácter Personal, BOE 298 de 14/12/99).

III-13 LIMITACIONES

Con respecto a la validez interna del estudio, se plantea la existencia de posibles sesgos. La recogida retrospectiva de algunas variables a través de la historia clínica de los pacientes podría introducir sesgos de información, sin embargo, la calidad del registro de las mismas es completa y adecuada. Asimismo, los resultados del seguimiento a largo plazo, la información obtenida en encuesta telefónica y/o revisión en nuestras consultas se ha recogido de forma prospectiva en la mayoría de los casos, garantizando su calidad. El sesgo de memoria es posible en aquellos pacientes entrevistados telefónicamente, especialmente si se tiene en cuenta que la información obtenida se refiere a periodos de tiempo amplios y que los pacientes trasplantados con mejoría importante de su estado general y calidad de vida tienen tendencia a tener una visión más positiva de lo que les ha acontecido tras el trasplante renal.

La valoración subjetiva de la mejoría en los aspectos clínicos relacionados con el hiperparatiroidismo renal no sigue ninguna escala y por ello su utilidad es limitada. Sin embargo las determinaciones analíticas son fiables y aportan el grueso del estudio.

Ciertas manifestaciones clínicas asociadas al hiperparatiroidismo renal no estaban adecuadamente reseñadas en la historia clínica (por ejemplo, la presencia de prurito) por lo que no se tuvieron en cuenta. En contrapartida podemos considerar que el resto de variables fueron recogidas de forma homogénea.

Asimismo, no se realizó a todos los pacientes con HPT secundario una densitometría previa a la cirugía o en la evolución a largo plazo por lo que no se tuvo en cuenta para el estudio. Sin embargo, la realización de una densitometría ósea previa a la paratiroidectomía y posteriormente a la cirugía en los casos de hiperparatiroidismo terciario fue sistemática.

Aunque la validez externa de una serie de casos es limitada puesto que no se puede asumir que los sujetos de la serie sean representativos de los demás, hay que tener en cuenta que se han incluido todos los pacientes que presentaron hiperparatiroidismo renal con indicación quirúrgica en el periodo de tiempo del estudio en la población adscrita a nuestro centro sanitario.

IV- RESULTADOS

IV- 1 FILIACIÓN

IV- 1.1 SEXO

El estudio se ha realizado mediante el análisis de un grupo de 34 pacientes de los que 21 son varones (61,8%) y 13 mujeres (38,2%).

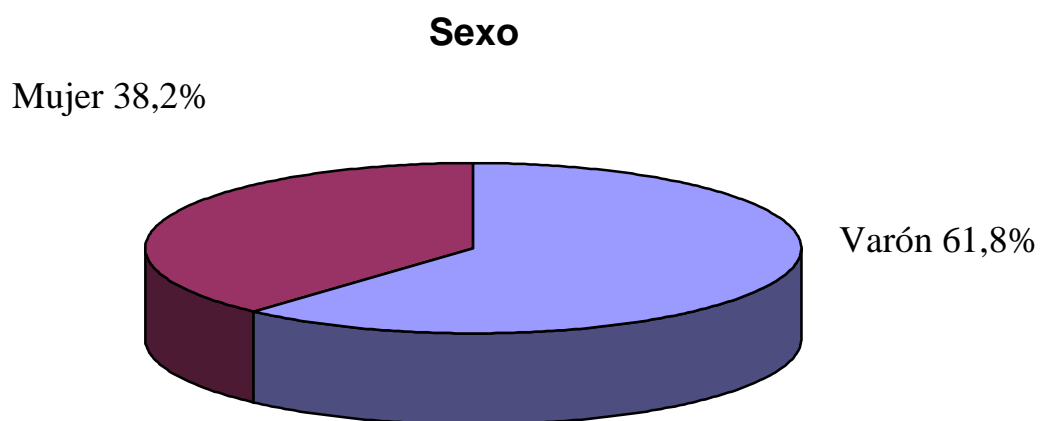


Figura 13: Frecuencia por sexos.

IV- 1.2 EDAD

La edad media del grupo de pacientes estudiados es 58,21 años con una desviación estándar (DE) de 13,65.

IV- 2 ANTECEDENTES PERSONALES

IV- 2.1 ETIOLOGÍA DEL HIPERPARATIROIDISMO

Se ha dividido el estudio según la patología paratiroidea fuese secundaria a insuficiencia renal crónica (hiperparatiroidismo secundario) o se presentase en pacientes portadores de un trasplante renal (hiperparatiroidismo terciario). De esta manera 21 pacientes del estudio fueron intervenidos por hiperparatiroidismo secundario (61,8%) y 13 lo fueron por hiperparatiroidismo terciario (38,2%).

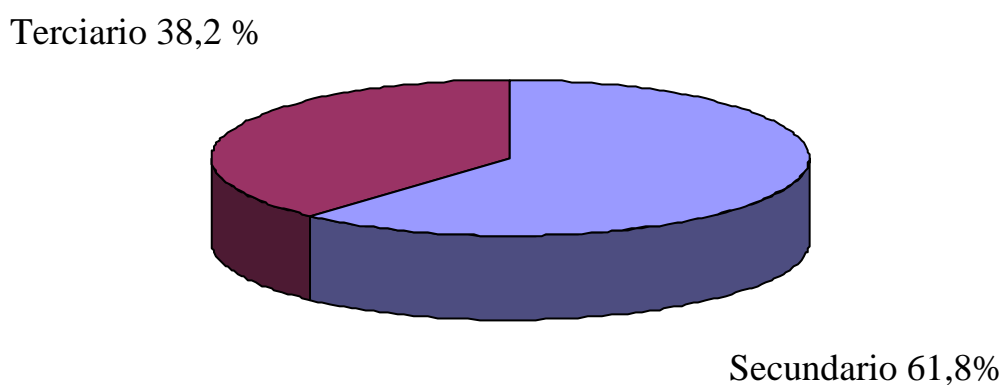


Figura 14: Frecuencia por tipo de hiperparatiroidismo.

IV- 2.2 ANTECEDENTES PERSONALES NEFROLÓGICOS

Los pacientes se estratificaron en función de la patología de base cuya consecuencia fue la insuficiencia renal crónica (Tabla 6).

Tabla 6: Insuficiencia renal crónica. Etiología

	Frecuencia	Porcentaje
No filiada	7	20,6
Poliquistosis	6	17,6
Uropatía obstructiva o nefrolitiasis	4	11,8
Nefropatía focal y segmentaria	4	11,8
Nefropatía diabética	3	8,8
Nefropatía tubulo-intersticial	2	5,9
Displasia/malformación renal	2	5,9
Pielonefritis	2	5,9
Nefroangiosclerosis	2	5,9
Necrosis cortical post-parto	1	2,9
Nefropatía lúpica	1	2,9

En la Figura 15, se refleja la frecuencia de la etiología de la insuficiencia renal crónica del grupo de pacientes del estudio.

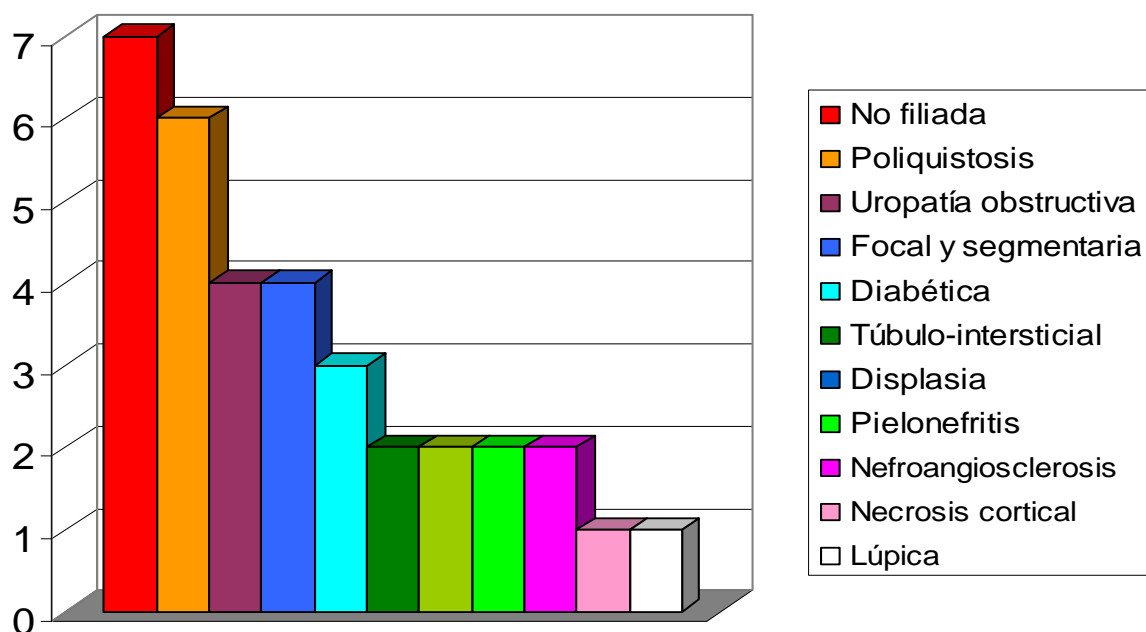


Figura 15. Etiología de la insuficiencia renal crónica.

Se obtuvieron de todos los pacientes las cifras de creatinina preoperatoria. En los pacientes con HPT secundario la mediana fue de 7,64 mg/dl (5,53-9,86) y en los pacientes con HPT terciario fue 2,04 mg/dl (1,32-2,82).

IV- 3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

IV- 3.1 SINTOMATOLOGÍA DIGESTIVA

Se recogieron de la historia clínica los datos referidos a la patología digestiva con posible asociación al hiperparatiroidismo renal en todos los pacientes. En la Figura 16 se reflejan los resultados correspondientes a los pacientes en relación con la patología digestiva.

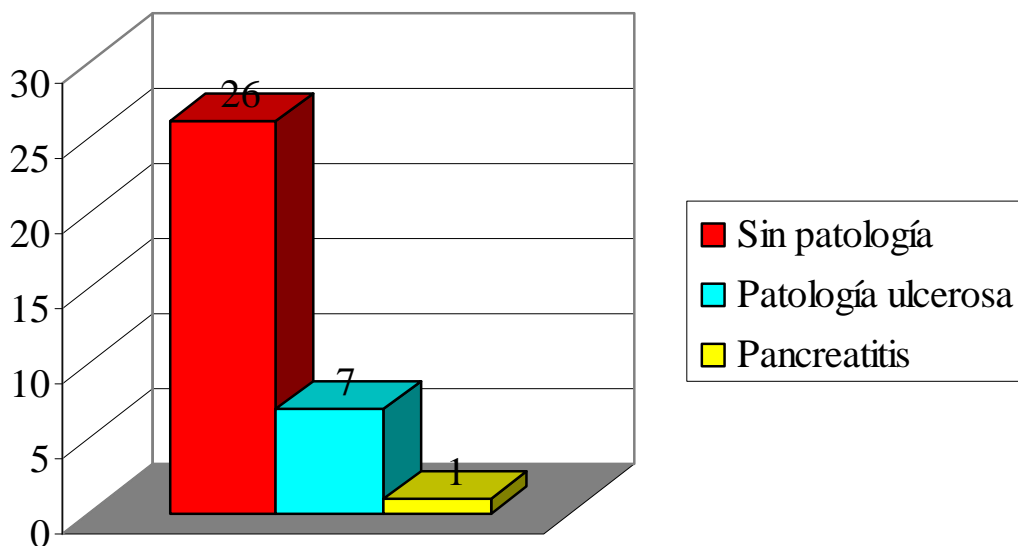


Figura 16. Patología digestiva.

La mayor parte de los pacientes, 26 (76,5%) no presentaron ningún antecedente personal de tipo digestivo. Siete de los pacientes (20,6%) presentaron en algún momento patología gastroduodenal de tipo ulceroso, ulcus péptico, duodenitis o gastritis. Asimismo 1 paciente había padecido pancreatitis (2,9%).

IV- 3.2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Se define hipertensión arterial el incremento de presión arterial mayor de 140/90 mmHg. Las referencias a la patología cardiovascular de tipo HTA con posible asociación al hiperparatiroidismo renal se obtuvieron de la historia clínica. Padecían HTA 24 pacientes (70,6%).

En la Figura 17 se representan las frecuencias absolutas de la patología referida.

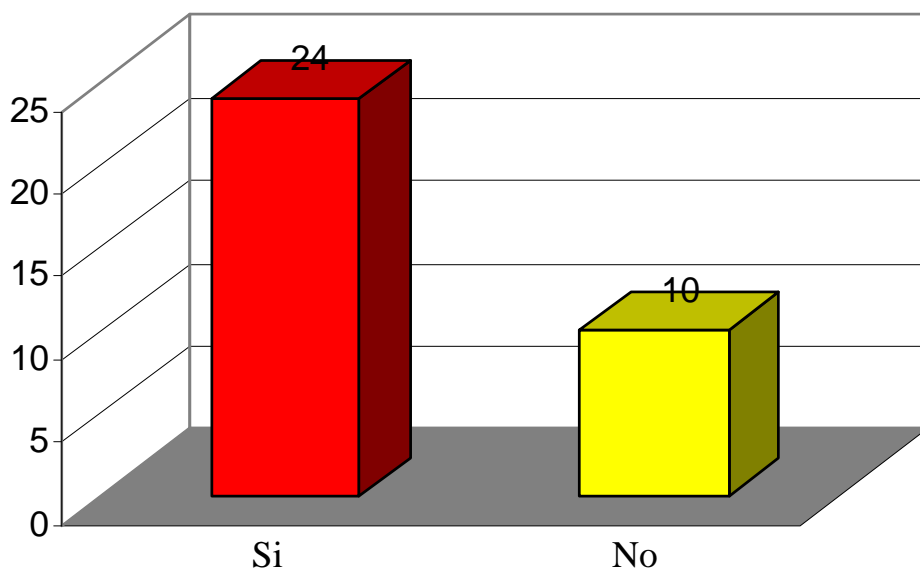


Figura 17. Patología cardiovascular (HTA).

IV- 3.3 OSTEODISTROFIA RENAL

La presencia de osteodistrofia renal se determinó por manifestaciones clínicas compatibles con esta dolencia, por la presencia de alteraciones óseas en radiografías seriadas en particular de pelvis, columna lumbar y miembros superiores, o tras la realización de una densitometría ósea.

En nuestro grupo de estudio, la prevalencia de la osteodistrofia renal es del 81,8%. Se reflejan en la Figura 18 las frecuencias absolutas referentes a la osteodistrofia renal. En un paciente no se pudo obtener esta información.

