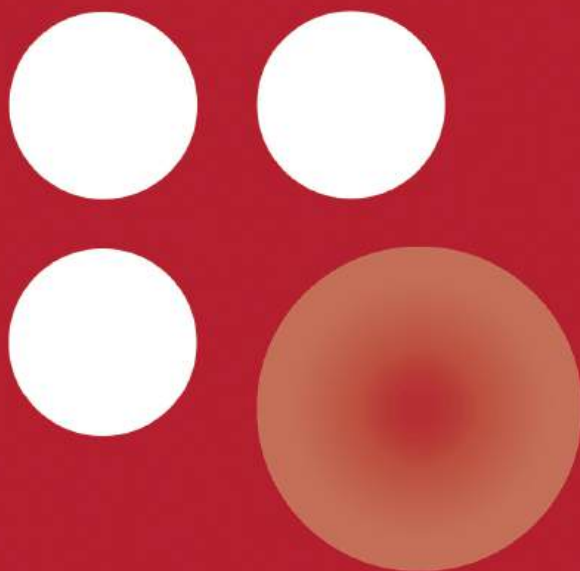


JOSÉ LUIS NOVELLI
XAVIER SERRES CRÉIXAMS
STELLA MARIS BATALLÉS
OSCAR MARCELO BRUNÁS
EDITORES

PARATIROIDES

LOCALIZACIÓN POR IMÁGENES Y TRATAMIENTO MINI INVASIVO



**PARATIROIDES:
LOCALIZACIÓN POR IMÁGENES Y
TRATAMIENTO MINI INVASIVO**

**PARATIROIDES:
LOCALIZACIÓN POR IMÁGENES Y
TRATAMIENTO MINI INVASIVO**

**José Luis Novelli
Xavier Serres Créixams
Stella Maris Batallés
Oscar Marcelo Brunás
(editores)**

Paratiroides: localización por imágenes y tratamiento mini invasivo / José Luis Novelli... [et al.]; editado por José Luis Novelli... [et al.] - 1ª ed. - Rosario: UNR Editora, 2024.

Libro digital, PDF Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-987-702-652-8

Libro impreso ISBN 978-987-702-651-1

1. Medicina. 2. Cirugía. 3. Endocrinología. I. Novelli, José Luis II. Novelli, José Luis, ed.

CDD 573.47

Diseño de tapa: Ángel Acevedo

Diagramación: Nora Zorzoli

Correctora de estilo: Gloria Torrano

Traducciones: Stella Maris Batallés

Los conceptos que se expresan en esta publicación son de exclusiva responsabilidad de los autores y no involucran necesariamente el pensamiento de sus editores.



Universidad
Nacional
de Rosario



UNR
EDITORA

CiN REUN

Red de Editoriales
de las Universidades Nacionales
de la Argentina



Libro
Universitario
Argentino

UNR editora

Editorial de la Universidad Nacional de Rosario

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723

Ninguna parte de esta obra puede ser reproducida sin el permiso expreso del editor.

Impreso en Argentina.

Urquiza 2050 - S2000AOB / Rosario, República Argentina

www.unreditora.unr.edu.ar / editora@sede.unr.edu.ar



José Luis NOVELLI

Médico. Cirujano de Cabeza y Cuello.
Director de la Unidad de Tiroides del Grupo Oroño, Rosario, Argentina.
Presidente de la Asociación Argentina de Cirugía de Cabeza y Cuello (2014-2015).
Miembro Emérito de la Asociación Argentina de Cirugía.
Vicepresidente de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Cirugía de Cabeza y Cuello (2014-2015).
Director en el Comité Ejecutivo de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (2016-2019) (2021-2022).



Xavier SERRES CRÉIXAMS

Doctor en Medicina y Cirugía.
Médico radiólogo especialista en ecografía intervencionista.
Profesor Asociado en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona.
Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Cataluña, España.
Centro médico Teknon, Barcelona, Cataluña, España.



Stella Maris BATALLÉS

Médica. Especialista en Diagnóstico por Imágenes.
Especialista en Medicina Nuclear.
Profesora Titular de la Cátedra de Diagnóstico por Imágenes, Universidad Abierta Interamericana (UAI), Rosario, Argentina.
Directora de la Escuela de posgrado de Diagnóstico por Imágenes de la Fundación "Dr. J. R. Villavicencio", Rosario, Argentina.
Miembro del Comité Ejecutivo de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (LATS) (2019-2020).
Magister en Efectividad Clínica y Sanitaria, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.
Máster en Negocios, Universidad Torcuato Di Tella, Buenos Aires, Argentina



Oscar Marcelo BRUNÁS

Médico Patólogo. Director del Laboratorio de Patología Brunás, Rosario, Argentina, con actividad médica profesional en las provincias de Santa Fe y Buenos Aires.
Miembro de la Unidad de Tiroides Grupo Oroño, Instituto Cardiovascular de Rosario (ICR), Rosario, Argentina.
Consultor en Patología de Glándulas Tiroides y Paratiroides.
Asociado Senior de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides.
Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Patología.
Miembro de la Asociación de Patología y Citopatología de Rosario, Argentina.