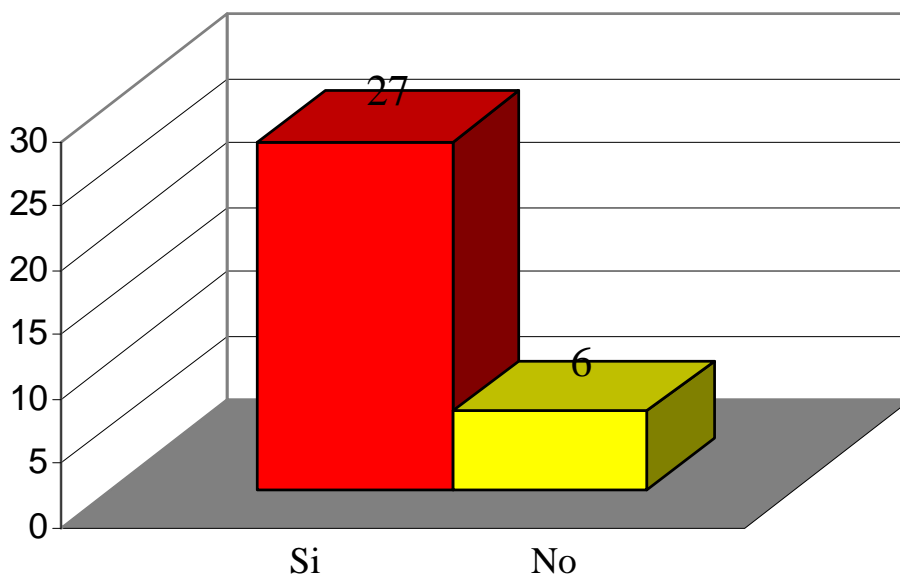


Figura 18. Osteodistrofia renal.

IV- 3.4 MANIFESTACIONES CLINICAS NO ASOCIADAS AL HPT RENAL

La presencia de patología cardiovascular no asociada al hiperparatiroidismo renal también fue registrada.

No se tuvieron en cuenta los siguientes datos en el estudio estadístico aunque cabe reseñar la alta incidencia de cardiopatía “no HTA” (47,1%).

Se muestran las frecuencias relativas de la patología cardiovascular “no HTA” en la Tabla 7.

Tabla 7: patología cardiovascular “no HTA”

	Frecuencia	Porcentaje
Ausencia de patología cardiovascular	18	52,9
Cardiopatía isquémica	7	20,6
FA/Bloqueo AV	4	11,8
Valvulopatía	2	5,9
TEP	2	5,9
Dilatación miocárdica	1	2,9

En la Figura 19 se muestran detalladas las cifras de frecuencia absoluta correspondientes a la patología cardiovascular no relacionada con la hipertensión arterial cuyas frecuencias relativas y absolutas se han reflejado en la tabla anterior.

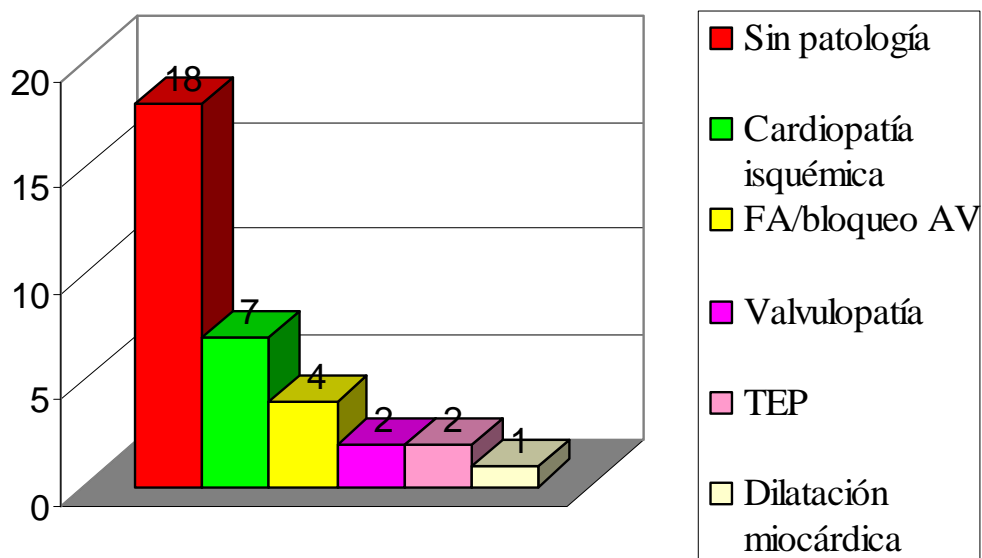


Figura 19. Patología cardiovascular “no HTA”.

IV- 4 DATOS ANALÍTICOS PREOPERATORIOS

IV- 4.1 HORMONA PARATIROIDEA

Los datos correspondientes a los valores de hormona paratiroidea preoperatoria tienen una mediana y rango intercuartílico siguientes:

Hormona paratiroidea preoperatoria: 738,5 pg/dl (332,2-1331,2)

IV- 4.2 CALCEMIA

Los datos correspondientes a los valores de calcemia preoperatoria tienen una mediana y rango intercuartílico siguientes:

Calcemia preoperatoria: 10,95 mg/dl (9,65-12)

IV- 4.3 FOSFOREMIA

Los datos correspondientes a los valores de fósforo preoperatorio tienen una mediana y rango intercuartílico siguientes:

Fosforemia preoperatoria: 4,65 mg/dl (2,62-6)

IV- 4.4 FOSFATASA ALCALINA

Los datos correspondientes a la fosfatasa alcalina preoperatoria, que es reflejo indirecto de la funcionalidad paratiroidea, tienen una mediana y rango intercuartílico siguientes:

Fosfatasa alcalina preoperatoria: 309,5 U/l (197,75- 440,7)

IV- 4.5 HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO

Los datos correspondientes a la hemoglobina y al hematocrito preoperatorios tienen unas medianas y rangos intercuartílicos siguientes:

Hemoglobina preoperatoria: 10,7 mg/dl (9,5-11,8)

Hematocrito preoperatorio: 32% (29-36,6)

IV- 5 PERIODO DE TIEMPO DE DIÁLISIS/TRASPLANTE RENAL

IV-5.1 PERIODO DE TIEMPO DE DIÁLISIS.

Se exponen los datos correspondientes al tiempo en meses transcurrido entre comienzo de la hemodiálisis y la realización de la paratiroidectomía como mediana y rango intercuartílico así como periodos mínimo y máximo.

Tiempo de hemodiálisis: 61 meses (34- 90)

Mínimo: 15 meses. Máximo: 452 meses

IV-5.2 PERIODO DE TIEMPO DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL

Se exponen los datos correspondientes al tiempo en meses transcurrido entre el trasplante renal y la realización de la paratiroidectomía como mediana y rango intercuartílicos así como periodos mínimo y máximo.

Tiempo transcurrido desde el trasplante: 30 meses (17- 95)

Mínimo: 12 meses. Máximo: 108 meses

IV- 6 PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN PREOPERATORIA

Son numerosos los pacientes a los que se realizó algún tipo de prueba de localización de las glándulas paratiroides previo al tratamiento quirúrgico definitivo y entre ellas cabe destacar las siguientes: Ecografía cervical, gammagrafía con Tc sesta-MIBI u otras técnicas. A partir de este

apartado es importante resaltar que las cifras absolutas corresponden a los pacientes de cuyas historias clínicas ha sido posible obtener la información y que los porcentajes corresponden a porcentajes válidos es decir sin tener en cuenta aquellos pacientes de los que no se ha podido obtener dicha información. Se muestran, Tabla 8 y Figura 20, los datos correspondientes a las pruebas de localización preoperatoria.

Tabla 8: Pruebas de localización preoperatoria

N=34	N	Frecuencia	Porcentaje
Ecografía cervical	27	23	85,2
Gammagrafía Sesta-MIBI	27	20	74,1
Otras pruebas de localización	27	1	3,7

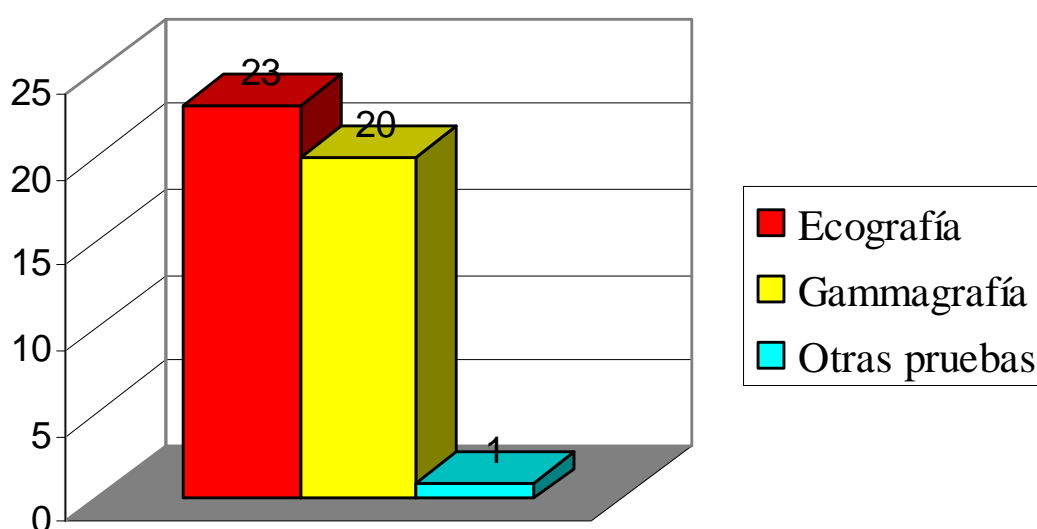


Figura 20. Pruebas de localización preoperatoria.

IV- 7 DENSITOMETRÍA PREOPERATORIA EN LOS PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO TERCIARIO

La realización de una densitometría ósea antes de la cirugía permite saber cual es el estado óseo previo al tratamiento quirúrgico. Los parámetros de mayor utilidad para su estudio son los siguientes:

- FN BMD: Densidad ósea a nivel del cuello del fémur.
- L BMD: Densidad ósea a nivel lumbar.
- T score o índice T: masa ósea en comparación con un adulto joven del mismo género con masa ósea máxima (pico de masa ósea).
- Z score o índice Z: masa ósea en comparación con la población de similar sexo y edad que el paciente.

Tabla 9: Densitometría ósea preoperatoria en pacientes con HPT terciario

	N	Mediana	P ₂₅ -P ₇₅
FN BMD pre	13	0,67	0,61 - 0,84
FN T score pre	13	-2,7	(3,1) - (1,05)
FN Z score pre	13	-1,4	(1,97) - (0,4)
L BMD pre	13	0,83	0,76 - 0,92
LT score pre	13	-1,75	(2,9)- (1,16)
LZ score pre	13	-1,11	(2,02)-(0,62)

IV- 8 INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

En este apartado se refleja el procedimiento quirúrgico realizado como tratamiento del hiperparatiroidismo renal. Se puede destacar que el procedimiento óptimo se realizó en todos los casos excepto en uno (en 10 pacientes paratiroidectomía total con timectomía transcervical, y en otros 20 paratiroidectomía total sin timectomía); en un caso no fue posible la resección de las cuatro glándulas.

En tres pacientes se asoció a la paratiroidectomía total resección tiroidea por patología de esta glándula (Tabla 10).

Tabla 10: Tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo renal

Número de glándulas reseçadas

	Frecuencia	Porcentaje
4 Glándulas con timectomía	10	29,4
4 Glándulas sin timectomía	20	58,8
4 Glándulas con timectomía y tiroidectomía	2	5,9
Menos de 4 glándulas con timectomía	1	2,9
4 Glándulas sin timectomía y con tiroidectomía	1	2,9

IV- 9 COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

IV-9.1 COMPLICACIONES GENERALES

Ningún paciente presentó hematoma asfíctico durante el posoperatorio inmediato, lesión recurrencial permanente ni infección de la herida quirúrgica.

IV-9.2 HIPOCALCEMIA SINTOMÁTICA Y NECESIDAD DE APORTE DE CALCIO

Se reflejan los datos correspondientes a la presencia de hipocalcemia sintomática durante el postoperatorio inmediato (Figura 21), así como cualquier descenso de la calcemia por debajo del rango de la normalidad.

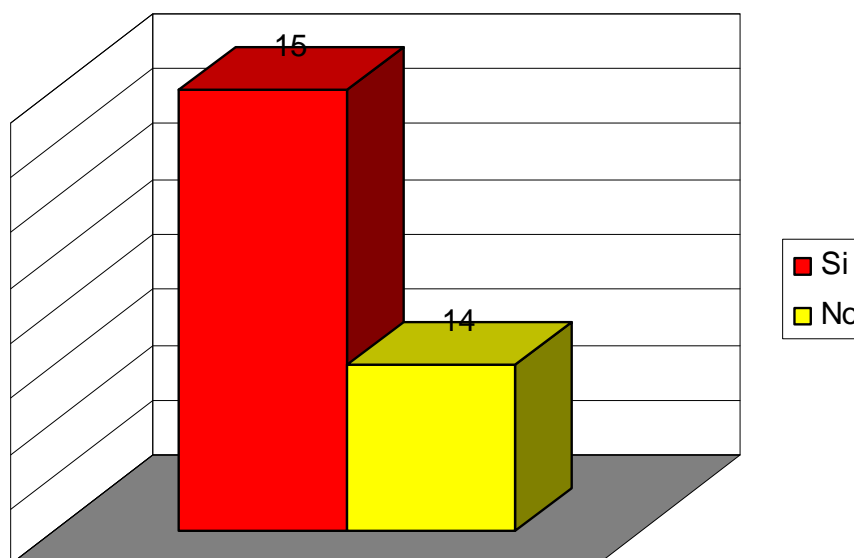


Figura 21: hipocalcemia sintomática durante el postoperatorio.

Asimismo, se exponen los datos correspondientes a la necesidad de aportar suplementos de calcio durante el postoperatorio inmediato. Se tuvieron en cuenta tanto los aportes de calcio por vía oral como por vía oral e intravenosa.

Un único paciente no recibió aportes suplementarios de calcio de ningún tipo. Se presentan los datos de la siguiente Figura 22 como frecuencias relativas.

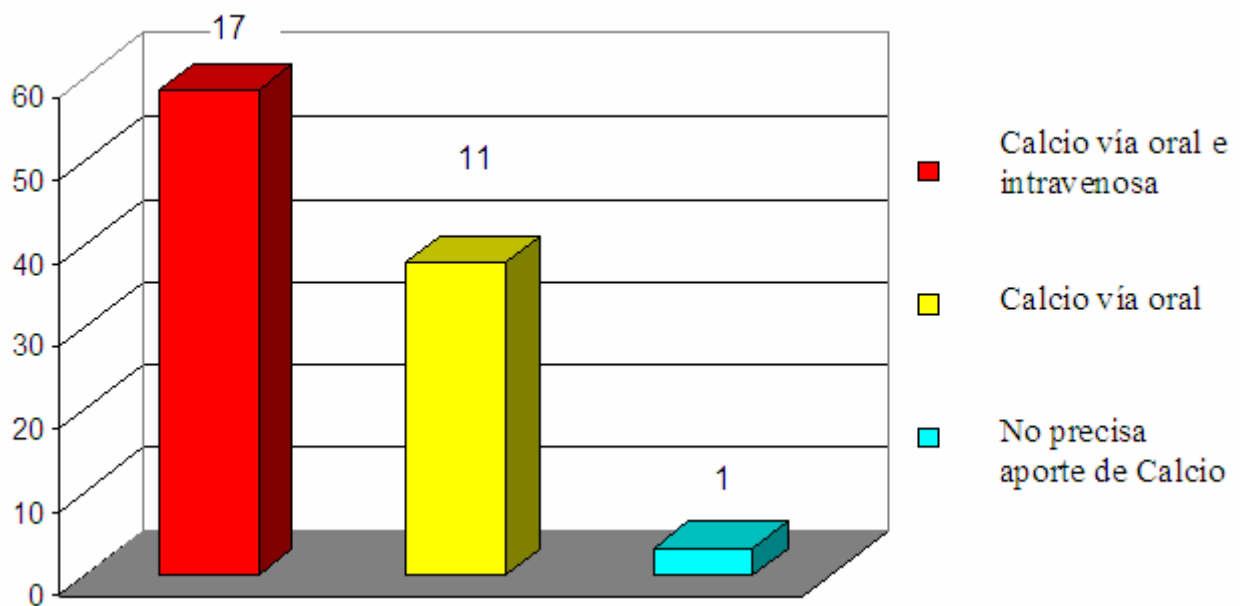


Figura 22: Tratamiento con calcio durante el postoperatorio inmediato.