Dedicatorias

Quiero dedicar este libro a mi amor Stella, que difícil sería vivir sin ella.
A mis hijas, Cecilia y Liza y sus esposos Martín y Nicolás. A mi nieta y nieto mayores
Delfina y Tomás y a las pequeñas Maite y Ana.

A mi hijo Franco, ahora en San Pablo, Brasil.

No puedo dejar de nombrar a mis viejos Nelly y Omar que desde algún lugar
me estarán mirando.

Quiero dedicarlo también a mi sobrino Marcos, se acaba de casar con Paula en
Berna, Suiza. Es el hijo de mi hermano Miguel Ángel que, con su esposa Magda
emigraron con sus tres hijos Marcos, Anabela y Melisa allá, tan lejos. Los quiero.
A mis amigos de la vida, a Cleto hace más de sesenta años que somos amigos, de la
escuela primaria, a Rodolfo y a Jorge, el Vasco, desde el colegio secundario. A Pipo.

A mis mentores académicos Nilton Tabajara Herter, Luis Soto Díaz,
Luiz Paulo Kowalski y Emir Álvarez Gardiol.

También quiero nombrar a los cabezólogos, de aquí y de Santa Fe, hombres jóvenes
con capacidad, van transitando el camino del éxito.

Y a mis queridos pacientes que en estos cincuenta años de médico fueron el objetivo
principal de mi profesión: trabajar para que recuperen su salud.

José Luis Novelli

Quiero dedicar este libro a mi buen amigo y coeditor, el Dr José Luis Novelli, por su
entusiasmo y su vitalidad. Un ejemplo para todos los que lo conocemos y tenemos el
privilegio de su amistad. Me siento feliz por su visita a Barcelona junto con la
Dra Stella Maris Batallés y Dr Oscar Brunás. Con ellos fuimos a la Sagrada Familia
y también a Montserrat. Allí la emoción y los buenos sentimientos compartidos nos
unieron para siempre. Mi hijo Jordi, el más pequeño, nunca lo olvidará, gracias a
las corbatas que el Dr José Luis Novelli le regaló, un emblema, un símbolo de la
fortaleza, alegría y coraje que José Luis irradia allí donde vaya.

Mi más sincera felicitación por su merecido reconocimiento, considerado como
Médico Distinguido de la Ciudad de Rosario.

Xavier Serres Créixams

Qué decir de la persona a quien quiero dedicar esta obra. Es quien da sentido a mi
vida, quien me convierte en el ser más feliz y afortunado del mundo por tenerlo a
mi lado, por quien creo que vale la pena dar todas las luchas diarias y por quien me
siento segura de poder vencerlas. Es quien me conoce hasta mi célula más pequeña
y hasta mi pensamiento más oculto. La vida me tocó con una varita mágica un
29 de mayo de 1995. Para vos José Luis Novelli...

Stella Maris Batallés

A mi esposa Mónica. Mi amor incondicional, mi sostén existencial, mi compañera de
vida. A mis hijas y colegas patólogas Melisa y Anabela, a quienes amo y admiro.

Oscar Marcelo Brunás

Agradecimientos

Tengo a mucha gente para agradecer, nombrar a todos es difícil. Pero quiero destacar a mis compañeros de proyecto, Xavier, Stella y Oscar.

A los autores de Capítulos y de Casos que se esforzaron para atenerse a los plazos que le dimos a pesar de sus intensa actividad académica y asistencial.

No podría avanzar en este libro sin Nora, diagramadora y correctora, y de Gloria la correctora de estilo. Sin ellas este libro no se hace, gracias por vuestra ayuda.

No puedo olvidarme de Ángel, artista creador de la tapa.

A Stella, traductora de algunos capítulos en portugués y en italiano al español.

Un agradecimiento mayúsculo a Nicolás Manzi, Director de la UNR Editora y a Patricia y toda la gerencia administrativa y también al taller de impresión

(con Alfredo comandando).

La UNR Editora (Editorial de la Universidad Nacional de Rosario) nos da el marco institucional, nos sentimos honrados.

Quiero agradecer al Grupo Oroño, entidad de medicina privada donde se desarrolla la Unidad de Tiroides del Grupo Oroño, a todo el nivel gerencial, colegas y personal no médico, por todo el apoyo que recibimos.

Solo una palabra de agradecimiento al Dr Roberto Lisandro Villavicencio, (Presidente de este Grupo) que siempre fue un continuo hacedor y estímulo a la superación Académica. Hoy ya no está, pero dejó un camino para seguir recorriendo, el camino de la excelencia.

José Luis Novelli

Quiero agradecer a mi esposa, Anna, y a mis cuatro hijos la paciencia que tienen conmigo y todo el tiempo que les he tomado prestado. También quiero agradecer al Dr José Miguel Escudero y a la Dra Carmela Iglesias su colaboración en el capítulo sobre la ecografía de las glándulas paratiroides. También quiero agradecer el gran trabajo que la Dra Ana María Ciscar y la Dra María de Bonilla han hecho en el capítulo sobre cirugía radioguiada. También quiero agradecer la gran contribución del Dr Fernando Antonio Vásquez, la Dra Enzamaría Fidillio y la Dra Laia Martínez en el capítulo dedicado a un caso único y especial, el de un carcinoma de paratiroides en el que la radiofrecuencia nos permitió ofrecer ocho meses más con buena calidad de vida a nuestra querida paciente de 93 años.