IV- 10 RESULTADOS DEL ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

Se realizó estudio histológico de todo el material resecado correspondiente a las glándulas paratiroides y en el caso de timectomía y tiroidectomía respectivamente, estudio del timo y del tiroides.

En todos los casos el hallazgo histopatológico correspondiente a las glándulas paratiroides fue informado como **hiperplasia de glándulas paratiroides**. En los casos en los que se realizó timectomía el hallazgo histopatológico fue informado como *restos tímicos* y en 1 caso *presencia de pequeñas estructuras glandulares paratiroides*. Por último los hallazgos histopatológicos tras la tiroidectomía cuando esta se llevó a cabo fueron informados como *hiperplasia nodular de tiroides* en dos pacientes y como *tiroides dentro de la normalidad* en un paciente.

IV- 11 TIEMPO DE SEGUIMIENTO TRAS LA CIRUGÍA

El tiempo transcurrido durante el seguimiento de los pacientes desde la cirugía hasta la última revisión en consultas o pérdida del paciente por cualquier causa (cambio de hospital de referencia, fallecimiento...) se presenta como mediana y rango intercuartílico así como su mínimo y máximo.

Periodo de seguimiento: 47 meses (20-75)

Mínimo: 1 mes. Máximo: 101 meses

IV- 12 MEJORÍA CLÍNICA

IV- 12.1 MEJORÍA DE LA SINTOMATOLOGÍA DIGESTIVA

Como apreciamos en la siguiente Tabla 11, la mayor proporción de pacientes no padecía ningún tipo de patología gástrica (29 pacientes). De los 7 pacientes con patología gástrica, 5 de ellos (71,4 %) refirieron mejoría con respecto a como se encontraban antes del tratamiento quirúrgico.

Tabla 11: mejoría de la sintomatología gástrica

	Frecuencia	Porcentaje
Mejoría: Si	6	14,7
Mejoría: No	2	5,9
Sin patología mejorable	27	79,4

No ha sido posible obtener más información acerca del paciente que había padecido pancreatitis con posible asociación con HPT renal, no pudiendo determinar su posible mejoría.

Se consideró “sin patología mejorable” a los pacientes que no padecían ninguna patología de este tipo. Podemos señalar que 75% de los pacientes que presentaban patología digestiva mejoraron.

IV- 12.2 MEJORÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En la Tabla 12 se muestran los datos correspondiente a la mejoría de la hipertensión arterial en los pacientes que padecían esta patología (recordemos que el 70,6 % de los pacientes presentaban previamente a la intervención quirúrgica hipertensión arterial). Es importante señalar que estos datos no se refieren a cifras exactas de tensión arterial. Los datos se obtuvieron como presencia o ausencia de HTA en la historia clínica así como de su mejoría o no tras el tratamiento quirúrgico.

Tabla 12: Pacientes con hipertensión arterial previa al tratamiento quirúrgico

	Frecuencia	Porcentaje
Presenta HTA	24	70,6
No presenta HTA	10	29,4

Tengamos en cuenta a los pacientes que refirieron haber mejorado de su hipertensión arterial tras el tratamiento quirúrgico (16 pacientes).

Podemos decir que del total de pacientes con hipertensión arterial, mejoró un 66,6% tras la paratiroidectomía (Tabla 13).

Tabla 13: mejoría de la hipertensión arterial tras la cirugía

	Frecuencia	Porcentaje
Mejoría: Si	16	66,6
Mejoría: No	4	33,3

IV- 13 MEJORÍA ANALÍTICA

IV- 13.1 HORMONA PARATIROIDEA

Las líneas de división en el eje temporal han sido escogidas en relación a la realización de los estudios analíticos practicados a los pacientes. Las determinaciones analíticas se realizaron al mes de la intervención quirúrgica, a los 6 meses, al año, a los 2 años, a los 3 años y a más de 3 años (Figura 23).

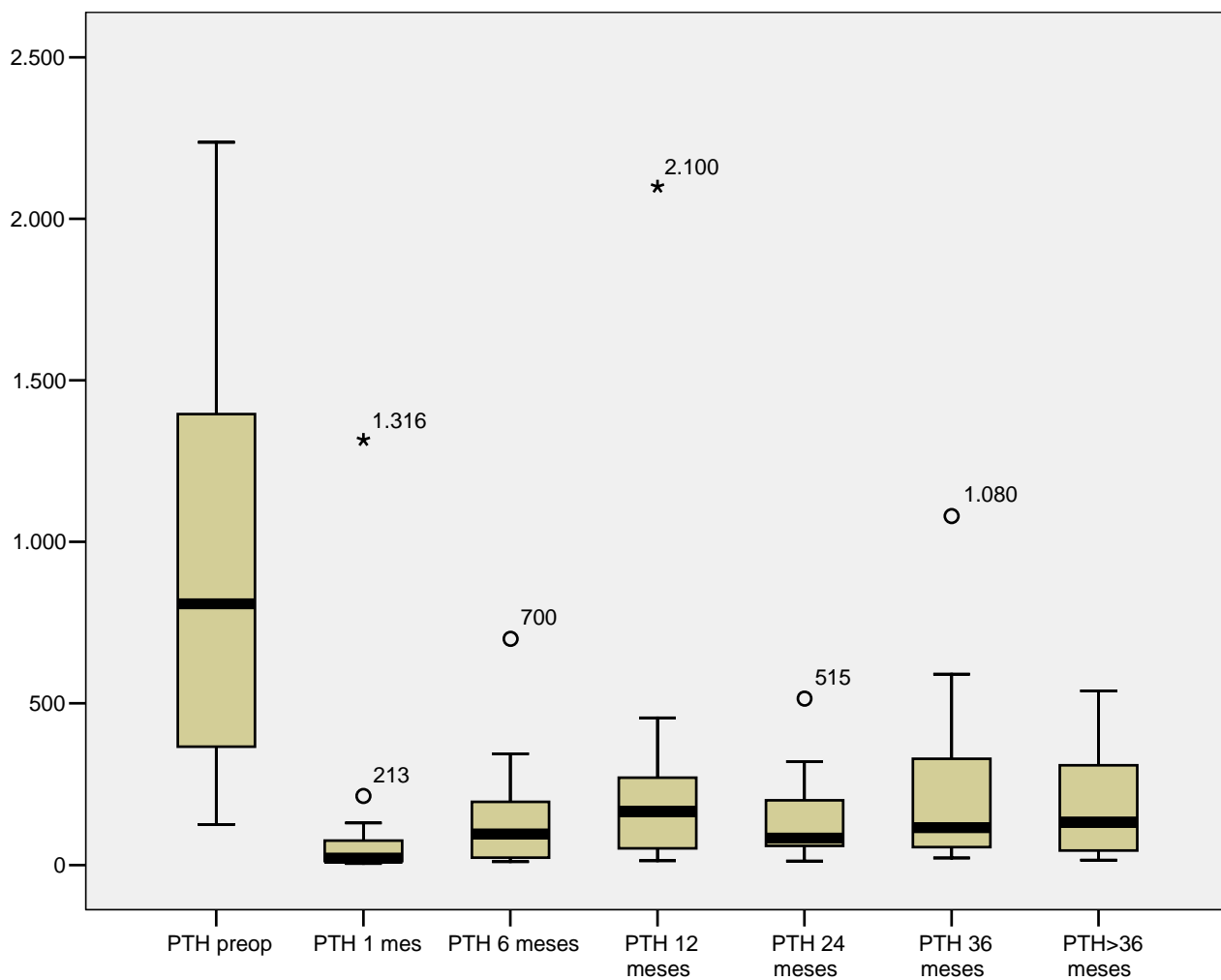


Figura 23: Evolución de la hormona paratiroidea a largo plazo después del tratamiento quirúrgico.

En la siguiente Tabla 14 se exponen los pacientes de los que se han podido obtener los valores de hormona paratiroidea que se han utilizado para elaborar la figura 23.

Tabla 14: Sumario de casos

	N	Porcentaje
PTH preoperatoria	34	100
PTH 1 mes	18	52,9
PTH 6 meses	24	70,6
PTH 12 meses	23	67,7
PTH 24 meses	17	50
PTH 36 meses	18	52,9
PTH > 36 meses	18	52,9

Se compararon los valores correspondientes al estudio preoperatorio con los valores más alejados en el tiempo (de la intervención quirúrgica) durante el seguimiento a largo plazo (Figura 24) para determinar la evolución de las cifras de PTH antes y después de la paratiroidectomía total con autotrasplante.

Mejóro el 83% de los pacientes teniendo en cuenta los valores de hormona paratiroidea preoperatorios y los obtenidos a largo plazo.

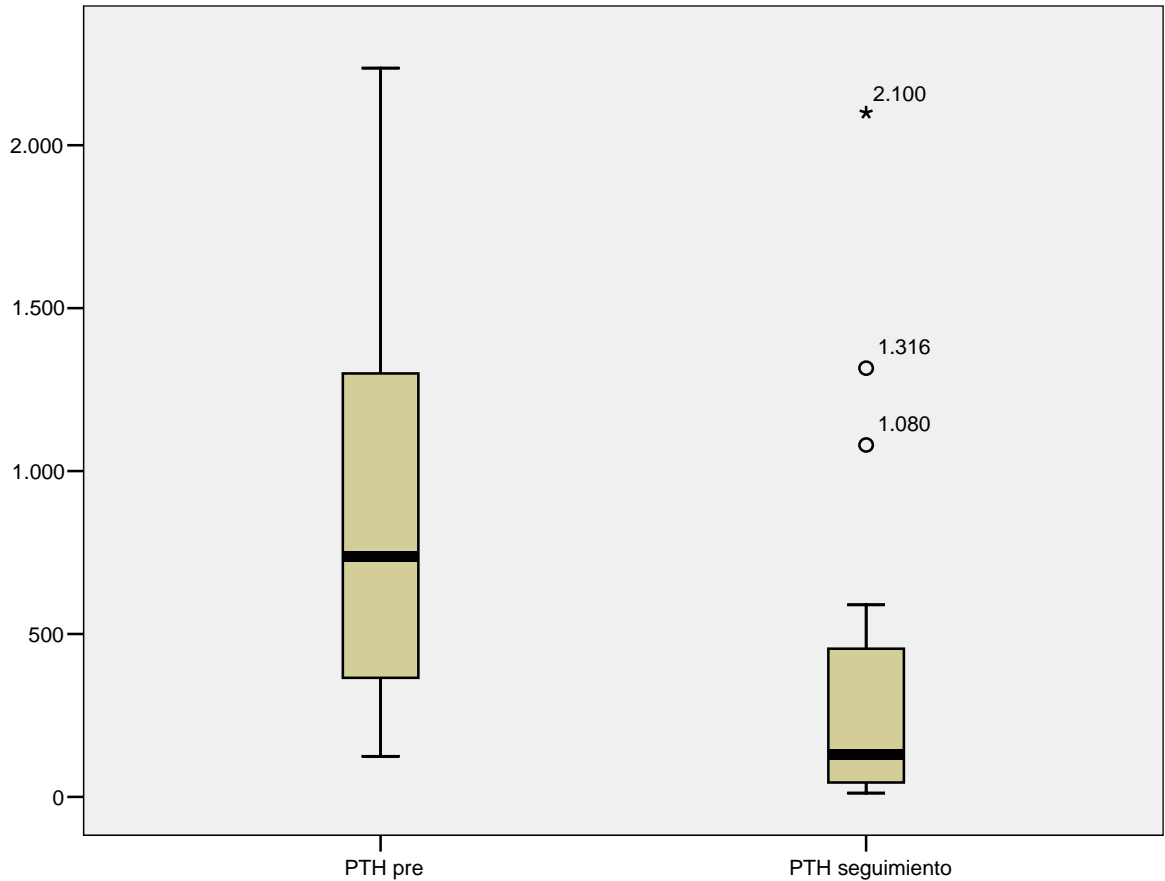


Figura 24: Valores de hormona paratiroidea preoperatoria y valores más alejados del tratamiento quirúrgico.

Los valores correspondientes a la hormona paratiroidea preoperatoria y la escogida como dato a largo plazo (para cada paciente se ha escogido el valor lo más alejado posible de la intervención quirúrgica) están reflejados en la Tabla 15.

Tabla 15: Estadística de PTH preoperatoria y tras seguimiento

	N	mediana	P ₂₅ -P ₇₅	p
PTH preoperatoria	34	738,5	332,2-1331,2	0,001
PTH seguimiento	29	131	44,5-458,5	

Los datos correspondientes a los valores estadísticos de hormona paratiroidea preoperatoria y a los de dicha hormona tras el seguimiento tienen una mediana y rango intercuartílico siguientes:

Hormona paratiroidea preoperatoria: 738,5 pg/dl (332,2-1331,2)

Hormona paratiroidea seguimiento: 131 pg/dl (44,5-458,5)

p< 0,001

Se observa un descenso significativo de los valores de hormona paratiroidea tras el tratamiento quirúrgico de 607 pg/dl.

IV- 13.2 CALCEMIA

Se tuvieron en cuenta los parámetros reflejados en el apartado de material y métodos y quedan expuestos de la siguiente manera:

Calcemia previa a la intervención quirúrgica, a las 8 horas de la cirugía, a las 24 horas y al alta hospitalaria.

Asimismo está representada en la Figura 13 la calcemia a largo plazo, es decir a lo largo de las últimas revisiones en consultas.

Se puede observar que la tendencia de la calcemia tanto a muy corto plazo tras la paratiroidectomía, como a largo plazo, es a la baja (Figura 25).