Xavier Serres Créixams

Quiero agradecer a mi madre Paula y a mis abuelos Paula y Cataldo por el esfuerzo y el apoyo permanente, especialmente en aquellos años de estudiante cuando el sueño era lograr el título de médica... De ellos aprendí el significado de las palabras sacrificio y amor incondicional.

A mi Maestro y mentor en la especialidad Diagnóstico por Imágenes, Dr Roberto L. Villavicencio, por todas las oportunidades brindadas y por ser permanente fuente de inspiración y de ejemplo de trabajo y búsqueda del conocimiento. Hoy no está presente físicamente, pero sus enseñanzas permanecen y permanecerán para siempre en mí.

A la Bioestadística Marta Alarcón por sus conocimientos técnicos y por su amistad.

Y finalmente, a mis pacientes, quienes confían en que daré lo mejor de mí para ayudarlos en sus dolencias.

Stella Maris Batallés

A los coeditores de esta obra, José Luis, Stella y Xavier, destacados y queridos amigos, profesionales y colegas, con quienes siento un gran orgullo de compartir este trabajo y la actividad profesional diaria.

A los autores de todos los capítulos del libro, por aportar sus valiosos conocimientos.

Oscar Marcelo Brunás

PRÓLOGO



Profesor Doctor Jung Hwan Baek

Especialista en diagnóstico y tratamiento no quirúrgico de los tumores de tiroides, paratiroides y cuello.

Departamento de Radiología e Instituto de Investigación de Radiología, Facultad de Medicina de la Universidad de Ulsan, Centro Médico Asan, Seúl, Corea del Sur.

Como especialista en ablación por radiofrecuencia de tumores de tiroides y paratiroides, es con gran satisfacción, placer y admiración que les presento este excelente libro *Paratiroides: localización por imágenes y tratamiento mini invasivo*, escrito por una distinguida asamblea de médicos profesionales de América Latina y Europa. En una era marcada por la búsqueda incesante de avances de servicios médicos, este volumen integral se erige como un faro de conocimiento, que resume la experiencia colectiva y dedicación de sus estimados autores.

Las glándulas paratiroides, con su intrincada fisiología y su papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis del calcio, han planteado durante mucho tiempo desafíos diagnósticos y terapéuticos. Los adenomas / hiperplasia paratiroidea representan una causa importante de hiperparatiroidismo, una afección caracterizada por una secreción excesiva de hormona paratiroidea (PTH). Además, el tratamiento de las lesiones paratiroideas requiere un delicado equilibrio entre la intervención quirúrgica y los enfoques conservadores. Si bien la extirpación quirúrgica sigue siendo el tratamiento definitivo, determinar el momento y el enfoque óptimos puede ser complejo, especialmente en los casos en que los pacientes se encuentran en estado inoperable. En esta situación, el tratamiento mini invasivo tiene un papel fundamental para controlar la paratiroides. Abordar estas complejidades exige una comprensión matizada y un enfoque multidisciplinario, que este libro ofrece admirablemente.

A través de una investigación meticulosa, perspicacia clínica y perspectivas innovadoras, los colaboradores navegan por el intrincado panorama de los trastornos de las glándulas paratiroideas. Su dilucidación de técnicas de imagen de última generación y la aplicación de la ablación por radiofrecuencia como modalidad terapéutica representan un cambio de paradigma en el tratamiento de las patologías paratiroideas.

Este compendio sirve como un recurso invaluable, no sólo para los profesionales experimentados que buscan perfeccionar su experiencia, sino también para los aspirantes a profesionales, deseosos de profundizar en las complejidades de los trastornos paratiroideos. La combinación de fundamentos teóricos, ideas prácticas y estudios de casos que se ofrecen en estas páginas promete enriquecer la comprensión de la comunidad médica y brindar a los profesionales herramientas para mejorar la atención al paciente.

El esfuerzo colaborativo mostrado en este libro encarna el espíritu de camaradería académica y el compromiso inquebrantable para mejorar el conocimiento médico y los resultados de los pacientes. Felicito a los autores por su dedicación, rigor académico y la firme reponsabilidad con el avance de la ciencia médica.

Creo sinceramente que *Paratiroides: localización por imágenes y tratamiento mini invasivo* servirá como una guía indispensable y una referencia duradera para los profesionales médicos, fomentando el progreso continuo en el campo de la Endocrinología y anunciando nuevas fronteras en el tratamiento de los trastornos paratiroides.

Finalmente, concluyo agradeciendo a todos los editores y autores.

Prof. Dr. Jung Hwan Baek

Traducción: Stella M. Batallés

COLABORADORES

Alin ABREU LOMBA

Médico Endocrinólogo.
Miembro de Número ACE.
Clínica IMBANACO, Cali, Colombia.
Profesor de Postgrado Universidad Libre de Cali, Colombia.