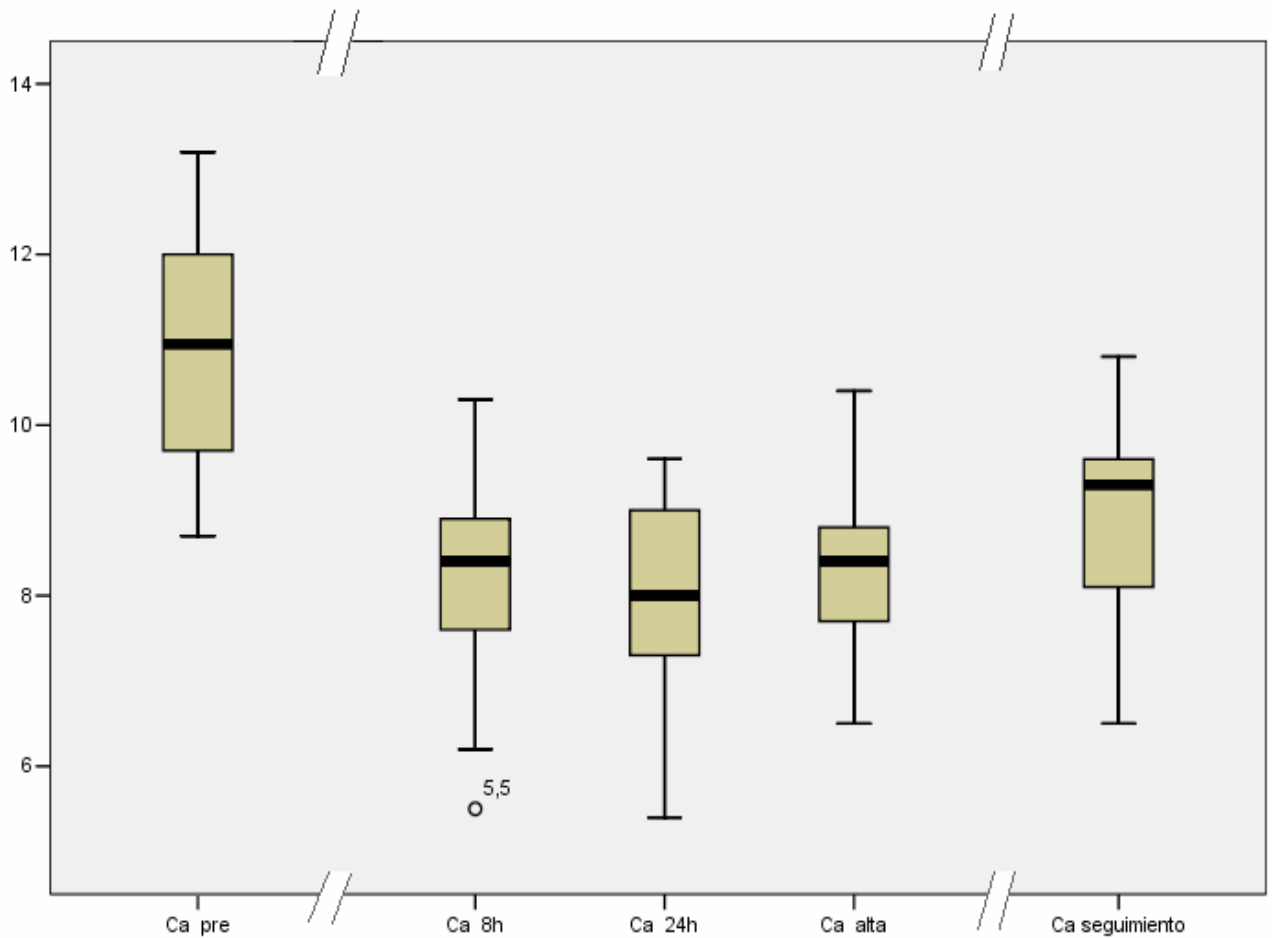


Figura 25: evolución de la calcemia a corto y largo plazo.

Se realizó también el estudio estadístico (Tabla 16) entre los valores de la calcemia previa a la intervención quirúrgica y la calcemia más distante de la cirugía obtenida durante el seguimiento en consultas.

Tabla 16: Estadística de calcemia preoperatoria y tras seguimiento

	N	Mediana	P ₂₅ -P ₇₅	p
Calcio preoperatorio	32	10,95	9,65-12	0,001
Calcio a largo plazo	29	9,3	8,1-9,65	

El 96 % de los pacientes tuvieron a largo plazo valores de calcemia dentro de la normalidad.

Como resumen podemos señalar los parámetros de calcemia preoperatoria y tras seguimiento a largo plazo de la siguiente manera, teniendo en cuenta la mediana y rangos intercuartílicos:

Calcemia preoperatoria: 10,95 mg/dl (9,65-12)

Calcemia seguimiento: 9,3 mg/dl (8,1-9,65)

$p < 0,001$

El descenso de los valores de calcemia entre el estudio preoperatorio y durante el seguimiento a largo plazo (1,65 mg/dl), en nuestro grupo de estudio tiene significación estadística ($p < 0,001$).

IV- 13.3 FOSFOREMIA

Se exponen los datos correspondientes a la fosforemia previa al tratamiento quirúrgico y a la fosforemia durante el seguimiento en consultas a largo plazo como mediana y rango intercuartílico:

Fosforemia preoperatoria: 4,65 mg/dl (2,62-6)

Fosforemia seguimiento: 4 mg/dl (3-4,7)

$p = 0,75$

Como podemos apreciar, aunque el grupo de pacientes experimentó cierto descenso de las cifras de fósforo en sangre (de 4,48 mg/dl a 4,22 mg/dl), este descenso no tuvo significación estadística.

IV- 13.4 FOSFATASA ALCALINA

Otro de los parámetros analizados para el seguimiento tras la cirugía paratiroidea es la fosfatasa alcalina medida en sangre cuyos valores se reflejan en la figura 26.

Para el estudio estadístico se analizaron los valores de fosfatasa alcalina preoperatoria y aquellos más alejados de la fecha del tratamiento quirúrgico tras la paratiroidectomía.

La fosfatasa alcalina, que es reflejo indirecto de la funcionalidad paratiroidea, también disminuye entre los valores preoperatorios y aquellos obtenidos tras el seguimiento a largo plazo, reflejados como mediana y rango intercuartílico.

Fosfatasa alcalina preoperatoria: 309,5 U/l (197,75- 440,7)

Fosfatasa alcalina seguimiento: 93,5 U/l (77,25- 169,2)

p= 0,003

El descenso de los valores de fosfatasa alcalina entre el preoperatorio y durante el seguimiento a largo plazo (216 U/l) fue significativo.

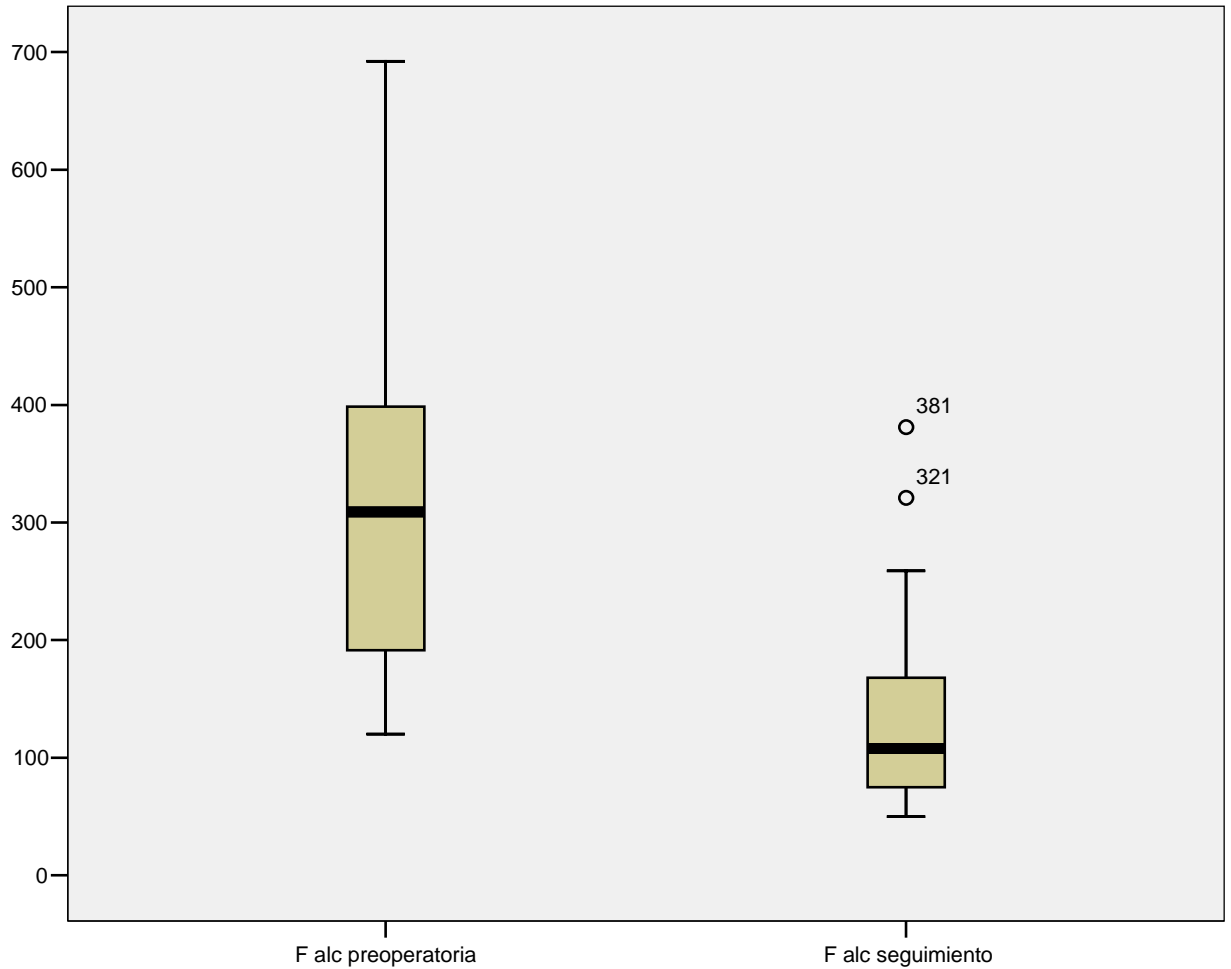


Figura 26: Fosfatasa alcalina preoperatoria y durante el seguimiento.

IV- 13.5 HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO

En este apartado analizamos otro de los parámetros bioquímicos que se puede ver alterado por el hiperparatiroidismo renal y que a su vez puede mejorar tras su tratamiento quirúrgico. Se exponen los resultados de los datos de hemoglobina y hematocrito obtenidos previos a la intervención quirúrgica y durante el seguimiento.

Estos datos se reflejan como mediana y rango intercuartílico en la Tabla 17.

Tabla 17: Hemoglobina y hematocrito preoperatorios y tras seguimiento

	N	Mediana	P ₂₅ -P ₇₅	p
Hemoglobina pre	31	10,7	9,5 - 11,8	p < 0,001
Hemoglobina post	31	12,7	11,3 - 14,3	
Hematocrito pre	31	32	29 - 36,6	p < 0,001
Hematocrito post	31	38,6	33 - 41,5	

A continuación se muestra la distribución de los valores de hemoglobina (Figura 27) y hematocrito (Figura 28) determinados antes del tratamiento quirúrgico (preoperatorio) y tras el seguimiento a largo plazo de los pacientes.

Podemos resaltar que existe un incremento estadísticamente significativo de las cifras de hemoglobina y hematocrito entre el preoperatorio y las analíticas realizadas durante el seguimiento.

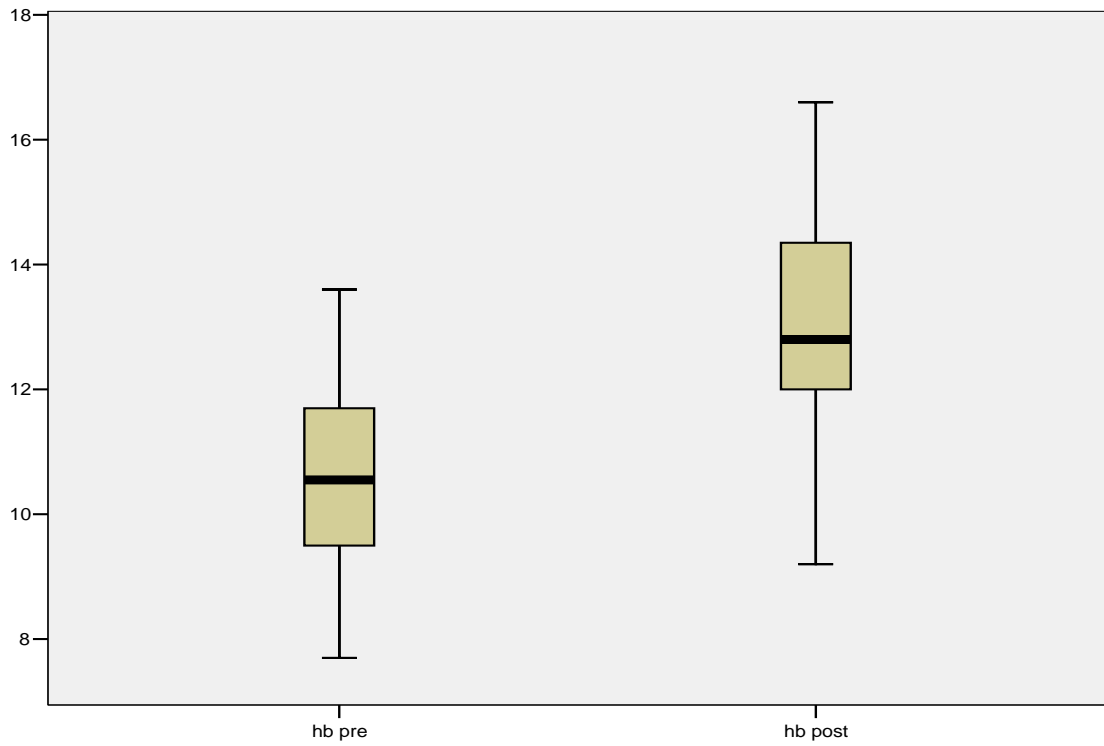


Figura 27: Hemoglobina preoperatoria y tras seguimiento.

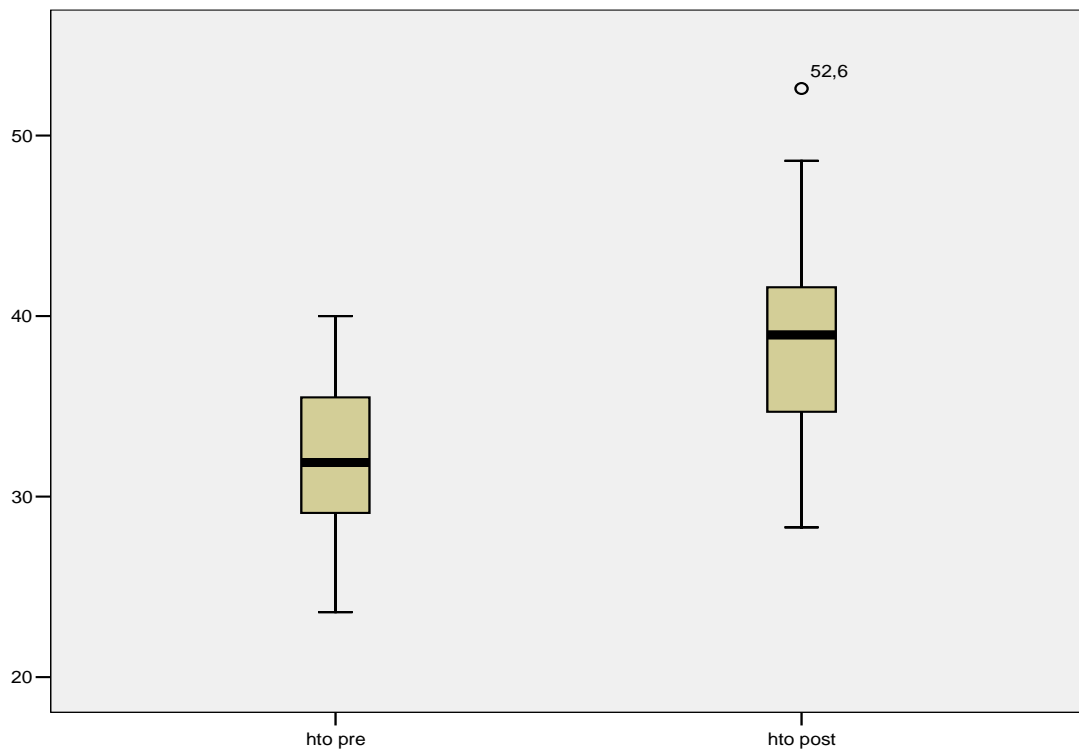


Figura 28: Hematocrito preoperatorio y tras seguimiento.