Stella Maris BATALLÉS

Médica. Especialista en Diagnóstico por Imágenes. Especialista en Medicina Nuclear.
Profesora Titular de la Cátedra de Diagnóstico por Imágenes, Universidad Abierta Interamericana (UAI), Rosario, Argentina.
Directora de la Escuela de Postgrado de Diagnóstico por Imágenes de la Fundación "Dr. J. R. Villavicencio", Rosario, Argentina.
Miembro de la Unidad de Tiroides del Grupo Oroño, Rosario, Argentina.
Miembro del Comité Ejecutivo de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (LATS) (2019-2020).
Magister en Efectividad Clínica y Sanitaria, Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.
Máster en Negocios, Universidad Torcuato Di Tella, Buenos Aires, Argentina.

Iván Luciano BEDINI

Médico. Especialista en Cirugía de Cabeza y Cuello y Otorrinolaringólogo.
Jefe de Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Provincial de Rosario.
Jefe de Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Privado Rosario, Grupo Gamma. Rosario, Argentina.

Carlos BETANCOURT

Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello. Hospital Alma Mater de Antioquia, Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

Renan BEZERRA LIRA

Departamento de Cirugía de Cabeza y Cuello, AC Camargo Cancer Center, San Pablo, Brasil.
Coordinador de Postgrado en Cirugía Robótica de Cabeza y Cuello, Hospital Israelita Albert Einstein, San Pablo, Brasil.

María de BONILLA CANDAU

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Cataluña, España.

Marília D'Elboux Guimarães BRESCIA

Especialista del Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de San Pablo (USP).
Miembro de la Unidad de Paratiroides del Laboratorio de Investigaciones Médicas del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la USP - LIM 28 /.
Titular del Colegio Brasileño de Cirujanos.

Anabela Victoria BRUNÁS

Médica Patóloga. Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina.
Laboratorio de Patología Brunás. Rosario, Santa Fe. Argentina.
Médica en Servicio de Anatomía Patológica en Parc Sanitari Sant Joan de Déu.
Hospital de Sant Boi. Sant Boi de Llobregat, Barcelona. España.

Melisa Eleonora BRUNÁS

Médica Patóloga. Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Argentina.
Laboratorio de Patología Brunás. Rosario. Santa Fe. Argentina.
Médica en Servicio de Anatomía Patológica. SYNLAB Diagnósticos Globales.
Barcelona. España.
Médica en Servicio de Anatomía Patológica. Fundación Sanitaria Mollet.
Hospital de Mollet. Mollet del Valles. Barcelona. España.

Oscar Marcelo BRUNÁS

Médico Patólogo.
Director del Laboratorio de Patología Brunás, Rosario, Argentina, con actividad médica profesional en las provincias de Santa Fe y Buenos Aires.
Miembro de la Unidad de Tiroides del Grupo Oroño, Instituto Cardiovascular de Rosario (ICR), Rosario, Argentina.
Consultor en Patología de Glándulas Tiroides y Paratiroides.
Asociado Senior de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides.
Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Patología.
Miembro de la Asociación de Patología y Citopatología de Rosario, Argentina.

Ana María CISCAR BELLÉS

Servicio de Cirugía Endocrina, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Cataluña, España.

Olivia CITTERIO

Departamento de Cirugía, Universidad de Milán, Italia.

Carlo CRISTOFARO

Departamento de Cirugía, Universidad de Milán, Italia.

Juan Bautista DEL VALLE

Médico. Especialista en Diagnóstico por Imágenes (Sociedad Argentina de Radiología y Universidad de Buenos Aires).
Docente del Curso de Especialista en Diagnóstico por Imágenes (SAR).
Radiólogo Intervencionista Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Gianlorenzo DIONIGI

Instituto Auxológico Italiano, IRCCS, Milán, Italia.
Departamento de Fisiopatología y Trasplantes, Universidad de Milán, Italia.

Fernando DIP

Médico. Especialista en Cirugía general. Especialista en Cirugía oncológica.
Cirugía oncológica Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina.
Jefe de Investigación Quirúrgica, Universidad de Buenos Aires, afiliada a la Surgeon Cleveland Clinic, Florida, EUA.

Gustavo DIP

Bioquímico especialista en Endocrinología y Bioquímica Clínica.
Director Técnico de Laboratorios Turner. Rosario, Argentina.
Director de la Dirección de Bioquímica de la Municipalidad de Rosario, Argentina.

Juan Pablo DUEÑAS MUÑOZ

Médico. Cirujano Endocrino.
Miembro de la Junta Europea de Cirujanos, División de Cirugía Endocrina,
Secretario de la Asociación TNT.
Miembro del Comité de Asuntos Quirúrgicos de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (LATS).
Profesor Adscrito de cirugía, Universidad CES. Medellín, Colombia.
Clínica El Rosario sede Tesoro, Medellín, Colombia.

Carlos Simón DUQUE FISHER

Cirujano de Cabeza y Cuello.
Miembro de Cirugía de Cabeza y Cuello, Universidad de Miami, EUA.
Escuela de Medicina Miller, Departamento de Otorrinolaringología Cabeza y Cuello.
Cirujano de Cabeza y Cuello Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.
Maestría en Tecnologías de la Información y comunicación en salud. Universidad CES. Medellín, Colombia.
Presidente de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Cirugía de Cabeza y Cuello (2022-2023).