IV- 14 MEJORÍA DE LA DENSITOMETRÍA ÓSEA EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO TERCIARIO

Este apartado corresponde a los datos obtenidos previos a la cirugía y durante el seguimiento tras la realización de la paratiroidectomía.

Sólo constan los datos de los estudios de los pacientes con hiperparatiroidismo terciario ya que es el único subgrupo al que se realizó de forma sistemática dicha prueba. En nuestro caso se ha estudiado la densidad ósea a nivel del cuello femoral y a nivel lumbar (Tabla 18).

Tabla 18: Densitometría ósea preoperatoria y durante el seguimiento en pacientes con hiperparatiroidismo terciario (ver abreviaturas)

	N	Mediana	P ₂₅ -P ₇₅	p
FN BMD pre	13	0,67	0,61 - 0,84	0,084
FN BMD post	12	0,78	0,63 - 0,91	
FN T score pre	13	-2,7	(3,1) - (1,05)	0,099
FN T score post	12	-1,8	(2,7) - (0,97)	
FN Z score pre	13	-1,4	(1,97) - (0,4)	0,049
FN Z score post	12	-0,2	(1,27) - (0,2)	
L BMD pre	13	0,83	0,76 - 0,92	0,003
L BMD post	12	0,9	0,79 - 1,01	
LT score pre	13	-1,75	(2,9)- (1,16)	0,004
LT score post	12	-1,5	(2,6) - 0,52)	
LZ score pre	13	-1,11	(2,02)-(0,62)	0,002
LZ score post	12	-0,45	(1,17)-(0,02)	

Los parámetros empleados para el estudio de la densidad ósea son la densidad total (cuello femoral o vértebras lumbares en g/cm^2) y las puntuaciones Z y T también respectivamente para el cuello femoral o vértebras lumbares. Los valores reflejados en la tabla 18 corresponden a estas variables. Los resultados se obtuvieron tanto a nivel lumbar como a nivel del cuello femoral. Los datos se obtuvieron tras la realización de una densitometría previa a la cirugía (valores señalados como “pre”) como tras el tratamiento quirúrgico (valores señalados como “post”).

Podemos destacar que con los datos analizados encontramos una mejoría estadísticamente significativa para la puntuación del cuello femoral (“Z score”, $p < 0,05$), la densidad total lumbar (“L BMD”, $p < 0,05$), la puntuación lumbar (“L T score”, $p < 0,05$), y la puntuación lumbar (“L Z score”, $p < 0,05$).

IV-15 REINTERVENCIONES QUIRÚRGICAS Y MORTALIDAD

De los 34 pacientes intervenidos por hiperparatiroidismo renal a los que se realizó paratiroidectomía total con autotrasplante y criopreservación de glándula paratiroides, cuatro de ellos precisaron una reintervención quirúrgica. De esta manera fue necesaria una reintervención quirúrgica por recidiva de la enfermedad en un 8,8% de casos y por disfunción del injerto paratiroideo e hipoparatiroidismo en un 2,9% de casos (Figura 29).

Tres pacientes fueron reintervenidos por recidiva de la enfermedad.

Un paciente precisó ser reoperado por hipoparatiroidismo por mal funcionamiento del injerto de glándula paratiroides. Los tres pacientes intervenidos por recidiva del hiperparatiroidismo presentaron recidiva de la enfermedad en el implante antebraquial. Se realizó en todos los casos exéresis del tejido hiperplásico mediante anestesia local y sedación.

Un paciente presentó persistencia del hipoparatiroidismo a largo plazo por lo que fue necesario realizar un trasplante autólogo de tejido paratiroideo criopreservado.

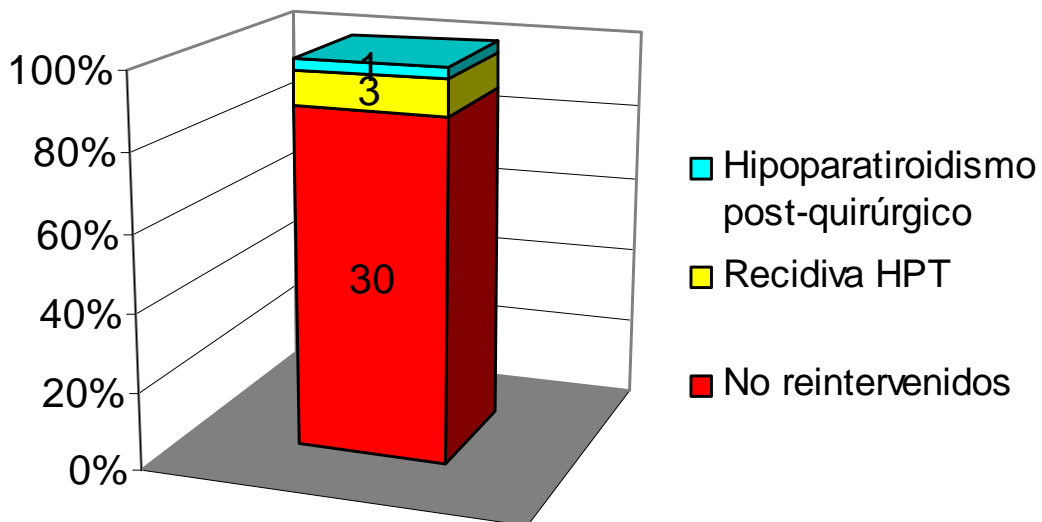


Figura 29: Pacientes operados por hiperparatiroidismo renal que precisaron una reintervención quirúrgica

En el periodo de tiempo durante el que se ha realizado el estudio, fallecieron 9 pacientes de los 34 intervenidos (26,6%). En ninguno de los casos la causa directa del fallecimiento fue la intervención quirúrgica.

De ellos, 4 pacientes fallecieron por descompensación de su IRC terminal, 2 por enfermedad neoplásica, 2 por cardiopatía isquémica y 1 por exanguinación como consecuencia de una hemorragia digestiva alta.

V- DISCUSIÓN

El tratamiento quirúrgico de la patología de las glándulas paratiroides desde su descubrimiento a mediados del siglo XIX hasta el momento actual ha evolucionado.

Esto ha sucedido tanto en los pacientes que presentaban hiperparatiroidismo primario como en aquellos que presentaban hiperparatiroidismo renal. Inicialmente se propuso el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario en relación con la presencia de glándulas adenomatosas.

Posteriormente y coincidiendo con los hallazgos fisiopatológicos acerca de la patología nefrológica y la particular relación entre insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo renal que se deriva de ella, ha sido necesario determinar su diagnóstico y su tratamiento tanto médico como quirúrgico.

En gran medida la única alternativa plausible de tratamiento del hiperparatiroidismo renal severo hasta la aparición de nuevos fármacos que se empezaron a emplear a comienzos de esta década como los calciomiméticos, ha sido el abordaje quirúrgico.

Durante la evolución histórica del hiperparatiroidismo también ha influido el devenir de la patología nefrológica, a la que está íntimamente ligado. En el caso del hiperparatiroidismo renal, su importancia ha podido ser evaluada mediante diversos parámetros.

Desde una perspectiva socio-sanitaria, podemos indicar que para los pacientes que padecen insuficiencia renal crónica en países en vía de desarrollo, únicamente el acceso a programas de diálisis es un factor evaluable debido a la precariedad de los sistemas sanitarios.

Sin embargo, en los países industrializados, el tratamiento de la insuficiencia renal crónica ha evolucionado de tal manera que los pacientes no sólo tienen la expectativa de mejora de su propia supervivencia, sino que además ha de acompañarse de una calidad de vida adecuada⁹⁷.

Este es uno de los motivos por el que ha adquirido gran relevancia el tratamiento del hiperparatiroidismo renal, al tratarse de un importante factor de morbi-mortalidad en la insuficiencia renal crónica, en particular para los pacientes sometidos a programas de diálisis o aquellos que son receptores de un implante renal.

Debido a la incesante evolución y progreso de las técnicas, procedimientos y tratamiento de la insuficiencia renal crónica, el devenir de estos pacientes precisa de un enfoque cada vez más amplio y multidisciplinar de esta patología.

En la figura 29 se aprecia cuál ha sido la evolución de los objetivos en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica desde el punto de vista socio-sanitario.

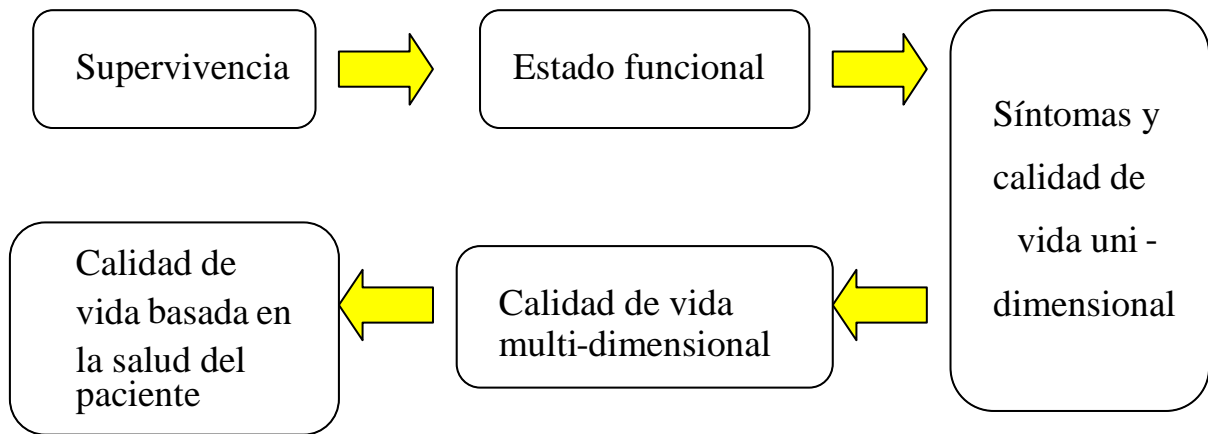


Figura 30: Evolución de los objetivos en el tratamiento de la IRC.

Esta situación refleja que cada vez es más importante tratar toda la patología asociada a la insuficiencia renal crónica, y en lo que respecta al cirujano general, el tratamiento del hiperparatiroidismo renal que es una de las causas importantes de morbi-mortalidad.

De la misma manera es importante destacar el incremento del número de pacientes trasplantados en España a lo largo de los años⁹⁸. El trasplante renal es sin duda la mejor terapéutica para la insuficiencia renal crónica en los casos en los que se pueda realizar.

En nuestro país, el número de pacientes trasplantados renales no ha dejado de aumentar desde su comienzo (Figura 30). Este mayor número de pacientes trasplantados ha incidido de forma importante en su mayor supervivencia y en el incremento de la aparición de hiperparatiroidismo terciario en el seno del hiperparatiroidismo renal.

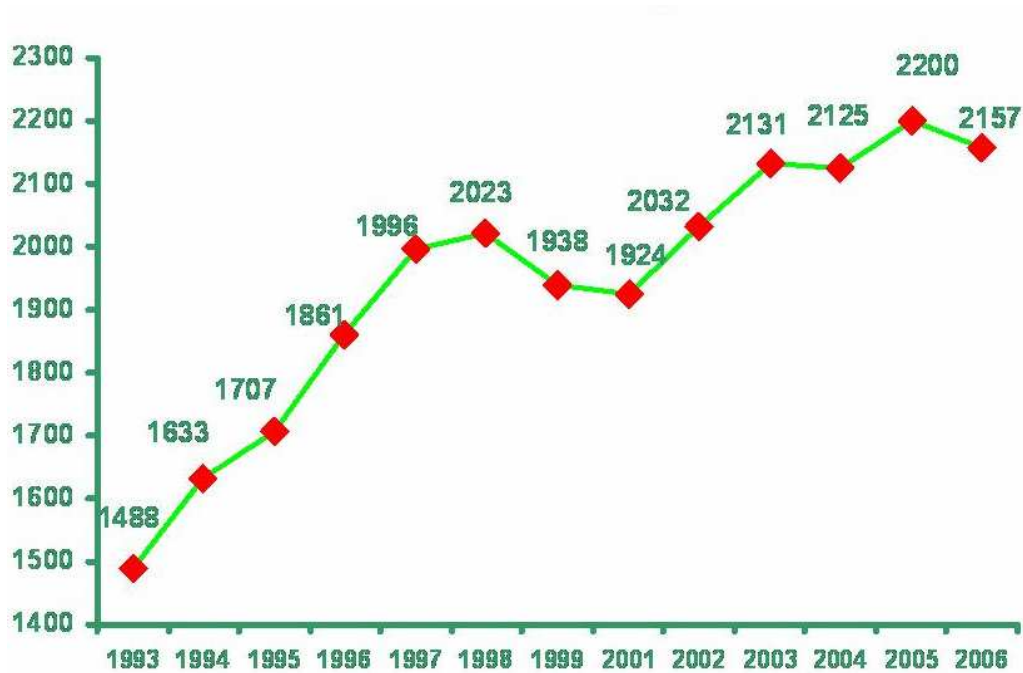


Figura 31: Evolución de la actividad del trasplante renal en España⁹⁸

El incremento tanto de la población de pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento mediante hemodiálisis como consecuencia de una mayor supervivencia, como de la población trasplantada ha conllevado un aumento progresivo de pacientes con patología secundaria específica y en concreto pacientes que padecen *hiperparatiroidismo renal*.

Se trata de una población de pacientes, cada vez más numerosa, que también padece enfermedades asociadas a su insuficiencia renal. Como consecuencia de su aumento paulatino, también han sido remitidos a nuestras consultas para el tratamiento quirúrgico de su hiperparatiroidismo renal con mayor frecuencia hasta la aparición de fármacos más efectivos.

Una vez se ha determinado la presencia de hiperparatiroidismo renal es importante determinar la indicación del tratamiento quirúrgico.

Generalmente este es preciso cuando ha fracasado el tratamiento médico convencional. Para determinar la indicación quirúrgica, puede ser de utilidad realizar pruebas localización preoperatorias.

Existe controversia sobre la necesidad de realizar pruebas de localización previas al tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo renal.

Su indicación sería absoluta en los casos de fracaso del tratamiento quirúrgico y sobre todo si se plantea una reintervención por persistencia o recidiva del hiperparatiroidismo renal.

Son múltiples las pruebas de localización preoperatorias tales como TAC o RMN cervicales. En la literatura su utilización es limitada siendo las pruebas más empleadas actualmente la ecografía cervical y la gammagrafía con Tecnecio sesta-MIBI.

Pham⁹⁹ describe una menor sensibilidad de la gammagrafía sesta-MIBI en los pacientes con hiperparatiroidismo renal en comparación con pacientes con hiperparatiroidismo primario (sensibilidad del 88% en los casos de hiperparatiroidismo primario frente al 28% en los casos de hiperparatiroidismo renal). Asimismo Gasparri tampoco realiza pruebas de localización preoperatoria de forma sistemática previa a una primera intervención, reservando dichas pruebas para los fracasos terapéuticos quirúrgicos¹⁰⁰.

Por otro lado, la ecografía cervical, es una prueba sencilla de realizar, poco costosa económicamente y que no somete al paciente a ningún tipo de radiación que puede permitir una evaluación radiológica de la gravedad del hiperparatiroidismo. Vulpio¹⁰¹ comunica que el incremento ecográfico del tamaño de las glándulas paratiroides está asociado a una mayor severidad del hiperparatiroidismo secundario. No hay que olvidar que uno de los criterios para la indicación de paratiroidectomía en el seno del hiperparatiroidismo secundario es la presencia de glándulas paratiroides hiperplásicas con un volumen mayor de 500 mm³.

También se ha descrito una reducción en la frecuencia de recurrencias tras paratiroidectomía subtotal en los candidatos a los que se había realizado gammagrafía sesta-MIBI¹⁰². Apoyando esta última reflexión, y con la intención de reducir al máximo el riesgo de recidiva o recurrencia del hiperparatiroidismo, Matsuoka¹⁰³ realiza de forma sistemática pruebas de localización preoperatoria. Este grupo comunica que teniendo en cuenta una tasa de aproximadamente 10% de glándulas supernumerarias y cerca de un 1% de glándulas ectópicas por ausencia de descenso junto al timo sería razonable realizar estudios de localización preoperatorios para ubicar todas las glándulas hiperplásicas, en particular aquellas con una localización infrecuente tanto antes de la primera intervención como antes de una reintervención. Si bien es cierto que este grupo no emplea de forma sistemática la gammagrafía sesta-MIBI por su

escasa sensibilidad en el hiperparatiroidismo renal, la localización preoperatoria se realiza mediante TAC y RMN cervico-torácicas y ecografía cervical.

La utilidad de pruebas de localización preoperatoria de glándulas paratiroides es discutida. A nuestro juicio dichas pruebas pueden correlacionarse con el grado de severidad del hiperparatiroidismo renal o con el grado de respuesta esperable al tratamiento médico¹⁰¹.

Como queda reflejado en nuestro estudio, se realizó ecografía cervical al 85% de los pacientes y gammagrafía con Tc sesta-MIBI paratiroidea al 74% de los pacientes. Gran parte de las pruebas de localización preoperatoria fueron realizadas con intención diagnóstica, así como para apoyar la indicación quirúrgica y para disminuir el riesgo de recidiva.

Es difícil determinar con certeza la necesidad de realizar a todos los pacientes pruebas de localización preoperatoria en los casos con hiperparatiroidismo renal previamente a una primera intervención.

Otro de los factores a favor de realizar estas pruebas es que permite discriminar los casos, infrecuentes, de hiperparatiroidismo primario por un único adenoma paratiroideo que no se beneficiarían de una paratiroidectomía total. Por otro lado nos parece indiscutible su necesidad en el caso de reintervenciones por fracaso de una primera o sucesivas

intervenciones con objeto de localizar la o las glándulas que no se hubiesen resecado o descartar una recidiva del implante paratiroideo.

Se realizó de forma sistemática a todos los pacientes con hiperparatiroidismo terciario un estudio de la densidad ósea preoperatoria y tras la paratiroidectomía. La densidad ósea es el parámetro más importante para la evaluación de la resistencia efectiva ósea y permite conocer de forma precisa el estado del esqueleto en un momento determinado. Las mediciones se suelen realizar sobre hueso trabecular que aunque solo constituye el 20% de la masa ósea, justifica el 80% del metabolismo óseo debido a su mayor vascularización, superficie y proximidad con la médula ósea.

La técnica para el estudio de la densitometría ósea más empleada es la absorciometría radiológica de doble energía (DXA). La explicación básica de cómo funcionan este tipo de sistemas consiste en que el haz de radiación de baja energía emitido, cede parte de esta energía al interaccionar con la materia que atraviesa: dicho de otra forma, el haz de radiación experimenta una atenuación que depende de la energía de los rayos, de la naturaleza de la materia que atraviesan y de su grosor.

Todas las técnicas de densitometría se suelen interpretar mediante determinados valores estandarizados para poder ser comparables. Se utiliza la puntuación T y la puntuación Z que supone la comparación de la medición obtenida respecto al valor medio máximo que se alcanza en el

momento de mayor madurez del esqueleto (pico de masa ósea). La puntuación T es la diferencia con respecto al valor del pico de masa ósea.

La puntuación T permite afirmar o descartar la presencia de enfermedad y graduar su severidad.

La puntuación Z es la comparación con respecto al valor medio de la población de similar sexo y edad del paciente.

Las regiones de especial interés para su estudio son las zonas ricas en hueso trabecular como la columna lumbar y el tercio proximal del fémur¹⁰⁴.

La interpretación de los resultados se realiza mediante la clasificación de la población en cuatro categorías de los resultados de la puntuación T.

Esta puede ser *normal*: cuando la puntuación T es superior a 1 desviación estándar (DE). *Osteopenia*: puntuación T entre -1 DE y - 2,5 DE. *Osteoporosis*: puntuación T igual o inferior a -2,5 DE. *Osteoporosis severa*: puntuación T igual o inferior a -2,5 DE y presencia de fracturas.

Se realizó de forma sistemática un estudio de la densidad ósea a todos los pacientes con hiperparatiroidismo terciario, de forma preoperatoria así como tras la intervención quirúrgica. Sin embargo esta prueba no se realizó a todos los pacientes con hiperparatiroidismo secundario por lo que estos casos no se utilizaron para el estudio.

El interés de estudiar la densitometría ósea en los casos de hiperparatiroidismo renal radica en que la afectación del metabolismo óseo

en estos pacientes es importante. Los pacientes con hiperparatiroidismo terciario, incluso con buena función del injerto renal, también presentan a largo plazo una disminución de la densidad ósea.

Como publican Abdelhadi y Nordenström¹⁰⁵, una gran proporción de pacientes con hiperparatiroidismo, independientemente de su etiología, presentan una disminución de la densidad ósea. En este mismo estudio, resaltan la gran recuperación de densidad de masa ósea tras realizar una paratiroidectomía a pacientes con hiperparatiroidismo primario y secundario. Sin embargo, y como probable consecuencia de la influencia de la terapia inmunosupresora, la variación de la densidad ósea en el hiperparatiroidismo terciario es menor. El grupo de Yano¹⁰⁶ también refleja en su estudio un importante incremento de la densidad ósea a nivel lumbar en pacientes con hiperparatiroidismo secundario tras la paratiroidectomía y el correcto tratamiento médico. En nuestro estudio, en consonancia con lo publicado hasta la fecha sobre esta patología, encontramos una mejoría significativa en la evolución de la densidad ósea.

En los pacientes con hiperparatiroidismo terciario a los que se ha realizado paratiroidectomía total con autotrasplante de tejido paratiroideo, se ha comprobado una mejoría estadísticamente significativa para la puntuación Z correspondiente al estudio del cuello femoral (Z score, $p < 0,05$), en la densidad de masa ósea total a nivel lumbar (L BMD, $p < 0,05$),

en la puntuación T del estudio lumbar (L T score, $p < 0,05$), y en la puntuación Z del estudio lumbar (L Z score, $p < 0,05$).

Una vez determinada la presencia de hiperparatiroidismo renal y la indicación de tratamiento quirúrgico con la ayuda de pruebas de localización preoperatorias, hemos de proceder al tratamiento quirúrgico.

Preferimos la realización de paratiroidectomía total con autotrasplante de glándulas paratiroides propugnada por Wells⁹⁶ debido a las ventajas que ofrece en comparación con otras técnicas. Son varios los estudios que refieren una menor tasa de recidivas y una menor morbilidad con respecto a otras técnicas quirúrgicas^{107, 108}.

Esta técnica, presentada en el apartado de material y métodos, fue descrita inicialmente en 1975 y sigue siendo el “gold standard” en la cirugía del hiperparatiroidismo renal.

Se trata de una técnica segura, efectiva y que permite, en caso de recurrencia, la exéresis del tejido autotrasplantado en el antebrazo con anestesia local sin necesidad de realizar ninguna reexploración cervical.

Rothmund¹⁰⁷ aconseja la realización de paratiroidectomía total con autotrasplante de glándula paratiroides debido a las ventajas de esta técnica frente a la paratiroidectomía subtotal.

Es importante destacar la necesidad de reseca todo el tejido paratiroideo ya se encuentre en su posición anatómica habitual o no.

Las posibles glándulas paratiroides supernumerarias se localizan habitualmente adyacentes al timo. Akerstrom⁹³ encontró aproximadamente un 13% de glándulas paratiroides con frecuencia localizadas en el timo.

Por su parte Tominaga⁹⁴ describe cerca de un 40% de glándulas supernumerarias en una serie de 519 pacientes localizadas en la zona tímica.

Debido a la posibilidad de glándulas supernumerarias, son numerosos los autores que recomiendan realizar timectomía transcervical de forma sistemática^{95, 109}. De esta manera se pueden reseca las glándulas supernumerarias en el caso que se encuentren presentes disminuyendo el riesgo de recurrencia así como la tasa de reintervenciones cervicales.

Se deben implantar aproximadamente 50 mg de tejido paratiroideo¹¹⁰.

Se injertan entre 20-25 fragmentos de glándula paratiroides en el músculo braquio-radial o flexor del antebrazo no dominante. Cada fragmento se inserta en una bolsa muscular independiente^{94, 96}.

El proceso de congelación es en nuestro centro similar al utilizado para la criopreservación de células hemáticas y células madre¹¹¹.

El grupo de Echenique también refleja resultados satisfactorios tras la paratiroidectomía total y auto-trasplante subcutáneo pre-esternal de glándula paratiroides¹¹².

Se acepta actualmente de forma unánime la conservación de tejido paratiroideo siempre que se realice una paratiroidectomía total^{108, 113}. En

caso de disfunción del autoinjerto, se puede realizar un nuevo implante con lo que se paliará el hipoparatiroidismo permanente cuyo control es siempre dificultoso.

Son numerosos los trabajos publicados¹⁰⁹⁻¹¹⁴ acerca de la adecuada funcionalidad hormonal del implante si bien es importante señalar como lo hace Rothmund⁹⁵ que el implante puede tardar en ser efectivo y hasta pasados 6 meses no debe considerarse disfuncionante.

En la siguiente figura se presentan las ventajas e inconvenientes de la paratiroidectomía total con autotrasplante frente a la paratiroidectomía subtotal.

Tabla 19: Ventajas e inconvenientes de la paratiroidectomía total con autotrasplante frente a la paratiroidectomía subtotal

	PTX total con auto-trasplante	PTX subtotal
Ventajas	Posibilidad de reintervención con anestesia local en caso de hiperplasia del injerto ^{107, 115-118} Menor riesgo de paratiromatosis ¹¹⁵ Fácil control funcional del injerto	Mínima hipocalcemia postoperatoria
Inconvenientes	Hipocalcemia postoperatoria ⁹⁴ Hiperplasia del implante e infiltración de estructuras adyacentes	Reoperación cervical dificultosa con incremento de la morbilidad ^{107, 118}

Bajo nuestro punto de vista y apoyándonos en los trabajos mencionados con anterioridad, se consideró que la realización de paratiroidectomía total con autotrasplante y criopreservación de tejido paratiroideo es el tratamiento quirúrgico óptimo del hiperparatiroidismo renal, en los casos que la cirugía sea necesaria.

Las ventajas de realizar una paratiroidectomía total con autotrasplante frente a la paratiroidectomía subtotal se señalan en la tabla 19. Hay que destacar que la paratiroidectomía total sin autotrasplante de glándula paratiroides está en desuso por la morbilidad asociada al hipoparatiroidismo permanente al que se asocia.

En comparación con la paratiroidectomía subtotal, la paratiroidectomía total con autotrasplante de glándula paratiroides ofrece la ventaja de poder reseca con anestesia local una posible recidiva del hiperparatiroidismo sin tener que realizar una reexploración cervical, que está asociada a una mayor morbilidad.

En el periodo de tiempo que abarca nuestro estudio, ningún paciente falleció como consecuencia directa de la cirugía durante el periodo de estudio. Asimismo, ningún paciente presentó disfonía de forma definitiva, y aunque no se realizó un estudio laringológico de forma sistematizada, podemos considerar que no hubo lesión permanente de ningún nervio recurrente laríngeo.

Se consideró la presencia de hiperparatiroidismo persistente a aquellos pacientes con una disminución de menos de un 30% de hormona paratiroidea durante el primer mes tras el tratamiento quirúrgico. El hiperparatiroidismo recurrente se definió como la presencia de valores de hormona paratiroidea por encima del rango de normalidad tras un año de seguimiento^{62, 119}. Por último, consideramos hipoparatiroidismo definitivo como consecuencia del mal funcionamiento del injerto paratiroideo las cifras de hormona paratiroidea por debajo del rango normal entre 6 meses y 1 año después de la cirugía⁶².

De los 34 pacientes intervenidos por hiperparatiroidismo renal a los que se realizó paratiroidectomía total con autotrasplante y criopreservación de glándula paratiroides, 4 de ellos precisaron una reintervención quirúrgica. Tres pacientes fueron reintervenidos por recidiva de la enfermedad. Un paciente precisó ser reoperado por hipoparatiroidismo por mal funcionamiento del injerto de glándula paratiroides. En nuestro grupo de pacientes fue necesaria una reintervención quirúrgica por recidiva de la enfermedad en un 8,8% de casos y por disfunción del injerto paratiroideo e hipoparatiroidismo en un 2,9% de casos.

Los tres pacientes intervenidos por recidiva del hiperparatiroidismo presentaron recidiva de la enfermedad en el implante antebraquial, habiéndose descartado recidiva cervical en dos de ellos mediante gammagrafía sesta-MIBI. En el tercer paciente no fue necesaria ninguna

prueba de imagen ya que además de los cambios analíticos (hipercalcemia tras la paratiroidectomía total), presentaba una induración importante en la región antebraquial en la que se había realizado el autotrasplante.

Es conveniente destacar que en estos tres pacientes se identificaron y resecaron las cuatro glándulas paratiroides durante la cirugía inicial. Los tres pacientes presentaron hipercalcemia tras la paratiroidectomía total y autotrasplante de glándula paratiroides.

Podemos señalar que se comprobaron niveles de hormona paratiroidea anormalmente elevados y mayores en el antebrazo receptor del autotrasplante con respecto al antebrazo contralateral. Se realizó en todos los casos exéresis del tejido hiperplásico en el implante antebraquial mediante anestesia local y sedación. A largo plazo los tres pacientes presentaron un descenso de los valores de hormona paratiroidea y de la calcemia.