John Jairo DUQUE OSSMAN

Médico Endocrinólogo.
Miembro de Número ACE.
Coordinador Comité Obesidad ACE.
Vocal FELAEN.
Clínica Central del Quindío, Armenia, Quindío, Colombia.

José Miguel ESCUDERO FERNÁNDEZ

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Barcelona, Cataluña, España.
Médico especialista en Bioquímica clínica y en Radiodiagnóstico.
Servicio de Radiología pediátrica del Hospital Universitario Vall d'Hebrón centrado en neuroradiología y patología de cabeza y cuello. Clínica Corachán, Barcelona, Cataluña, España.

Felipe FERRAZ MAGNABOSCO

Médico asociado en la División de Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina, Universidad de San Pablo, Brasil.
Especialista por la Sociedad Brasileña de Cirugía de Cabeza y Cuello.
Médico asistente del Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Municipal de Clínicas de San Bernardo del Campo, San Pablo, Brasil.

Enzamaría FIDILIO MELI

Investigadora, médica especialista en Endocrinología y Nutrición.
Doctora en Ciencias Médicas por la Universidad Autónoma de Barcelona.
Referente del área de Metabolismo Fosfocálcico en el Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona, Cataluña, España.

Marcelo Fernando FIGARI

Ex Jefe, Sección de Cirugía de Cabeza y Cuello, Servicio de Cirugía General Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
Rector, Universidad Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
Ex Presidente de la Asociación Argentina de Cirugía de Cabeza y Cuello.
Ex Presidente de la Academia Argentina de Cirugía.
Ex Presidente, Congreso Mundial de la Federación Internacional de Sociedades oncológicas de Cabeza y Cuello (IFHNOS, 2018).

Francesco FRATTINI

Instituto Auxológico Italiano, IRCCS, Milán, Italia.

Amparo GARCÍA BURILLO

Coordinadora del Servicio de Medicina Nuclear.
Responsable de la Unidad de Terapia Metabólica. Servicio de Medicina Nuclear. Instituto de Diagnóstico por Imágenes. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Cataluña, España.

Fermín GARRIDO PAREJA

Médico Radiólogo. Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

Damián Gabriel GRAZIOSI

Médico. Especialista en Cirugía de Cabeza y Cuello.
Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Sanatorio Británico de Rosario, Argentina.
Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Eva Perón de Granadero Baigorria, Argentina.

Carmela IGLESIAS FELIP

Patóloga. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER) ISCIII, EndoERN, Barcelona, Cataluña, España.

Luiz Paulo KOWALSKI

Profesor Titular de Cirugía de Cabeza y Cuello, Facultad de Medicina, Universidad de San Pablo, Brasil.
Jefe del Centro de Referencia de Tumores de Cabeza y Cuello del AC Camargo Cancer Center. San Pablo, Brasil.
Director del Comité de Cirugía de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides.
Ex Presidente de la Sociedad Brasileña de Cirugía de Cabeza y Cuello.
Presidente de la Academia Internacional de Cáncer bucal.

Sergio LEJONA

Doctor en Ciencias Biológicas. Bioquímico.
Jefe de Área de Investigación de Laboratorios Turner.
Jefe de Servicio área Biología Molecular del laboratorio del CEMAR, Rosario.

Alejandra LOMBARDO

Bioquímica especialista en Endocrinología y Bioquímica Clínica.
Jefa área analítica de Laboratorios Turner, Rosario, Argentina.

Mariano MAGGIONI

Cirujano de Cabeza y Cuello.

Cirujano Miniinvasivo TOETVA.

Miembro del Departamento de Cirugía de Cabeza y Cuello y Maxilofacial del Sanatorio Británico de Rosario. Argentina.

Miembro del equipo quirúrgico de la Unidad de Tiroides GO, ICR, Rosario, Argentina.

Observador en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Servicio de Cabeza y Cuello. Nueva York, EUA. 2016.

Observador en la Universidad Católica de Chile. Servicio de Oncología, Santiago de Chile. 2013.

Laia MARTÍNEZ GUASCH

Licenciada en Medicina y Cirugía en Universidad Autónoma de Barcelona, Cataluña. España.

Especialidad Endocrinología y Nutrición en el Hospital. Germans Trias i Pujol.

Especialista en el Hospital Joan XXIII de Tarragona. Coordinadora del Comité Multidisciplinar de Cirugía Endocrina. Profesora asociada a la Universidad Rovira i Virgili.

Miembro de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición y del Grupo de trabajo de Tiroides (TiroSEEN).

Beatriz MENDOZA

Endocrinóloga. Doctora en Medicina.

Profesora en la Cátedra de Clínica de Endocrinología y Metabolismo.

Facultad de Medicina de la Universidad de la República (UdelaR). Montevideo, Uruguay.

Coordinadora general de la Unidad de Cirugía Endócrina (UCE). Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Fábio Luiz de MENEZES MONTENEGRO

División de Cirugía de Cabeza y Cuello, Departamento de Cirugía, Unidad de Paratiroides (LIM 28).

Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina de la Universidad de San Pablo, San Pablo, Brasil.

Paolo MICCOLI

Profesor de Anatomía Quirúrgica y Cirugía General de la Universidad de Pisa, Italia. 1987-2017.