Un paciente presentó hipocalcemia tras la paratiroidectomía con mal manejo médico. La presencia de hipocalcemia persistió más de 10 meses y fue consecuencia de un mal funcionamiento del implante paratiroideo. En la cirugía inicial se identificaron y resecaron las cuatro glándulas paratiroides. A los 10 meses de la cirugía inicial, y tras comprobar la persistencia de hipoparatiroidismo postoperatorio sintomático a pesar del tratamiento médico se decidió reimplantar varios fragmentos de glándula paratiroides autóloga criopreservados durante la primera intervención.

Hasta la última fecha del estudio, los tres pacientes reintervenidos por recidiva de la enfermedad presentaban cifras de calcio y de hormona paratiroidea en el rango de la normalidad. De la misma manera, el paciente al que se reimplantó tejido paratiroideo criopreservado por hipoparatiroidismo presentó cifras de calcio y de hormona paratiroidea también dentro de la normalidad.

A lo largo del tiempo hemos asistido a un descenso significativo del número de pacientes remitidos a nuestras consultas por parte del Servicio de Nefrología para tratamiento quirúrgico por hiperparatiroidismo renal.

La aparición de nuevos fármacos para el tratamiento médico del hiperparatiroidismo renal es la causa más probable, sobre todo tras la aparición de los calciomiméticos.

Cinacalcet[®] es en la actualidad el calciomimético que más se emplea en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario y pertenece a la segunda generación de calciomiméticos. Diversos estudios indican que este fármaco es un potente inhibidor de las alteraciones metabólicas debidas al hiperparatiroidismo secundario y aporta nuevas posibilidades en el tratamiento del hiperparatiroidismo renal refractario al tratamiento médico convencional.

Los calciomiméticos actúan potenciando la sensibilidad de los receptores de calcio extracelular (CaR). Este aumento de su sensibilidad se

produce por un cambio en la molécula receptora del calcio. Asimismo también parece disminuir la expresión del gen que codifica para la hormona paratiroidea. La inhibición de la hormona paratiroidea se produce aproximadamente a las 4 horas de su administración. Reduce en modelos experimentales la progresión de la hiperplasia paratiroidea, restaura la expresión de los receptores de calcio y potencia los efectos del calcitriol en la expresión de receptores de vitamina D¹²⁰.

En la actualidad, los requisitos que se deben cumplir para el correcto tratamiento de los enfermos con enfermedad renal crónica están reflejados en las guías de práctica clínica publicadas por el National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)⁵³.

Varios trabajos publican descensos significativos de los niveles de hormona paratiroidea, de calcemia y del producto fosfocálcico con la utilización de calciomiméticos. Moe¹²¹ describe descensos de hormona paratiroidea tras 6 meses de tratamiento en el 56% de pacientes (pacientes con valores de hormona paratiroidea superiores a 300 pg/ml). El 65% de ellos presentó un descenso del producto fosfocálcico y en el 45% se redujeron ambos parámetros (descenso de hormona paratiroidea y del producto fosfocálcico). Sin embargo solo el 33% de los pacientes (frente al 9% tratados con placebo) presentaron un descenso de los valores de hormona paratiroidea entre 100 y 250 pg/ml que es el objetivo propugnado por el K/DOQI⁵³.

Los datos proporcionados por estudios a largo plazo confirman que Cinacalcet[®] asegura el control de la hormona paratiroidea y del producto fosfocálcico durante periodos de tiempo prolongados sin aparición de resistencias ni de taquifilaxis¹²². Asimismo se ha comprobado que un régimen terapéutico utilizando calciomiméticos supera de forma significativa al mejor tratamiento médico convencional en el hiperparatiroidismo renal.

Debido a que los estudios actuales sobre el tratamiento del hiperparatiroidismo renal con calciomiméticos no abarcan periodos de tiempo excesivamente prolongados, y que el tratamiento médico de esta patología tiende a la cronicidad, podemos sugerir que si bien han mostrado su utilidad, es posible que ésta varíe en cada paciente teniendo en cuenta sobre todo que se trata de un tratamiento médico a largo plazo. De esta manera podemos pensar que, quizás con el paso del tiempo surjan casos de pacientes con hiperparatiroidismo renal correctamente tratados médicamente en particular con calciomiméticos, pero que requieran en algún momento exéresis de las glándulas paratiroideas por intolerancia a dicho tratamiento, pérdida de efectividad del tratamiento a lo largo del tiempo u otras circunstancias.

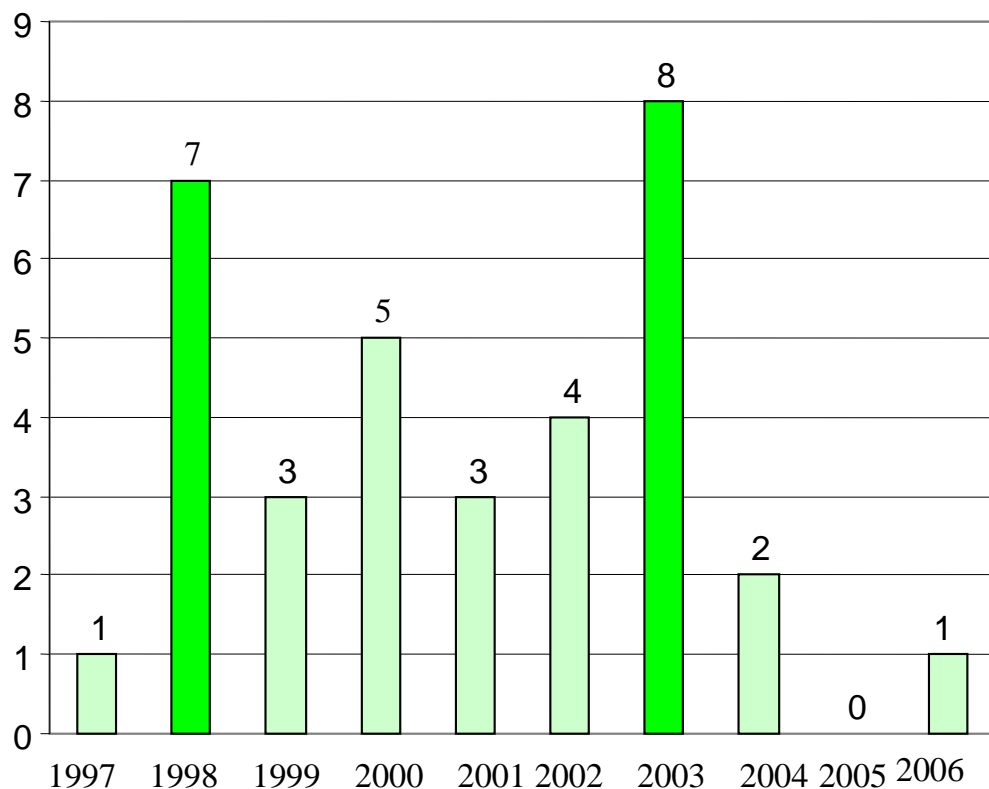
Por otro lado, existe un porcentaje no desdeñable de pacientes adecuadamente tratados de forma conservadora (tratamiento médico) que no responden adecuadamente a este último o que no llegan a cumplir los

parámetros reflejados por las recomendaciones de K/DOQI⁵³. Estos pacientes probablemente sigan siendo candidatos para la realización de una paratiroidectomía.

En la figura 32 se muestra el número de pacientes remitidos desde el Servicio de Nefrología para paratiroidectomía y que han sido intervenidos.

Si bien la distribución es desigual se puede apreciar un descenso marcado al final del periodo.

Figura 32: Pacientes intervenidos por hiperparatiroidismo renal.



Torres¹²³ señala la necesidad de realizar estudios comparativos a largo plazo entre los diferentes tipos de paratiroidectomía en el seno del

hiperparatiroidismo renal con el tratamiento médico a largo plazo con calciomiméticos, no solo en su vertiente clínica sino también desde el punto de vista coste-beneficio. Por lo tanto sería interesante evaluar la relación coste-beneficio del tratamiento a largo plazo con calciomiméticos frente al tratamiento quirúrgico.

No tenemos que olvidar que si bien existe morbilidad quirúrgica asociada a los diferentes tipos de paratiroidectomía, también el tratamiento médico, en particular con calciomiméticos a largo plazo, presenta efectos secundarios como por ejemplo náuseas, vómitos, parestesias, anorexia, reacciones alérgicas que en determinadas ocasiones pueden conllevar la suspensión del tratamiento. Si bien el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo renal ha evolucionado desde las primeras paratiroidectomías totales, ahora en desuso hacia paratiroidectomías de 3 glándulas y media y paratiroidectomías totales con autotrasplante de tejido paratiroideo, también podemos destacar su gran éxito en el control de la enfermedad¹¹⁹.

Teniendo en cuenta estas reflexiones, se puede esperar que pese al descenso del número de pacientes remitidos a nuestras consultas, es posible que pueda aumentar en el futuro dando un nuevo impulso al abordaje quirúrgico del hiperparatiroidismo renal. Dado que los resultados del tratamiento quirúrgico tanto desde el punto de vista clínico como bioquímico son satisfactorios, es preciso mantener y potenciar esta

posibilidad terapéutica en el armamentario frente al hiperparatiroidismo renal. Dadas las ventajas de la paratiroidectomía total con autotrasplante y criopreservación de glándulas paratiroides, este será nuestro procedimiento de elección para el tratamiento quirúrgico de los pacientes con hiperparatiroidismo renal con indicación quirúrgica.

VI. CONCLUSIONES

Con base en los objetivos enunciados, y en función de los resultados obtenidos, podemos extraer las siguientes conclusiones:

1.- La paratiroidectomía total con autotrasplante antebraquial y criopreservación paratiroidea es una técnica factible, consiguiéndose una intervención óptima en la casi totalidad de los pacientes. La técnica propuesta tiene una baja morbilidad, con nula mortalidad.

2.- Si bien la patología acompañante al hiperparatiroidismo renal puede ser de origen multifactorial, hemos encontrado una tasa de regresión de la patología digestiva y cardio-vascular del 75% y del 66% respectivamente.

3.- En el postoperatorio inmediato se detecta un descenso muy significativo de los valores de hormona paratiroidea y calcio. El éxito analítico de la cirugía es cercano al 85%. La disminución de la fosfatasa alcalina fue igualmente muy significativa, consiguiéndose alcanzar valores normales de dicha enzima en más del 75% de los casos.

En los restantes parámetros analíticos evaluados se observa una mejoría significativa en los valores de hemoglobina y hematocrito postoperatorios, y una ligera disminución no significativa de la fosforemia.

4.- En los pacientes sometidos a cirugía por hiperparatiroidismo terciario, el estudio de la densidad ósea por densitometría demuestra una mejoría global como resultado de la paratiroidectomía total con autotrasplante.

5.- A largo plazo, el índice de reintervenciones es del 12%, un 9% por recidiva y un 3% de insuficiencia del injerto. Se ha demostrado viabilidad del tejido criopreservado en el caso que se necesitó su utilización. Las reintervenciones quirúrgicas son efectivas tanto en los casos de recidiva de la enfermedad como en la disfunción del implante paratiroideo.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Thompson NW. The history of hyperparathyroidism. *Acta Chir Scand.* 1990; 156: 5-21.
- 2- Owen R. On the anatomy of the Indian rhinoceros. *Trans Zool Soc Lond.* 1862; IV: 31-58. Citado por Thompson (1).
- 3- Sandström Y. On a new gland in a man and several mammals (glandulae parathyroideae). *Upsala Lakforenings Forth.* 1880; 15: 441-71. Citado por Thompson (1).
- 4- Gley E. Sur les fonctions du corps thyroide. *C R Seanc Soc Biol.* 1891; 43: 841-3. Citado por Thompson (1).
- 5- Vassale G, Generali F. On the effects of extirpation of the parathyroid glands. *Alien et Neurol.* 1897; 18: 57-61. Citado por Thompson (1).
- 6- Halsted WS. Surgical tetany and the parathyroids. *J Am Med Assoc.* 1907; XLIX: 1243-4. Citado por Thompson (1).
- 7- von Recklinghausen FD. Die fibrose oder deformative Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische karzinose in ihren gegenseitigen beziehungen. *Festschrift für Rudolf Virchow.* Berlin: Reimer. 1891: 1-89. Citado por Thompson (1).
8. Mac Callum WG. The physiology and pathology of the parathyroid glands. *Proc Pathol Soc Phil.* 1908; 11: 115-28. Citado por Thompson (1).

9. Mac Callum WG, Voetling C. On the relation of the parathyroid to calcium metabolism and the nature of tetany. Bull Johns Hopkins Hospital. 1908; 19: 91-2. Citado por Thompson (1).
10. Thompson RL. The parathyroid glandules. En: Ochsner AO, Thompson RL, editores. The surgery and pathology of the thyroid and parathyroid glands. St Louis: CV Mosby; 1910. p.207-8. Citado por Thompson (1).
11. Dolev E. A gland in a search of a function: The parathyroid glands and the explanations of tetany 1903-1926. J Hist Med Allied Sc. 1987; 42: 186-98.
12. Mandl F. Therapeutic trial in a case of osteitis fibrosa generalisata by means of removal of a parathyroid tumour. Presentation at the Medical Society of Vienna, December 4, 1925. Citado por Thompson (1).
13. Mandl F. Therapeutischer Versuch bei Osteitis fibrosa generalisata mittels Exstirpation eines Epithelkörperchentumors. Wien Klin Wschr. 1925; 38: 1343-4. Citado por Thompson (1).
14. Hannon RR, Shor E, McClellan WS, DuBois EF. A case of osteitis fibrosa cystica (osteomalacia?) with evidence of hyperactivity of the parathyroid bodies. Metabolic study I J Clin Invest. 1930; 8: 215-27. Citado por Thompson (1).
15. Bauer W, Federman D. Hyperparathyroidism epitomized. The case of Captain Charles Martell. Metabolism. 1962; 11: 21-9.

16. Albright F, Bloomberg E, Castleman B, Churchill ED. Hyperparathyroidism due to a diffuse hyperplasia of all parathyroid glands rather than to a parathyroid adenoma of one gland. *Arch Int Med.* 1934; 54: 315-29.
17. Shambaugh P. Autotransplantation of parathyroid gland in the dog. *Arch Surg.* 1936; 32: 709-15.
18. Cope O, Keynes WM, Roth SI, Castleman B. Primary chief cell hyperplasia of the parathyroid glands. *Ann Surg.* 1958; 148: 375-88.
19. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med.* 1954; 16: 363-71.
20. Boonstra CE, Jackson CE. Hyperparathyroidism detected by routine serum calcium analysis. *Ann Int Med.* 1965; 63: 468-74.
21. Boonstra CE, Jackson CE. Serum calcium survey for hyperparathyroidism: result in 50,000 clinic patients. *Am J Clin Pathol.* 1971; 55 (5): 523-6.
22. Berson SA, Yallow RS, Aurbach GD, Potts JR. Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone. *Proc Natl USA.* 1963; 49: 613-7. Citado por Thompson (1).
23. Wells SA, Gunnels JC, Gutman PA, Shelburne JD, Scheider AB, Sherwood LM. The successful transplantation of frozen parathyroid tissue in man. *Surgery.* 1977; 81: 86-92.