Director del Departamento Universitario de Cirugía. 2002-2010.

Ex Jefe del Centro de Endocrinología y Cirugía Endocrina de la Universidad de Pisa y

Ex Director del Departamento de Patología Quirúrgica.

Decano Honorario del AITC (Instituto Asiático de Cáncer de Tiroides) en el Hospital Show Chuan de Taiwán.

Presidente Fundador de ESES (Sociedad europea de cirujanos endocrinos).

Actualmente Profesor Emérito de Cirugía General de la Universidad de Pisa.

Departamento de Patología Quirúrgica, Médica, Molecular y Crítica, Universidad de Pisa, Pisa, Italia.

Inventor de la tiroidectomía mediante abordaje endoscópico. Tiroidectomía mini invasiva videoasistida (MIVAT).

Gabriela MINTEGUI

Profesora Adjunta de Endocrinología y Metabolismo. Facultad de Medicina de la Universidad de la República (UdelaR). Montevideo, Uruguay.
Coordinadora de la Unidad de Cirugía Endócrina (UCE) Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Pablo MORENO LLORENTE

Cirujano Endocrino. Doctor en Medicina por la Universidad de Barcelona, Barcelona. Cataluña, España.
Profesor Asociado de Cirugía en la Universidad de Barcelona (UB).
Jefe de la Unidad de Cirugía Endocrina del Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, desde 2007 a la fecha.
Miembro de la AEC, AAES, IAES, ESES.

Franco NOVELLI

Médico. Cirujano de Cabeza y Cuello.
Especialista en Cirugía General.
Residencia en Cirugía de Cabeza y Cuello en el AC Camargo Cancer Center, San Pablo, Brasil (2018-2020).
Fellowship en Cirugía Avanzada (mini invasiva y robótica) en Cabeza y Cuello en el AC Camargo Cancer Center, San Pablo, Brasil (2020-2021).
Fellowship en Cirugía Avanzada en Cabeza y Cuello y Curso de Postgrado en Oncología, AC Camargo Cancer Center, San Pablo, Brasil (2021-2022).

José Luis NOVELLI

Médico. Cirujano de Cabeza y Cuello.
Director de la Unidad de Tiroides Grupo Oroño, Rosario, Argentina.
Representante de la Asociación Argentina de Cirugía de Cabeza y Cuello ante la Federación Latinoamericana de Sociedades de Cirugía de Cabeza y Cuello (2019-2023).
Presidente de la Asociación Argentina de Cirugía de Cabeza y Cuello (2014-2015).
Miembro Emérito de la Asociación Argentina de Cirugía.
Vicepresidente de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Cirugía de Cabeza y Cuello (2014-2015).
Director en el Comité Ejecutivo de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (2016-2019) (2021-2022).

Natalia Anabel PASCUAL PALMIERI

Médica. Especialista en Cirugía de Cabeza y Cuello.
Especialista en Cirugía General y Especialista en Medicina de Emergencia y Desastres.
Cirujana del Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Privado de Rosario, Argentina.
Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Provincial de Rosario, Argentina.

Carmen PÉREZ VALENCIA

Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España.

Fernando Miguel POENITZ

Cirujano de Cabeza y Cuello.

Jefe del Departamento de Cirugía de Cabeza y Cuello y Maxilofacial del Sanatorio Británico de Rosario.

Presidente de la Asociación Argentina de Cirugía de Cabeza y Cuello (2022-2023).

Docente de la Cátedra de Cirugía del Instituto Universitario Italiano de Rosario (IUNIR) (2008-2021).

Daniel POZZI

Médico Anatomopatólogo.

Director Médico del Laboratorio de Patología Clínico Quirúrgica Dr. Jorge Monti.

Especialista en el Hospital Privado Rosario (HPR), Rosario.

Subespecialización en Patología de Cabeza y Cuello, Dermatopatología y

Ginecopatología.

Luis Agustín RAMÍREZ STIEBEN

Doctor en Ciencias Biomédicas. Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

Especialista en Clínica Médica y Endocrinología.

Coordinador de la Unidad de Tiroides y Paratiroides del Grupo Gamma, Rosario, Argentina.

Leonardo Guimarães RANGEL

Cirujano Jefe de Cabeza y Cuello de la Universidad Estatal de Río de Janeiro, Brasil.

Cirujano de Cabeza y Cuello. Coordinador de Cirugía de Cabeza y Cuello. HUPE-UERJ.

Miembro de la Academia Americana de Tiroides (Comité del Congreso Anual).

Miembro de la Academia Americana de Cirugía de Cabeza y Cuello (Comité de nuevas tecnologías).

Miembro de LATS y SBCCP.

Profesor invitado: Universidad Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, EUA.

Profesor visitante: Universidad Estatal de Pensilvania, EUA.

Jordi Lluís REVERTER CALATAYUD

Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España.

Profesor Asociado. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España.

Leonardo ROSSI

Cirujano General especializado en Cirugía Endocrina, abarcando la mínimamente invasiva y cirugía robótica.

Doctorando en Fisiopatología Clínica en la Universidad de Pisa. 2020-2023. Pisa, Italia.

Alvaro SANABRIA

Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello. Hospital Alma Mater de Antioquia.

Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

Centro de Excelencia en Enfermedades de Cabeza y Cuello, CEXCA.

Medellín, Colombia.

Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Fernanda SÁNCHEZ

Médica especialista en Laboratorio Clínico.
Profesora Adjunta del Departamento de Laboratorio clínico del Hospital de Clínicas,
Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
Médica Jefa del sector Bioquímica del Laboratorio del Casmu-IAMPp,
Montevideo, Uruguay.

Jesica Lorena SAVLUK

Médica. Especialista en Diagnóstico por Imágenes (Sociedad Argentina de Radiología
y Universidad de Buenos Aires), Argentina.
Docente del Curso de especialista en Diagnóstico por Imágenes (SAR).
Médica de Planta del Servicio de Diagnóstico por Imágenes y Radiología
Intervencionista Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.
Miembro de la Sociedad Argentina de Radiología (SAR).
Miembro de la Sociedad Europea de Radiología (ESR).
Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides (LATS).
Miembro de la Asociación de Tratamiento de Nódulos Tiroideos (TNT Association).

Ana SCOTTI

Médica. Especialista en Cirugía General. Hospital General de Agudos
Carlos G. Durand. Buenos Aires, Argentina.

Xavier SERRES CRÉIXAMS

Doctor en Medicina y Cirugía.
Médico radiólogo. Especialista en Ecografía Intervencionista.
Profesor Asociado en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de
Barcelona.
Hospital Universitario Vall d'Hebron Hospital Campus, Barcelona, Cataluña, España.
Centro Médico Teknon, Quirón Salud, Barcelona, Cataluña, España.

Juan Manuel SIALLE

Médico Psiquiatra.
Profesor Adjunto Cátedra de Psiquiatría e Historia de la Medicina, Facultad de
Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

Diego SINAGRA

Médico. Jefe de División Cirugía Oncológica y de Cabeza y Cuello.
Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Jose Higino STECK

Cirujano de Cabeza y Cuello.
Unicamp (Universidad de Campinas).
Profesor de la División de Otorrinolaringología del Sector de Cabeza y Cuello de la
Unicamp, Campinas, Brasil.

Marco Aurélio VALMONDES KULCSAR

Cirujano de Cabeza y Cuello.
Presidente de la Sociedad Brasileña de Cirugía de Cabeza y Cuello (2021-2023).
Docente libre de Cirugía de Cabeza y Cuello de la FMUSP, San Pablo, Brasil.
Tutor en cirugía robótica de la SBCCP.

Fernando Antonio VÁSQUEZ PUELLES

Licenciado en Medicina por el Ministerio de Educación de España.

Máster en Medicina Clínica y Profesionalismo Médico. Universidad Católica San Antonio, Murcia, España.

Médico Residente en la Especialidad de Radiodiagnóstico en el Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Cataluña, España (2020-2024).

Diego Alberto VILLASBOAS ROSCIOLES

Médico Especialista en Medicina Nuclear.

Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Cataluña, España.

Ana VOOGD

Médica. Especialista en Cirugía Oncológica. Especialista en Cirugía de Cabeza y Cuello.

Jefa del Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello. Hospital Universitario Austral. Pilar, Provincia de Buenos Aires. Argentina.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| Dedicatorias | 9 |
| Agradecimientos | 11 |
| Prólogo | 13 |
| Colaboradores | 15 |
| | |
| Capítulo 1. | 29 |
| Epidemiología del hiperparatiroidismo primario Carlos Betancourt, Alvaro Sanabria (Colombia) | |
| | |
| Capítulo 2. | 33 |
| Aspectos anatomopatológicos en el diagnóstico de la patología de glándulas paratiroides Oscar Marcelo Brunás, Anabela Victoria Brunás, Melisa Eleonora Brunás (Argentina-España) | |
| | |
| Capítulo 3. | 41 |
| Laboratorio en el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario Beatriz Mendoza, Fernanda Sánchez, Gabriela Mintegui (Uruguay) | |
| | |
| Capítulo 4. | 49 |
| Hiperparatiroidismo normocalcémico John Jairo Duque Ossman, Alin Abreu Lomba (Colombia) | |
| | |
| Capítulo 5. | 63 |
| Embriología normal y ectópica Fábio Luiz de Menezes Montenegro, Marília D'Elboux Guimarães Brescia, Luiz Paulo Kowalski (Brasil) | |
| | |
| Capítulo 6. | 69 |
| Diagnóstico ecográfico Xavier Serres Créixams, José Miguel Escudero Fernández, Carmela Iglesias Felip (España) | |
| | |
| Capítulo 7. | 85 |
| Centellograma [^{99m}Tc], Tc-metoxi-isobutil-isonitrilo ([^{99m}Tc] Tc- MIBI), [^{99m}Tc]Tc-MIBI SPECT/TC Diego Alberto Villasboas Rosciolesi, Amparo García Burillo (España) | |
| | |
| Capítulo 8. | 97 |
| Tomografía Computada <i>Multislice</i> y Resonancia Magnética para la localización de adenomas de paratiroides Stella Maris Batallés (Argentina) | |