24. Hop N Le, JA Norton. Surgical management of hyperparathyroidism. En: LJ de Groot, JL Jameson, editores. Endocrinology. 4^a ed. Philadelphia. WB Saunders Company; 2001. p.1111-20.
25. Jonhson WJ, McCarthy JT, van Herdeen JA, Sterioff S, Grant CS, Kao PC. Results of subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. Am J Med. 1988; 84: 23-32.
26. Wang C, Gaz RD, Moncure AC. Mediastinal parathyroid exploration: A clinical and pathologic study of 47 cases. World J Surg. 1986; 10: 687-95.
27. Romanus ME, Farndon JR, Wells SA. Transplantation of the parathyroid glands. En: Jonhston IDA, Thompson NW, editores: Endocrine Surgery. Stoneham: Butterworth Publishers; 1983. p.25-40.
28. Mansberger AR, Wei JP. Surgical embriology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. En: Skandalakis JE, editor. Surgical Clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders Company; 1993; 73. p.727-46.
29. Sadler TW. Cabeza y cuello. En: Langman J, director. Embriología Médica. 5^a ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1990. p.283-311.
30. Moore MA, Owen JJ. Experimental studies on the development of the thymus. J Exp Med. 1967; 126 (4): 715-26.

31. Gilmour JR. The embryology of the parathyroid glands, the thymus and certain associated sediments. *J Pathol Bacteriol.* 1937; 45: 502-22. Citado por Thompson (1).
32. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Physiology of the parathyroid glands and pathofisiology of primary hyperparathyroidism. En: Schwartz AE, Pertsemlidis D, Gagner M, editores. *Endocrine Surgery.* Nueva York: Marcel Dekker Inc; 2004. p.213-30.
33. Gauger P, Doherty G. Parathyroid gland. En: Townsend CM, Beauchamp RD, Evecs BM, Mattox KL, editores. *Sabiston Textbook of Surgery*, 17^a ed. Philadelphia: Elsevier and Saunders; 2004. p.985-99.
34. Potts JT, Fradkin JE, Aurbach GD, Bilezikian JP, Raisz LG. Proceedings of the NIH consensus development conference on diagnosis and management primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner.* 1991; 6 Supl 2: 1-166.
35. Moe SM, Drueke TB. Management of secondary hyperparathyroidism: the importance and the challenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus, and calcium-phosphorus product. *Am J Nephrol.* 2003; 23: 369-79.
36. Arnold BM, Ureña P, Gaz RD, Sarfati E, Drueke TB. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest.* 1995; 95: 2047-53.
37. Block G. Prevalence and clinical consequences of elevated Ca x P product in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2000; 54: 318-24.

38. Chou FF, Ho JC, Huang SC, Sheen-Chen SM. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg.* 2000; 190: 65-70.
39. Hruska K. Pathophysiology of renal osteodystrophy. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14: 636-40.
40. Brancaccio CM, Gallieni M. Hyperparathyroidism and anemia in uremic subjects: a combined therapeutic approach. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15 Supl 1: 21-4.
41. Ganesh SA, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 2131-8.
42. Marco MP, Craver L, Betriu A, Belart M, Fibla J, Fernandez E. Higher impact of mineral metabolism on cardiovascular mortality in a European hemodialysis population. *Kidney Int.* 2003; Supl 85: 111-4.
43. Yasunaga C, Namamoto M, Matsuo K, Nishihara G, Yoshida. Effects of a parathyroidectomy on the immune system and nutritional condition in chronic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 1999; 178: 332-6.
44. Tzanno-Martins C, Futerta E, Jorgetti V, Duarte AJ. Restoration of impaired T-cell proliferation after parathyroidectomy in hemodialysis patients. *Nephron.* 2000; 84: 224-7.

45. Rostand SG, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamine D and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999; 56: 383-92.
46. Coen BP, Ballanti P, Bonucci E, Calabria S, Costantini S, Ferrannini GM, et al. Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron.* 2002; 91: 103-11.
47. Wang M, Hercz G, Sherrard DJ, Maloney NA, Segre GV. Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis.* 1995; 26: 836-44.
48. Qi Q, Monier-Faugere MC, Geng Z, Malluche HH. Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1995; 26: 622-31.
49. Malluche HH, Monier-Faugere MC. The importance of bone health in end-stage renal disease: out of the frying pan, into the fire? *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19 Supl 1: 9-13.
50. Gal-Moscovici A, Popovetzer MM. Parathyroid hormone-independent osteoclastic resorptive bone disease: a new variant of adynamic bone disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 620-4.
51. Coco RH. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 1115-21.

52. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, Shimizu S, Ohmura A. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33: 287-93.
53. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42 (4 Supl 3): 1-201.
54. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chen SC, Everson S, Constantini E et al. Excerpts from the United States renal data system 2003 annual report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2003; 43 (6 Supl 5): 1-230.
55. Guerin AP, Louder GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 1014-21.
56. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 695-701.
57. Salgueira M, del Toro N, Moreno-Alba R, Jimenez E, Areste PA. Vascular calcification in the uremic patient: a cardiovascular risk? *Kidney Int.* 2003; (85): 119-21.
58. Aparicio M, Combe C, Lafage MH, de Precigout V, Potaux L, Bouvher JL. In advanced renal failure, dietary phosphorus restriction reverses

- hyperparathyroidism independent of changes in the levels of calcitriol. *Nephron*. 1993; 63 (1): 122-3.
59. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1997; 29: 496-502.
60. Emmett M, Simon M, Kirkpatrick WG, Nolan CR, Schmitt G, Cleveland M. Calcium acetate control of serum phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1991; 17: 544-50.
61. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 1986; 315: 157-61.
62. Güller U, Mayr M. Pathofisiology and treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism. En: Oertli D, Udelsman R, editores. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2007. p.293-310.
63. Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, Garrett B, Slatopolsky E. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemo-dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1999; 33: 694-701.

64. D'Haese PC, Pasovski GB, Sikole A, Hutchinson A, Freemont TJ, Sulkova S et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 2003 (85); 73-8.
65. Malluche HH, Mawad H, Koszewski NJ. Update on vitamin D and its newer analogues: actions and rationale for treatment in chronic renal failure. *Kidney Int.* 2002; 62: 367-74.
66. Block GA, Klassen P, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol Dial Transplant.* 2004; 15: 2208-18.
67. Slatopolsky E, Finch J, Brown A. New vitamin D analogs. *Kidney Int Suppl.* 2003; (85): 83-7.
68. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters, Hebert SC, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature.* 1993; 366: 575-80.
69. Nemeth EF, Steffey M, Hammerland LG, Hung BC, Van Wegener BC. Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: 4040-5.
70. Goodman WG, Moe SM, Liu W, Turner SA, Blaisdell PW. The calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 1017-24.

71. Block GA, Martin K, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1516-25.
72. Cohen EP, Moulder JE. Parathyroidectomy in chronic renal failure: has medical care reduced the need for surgery? *Nephron*. 2001; 89: 271-3.
73. Tominaga Y, Matsuoka S, Saso T. Surgical Indications and Procedures of parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial*. 2005; 9: 44-7.
74. Cannata-Andia J. Management of the renal patient: experts recommendations and clinical algorithms on renal osteodystrophy and cardiovascular risk factors. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; (15): 1-154.
75. Saha HH, Salmela K, Ahonen PJ, Pietila KO, Morsky PJ. Sequential changes in vitamin D and calcium metabolism after successful renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol*. 1994; 28: 21-7.
76. Messa P, Sindici C, Cannella G, Miotti V, Risaliti A, Gropuzzo, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int*. 1998; 54: 1704-13.
77. Torres A, Rodríguez A, Concepcion MT, Garcia S, Rufino, Perez L, et al. Parathyroid function in long-term renal transplant patients: importance of pretransplant PTH concentrations. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13 Supl 3: 94-7.

78. Koch Nogueira PC, David L, Cochat P. Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14: 342-6.
79. Bonarek H, Merville P, Bonarek M, Moreau K, Morel D, Aparicio M, et al. Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. *Kidney Int.* 1999; 56: 642-9.
80. Pabico RC, McKenna BA. Metabolic problems in renal transplant patients. Persistent hyperparathyroidism and hypophosphatemia: effects of intravenous calcium infusion. *Transplant Proc.* 1988; 20: 438-42.
81. Knochel J. Hypophosphatemia and rhabdomyolysis. *Am J Med.* 1992; 92: 455-7.
82. O'Connor LR, Klein KL, Bethune JE. Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *N Engl J Med.* 1977; 297: 901-3.
83. Planas RF, McBayer RH, Koen PA. Effects of hypophosphatemia on pulmonary muscle performance. *Adv Exp Med Biol.* 1982; 151: 283-90.
84. Subramanian R, Khardori R. Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine.* 2000; 79: 1-8.
85. Almond MK, Kwan J, Evans K, Cunningham J. Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. *Nephron.* 1994; 66: 52-7.

86. Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, Gagne M, Cardinal J, Ouimet D. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis.* 1996; 28: 105-14.
87. Grotz WH, Munainder F, Gugel B, Exner V, Kirste G. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 1994; 58: 912-5.
88. Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhovel F, Schmidt-Gayk H, Wagner K, Heemann UW, et al. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13: 436-42.
89. Julian BA, Quarles L, Niemann KM. Musculoskeletal complications after renal transplantation: pathogenesis and treatment. *Am J Kidney Dis.* 1992; 19: 99-120.
90. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol Dial Transplant.* 2002; 13: 551-8.
91. Peppers MP, Geheb M, Desai T. Endocrine crises. Hypophosphatemia and hyperphosphatemia. *Crit Care Clin.* 1991; 7 (1): 201-14.
92. Brunt LM, Wells JA Jr. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism. *Ann Chir Gynaecol.* 1983; 72: 139-45.
93. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery.* 1984; 95: 14-21.

94. Tominaga Y, Numano M, Tanaka Y. Surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol.* 1997; 13: 87-96.
95. Rothmund M, Wayner PK, Scharck C. Total parathyroidectomy and autotransplantation of parathyroid tissue for renal hyperparathyroidism. A one- to six-year follow-up. *Ann Surg.* 1983; 197: 7-16.
96. Wells SA Jr, Grunnels J, Shelburne JD, Schneider AB, Sherwood LM et al. Transplantation of the parathyroid glands in man: clinical indications and results. *Surgery.* 1975; 73: 34-44.
97. Kalantar-Zadeh K, Unruh M. Health related quality of life in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2005; 37 Supl 2: 367-78.
98. Actividad de trasplante renal (números absolutos). España durante el periodo 1993-2006. Organización Nacional de trasplantes (ONT) [editado en red]. <http://www.ont.es/Estadistica> 007.
99. Pham TH, Sterioff S, Mullan BP, Wiseman GA, Sebo TJ, Grant CS. Sensitivity and utility of parathyroid scintigraphy in patients with primary versus secondary and tertiary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2006; 30 Supl 3: 327-32.
100. Gasparri G, Comandona M, Abbona GC, Papotti M, Jeantet A, Radice E. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies. *Ann Surg.* 2001; 233: 65-9.

101. Vulpio C, Bossola M, De Gaetano A, Maresca G, Di Stasio, Spada PL et al. Ultrasound patterns of parathyroid glands in chronic hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol.* 2008; 28 Supl 4: 589-97.
102. Fuster D, Ybarra J, Ortin J, Torregrosa JV, Gilabert R, Setoain X et al. Role of pre-operative imaging using ^{99m}Tc-MIBI and neck ultrasound in patients with secondary hyperparathyroidism who are candidates for subtotal parathyroidectomy. *Eur J Nucl Mol Imaging.* 2006; 33 Supl 4: 467-73.
103. Matsuoka S, Tominaga Y, Uno N, Goto N, Sato T, Katayama A et al. Surgical significance of undescended parathyroid gland in renal hyperparathyroidism. *Surgery.* 2006; 139 (6): 815-20.
104. Delmas P. Do we need to change the WHO definition of osteoporosis? *Osteoporosis int.* 2000; 11: 189-91.
105. Abdelhadi M, Nordenström J. Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 3845-51.
106. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, Yamaguchi T, Hattori T, Sekita et al. Effect of parathyroidectomy on bone mineral density in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: possible usefulness of preoperative determination of parathyroid hormone level for prediction of bone regain. *Horm Metab Res.* 2003; 35 (4): 259-64.

107. Rothmund M, Wayner PK, Scharck C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World J Surg.* 1991; 15: 745-50.
108. Wells SA Jr, Ross AJ, Dale JK, Gray RS. Transplantation of the parathyroid glands: current status. En: Economu SG, editor. *Surg Clin North Am.* Philadelphia: WB Saunders Company; 1979; 59 . p.167-77.
109. Numano M, Tominaga Y, Uchida K, Orihara A, Tanaka Y, Takagi H. Surgical significance of supernumerary parathyroid glands in renal hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1998; 22: 1098-102.
110. Sitges-Serra A, Caralps-Riera A. Hyperparathyroidism associated with renal disease. Pathogenesis, natural history, and surgical treatment. En: Clark OH, Weber CA, editores. *Surg Clin North Am.* Philadelphia: WB Saunders Company; 1987; 67 .p.359-77.
111. Areman CM, Sacher RA. Bone marrow and stem cell processing: a manual of current techniques. Deeg J, editor. Philadelphia: FA Davis Company; 1989. p. 292-305.
112. Vidaur F, Amondarain JA, Echenique M. Función paratiroidea en el autotrasplante paratiroideo subcutáneo preesternal en el hiperparatiroidismo secundario. *Nefrología.* 2004; 24 (3): 276-278.
113. Jansson S, Tissel L. Autotransplantation of diseased parathyroid glands into subcutaneous abdominal adipose tissue. *Surgery.* 1987; 101: 549-56.

114. Malmaeus J, Akeström G, Johansson H, Liunghall S, Nilson P, Selking O. Parathyroid surgery in chronic renal insufficiency. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation to the forearm. *Acta Chir Scand.* 1982; 148 (3): 229-38.
115. Brunt LM, Wells SA Jr. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism. *Ann Chir Gynaecol.* 1983; 72: 139-45.
116. Welsh CL, Taylor G, Cattell WR, Baker LR. Parathyroid surgery in chronic renal failure: subtotal parathyroidectomy or autotransplantation? *Br J Surg.* 1984; 71: 591-2.
117. Takagi H, Tominaga Y, Uchida K, Yamada M, Kawai M, Kano T, et al. Subtotal versus total parathyroidectomy with forearm autograft for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Ann Surg.* 1984; 200: 18-23.
118. Gagne ER, Ureña P, Leite-Silva S, Singraff G, Chevalier A, Sarfati A et al. Short and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1992; 3: 1008-17.
119. Zaraca S, Mazzaferro M, Catarci A, Saputelli A, Alò P, Carboni M. Prospective evaluation of total parathyroidectomy and autotransplantation for the treatment of secondary Hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 1999; 134: 68-72.

120. de Francisco A. Medical therapy of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: old and new drugs. *Expert Opin Pharmacother.* 2006; 7(16): 2215-24.
121. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int.* 2005; 67 Supl 2: 760-71.
122. Drueke T, Martin D, Rodriguez M. Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 1829-39.
123. Torres PU. Quelles sont les indications actuelles à retenir pour la parathyroïdectomie? *Nephrol Ther.* 2005; 1 Suppl 4: 342-50.