| | |
|--|-----|
| Capítulo 9. | 109 |
| 18F-Colina PET CT en adenomas paratiroides no hallados o recurrencias | |
| Stella Maris Batallés (Argentina) | |
| Capítulo 10. | 119 |
| Identificación intraoperatoria de las glándulas paratiroides: autofluorescencia con infrarrojo cercano (Fluobeam®) y con verde de indocianina | |
| Marco Aurélio Vamondes Kulcsar, Luiz Paulo Kowalski (Brasil) | |
| Capítulo 11. | 129 |
| Cirugía radioguiada mínimamente invasiva de paratiroides | |
| Ana María Ciscar Bellés y María de Bonilla Candau. Xavier Serres Créixams (España) | |
| Capítulo 12. | 145 |
| Ablación por radiofrecuencia en la enfermedad paratiroidea | |
| Fermín Garrido Pareja, Carmen Pérez Valencia (España) | |
| Capítulo 13. | 157 |
| Tratamiento mediante inyección percutánea de etanol en adenomas de paratiroides | |
| Jordi Lluís Reverter Calatayud (España) | |
| Capítulo 14. | 165 |
| Paratiroidectomía transoral vestibular endoscópica y robótica | |
| Renan Bezerra Lira, Franco Novelli (Brasil) | |
| Capítulo 15. | 177 |
| Paratiroidectomía mini invasiva clásica | |
| José Luis Novelli (Argentina) | |
| Capítulo 16. | 187 |
| Paratiroidectomía mini invasiva video asistida (MIVAP) | |
| Paolo Miccoli, Leonardo Rossi (Italia) | |
| Capítulo 17. | 195 |
| Parathormona intraoperatoria | |
| Gustavo Dip, Sergio Lejona, Alejandra Lombardo (Argentina) | |
| Capítulo 18. | 205 |
| Cáncer de paratiroides: diagnóstico preoperatorio y tratamiento | |
| Felipe Ferraz Magnabosco, Fábio Luiz de Menezes Montenegro, Luiz Paulo Kowalski (Brasil) | |
| Capítulo 19. | 217 |
| Recomendaciones del uso del neuromonitoreo en el tratamiento quirúrgico de los adenomas de paratiroides | |
| Juan Pablo Dueñas Muñoz, Carlos Simón Duque Fisher (Colombia) | |

| | |
|---|------------|
| Capítulo 20 | 225 |
| Patología múltiple esporádica de las paratiroides | |
| Gianlorenzo Dionigi, Francesco Frattini, Olivia Citterio, Carlo Cristofaro (Italia) | |
| Capítulo 21. | 243 |
| Autotrasplante y criopreservación de paratiroides | |
| Marcelo Fernando Figari (Argentina) | |
| Capítulo 22. | 253 |
| Neoplasia Endocrino Múltiple (familiar) | |
| Marília D'Elboux Guimarães Brescia, Fábio Luiz de Menezes Montenegro, Luiz Paulo Kowalski (Brasil) | |
| Capítulo 23. | 263 |
| Casos ilustrativos | |
| Caso 1. <i>Adenoma de paratiroides tratado por incisión mini invasiva clásica</i> | 263 |
| Ana Voogd (Argentina) | |
| Caso 2. <i>Hiperparatiroidismo multiglandular (adenoma de paratiroides, carcinoma de paratiroides)</i> | 268 |
| Fernando Poenitz, Mariano Maggioni, Damian Graziosi (Argentina) | |
| Caso 3. <i>Ablación de adenoma paratiroideo por radiofrecuencia. Una alternativa terapéutica</i> | 272 |
| Lorena Savluk, Juan Bautista del Valle (Argentina) | |
| Caso 4. <i>Radiofrecuencia de un carcinoma de paratiroides</i> | 277 |
| Fernando Antonio Vásquez Puelles, Enzamaría Fidilio Meli, Laia Martínez Guasch, Xavier Serres Créixams (España) | |
| Caso 5. <i>Paratiroidectomía transoral</i> | 281 |
| Leonardo Guimarães Rangel, Jose Higino Steck (Brasil) | |
| Caso 6. <i>Autofluorescencia intraoperatoria</i> | 285 |
| Fernando Dip, Ana Scotti, Diego Sinagra (Argentina) | |
| Caso 7. <i>Hipercalcemia por adenoma paratiroideo doble en paciente con trasplante hepático</i> | 287 |
| Iván Luciano Bedini, Luis Agustín Ramírez Stieben, Natalia Pascual Palmieri, Daniel Pozzi (Argentina) | |
| Caso 8. <i>Utilización de autofluorescencia en un caso de hiperparatiroidismo persistente por enfermedad multiglandular</i> | 291 |
| Pablo Moreno Llorente (España) | |
| Caso 9. <i>Localizaciones anómalas de los adenomas paratiroideos</i> | 295 |
| Carlos Simón Duque Fisher, Juan Pablo Dueñas Muñoz (Colombia) | |
| Capítulo 24. | 299 |
| Suicidio y paratiroides | |
| Juan Manuel Sialle (Argentina) | |

Capítulo 1

EPIDEMIOLOGÍA DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Carlos Betancourt
Álvaro Sanabria

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es una enfermedad producida por una secreción excesiva de hormona paratiroidea (PTH), secundaria a una alteración intrínseca de una o más glándulas paratiroideas, que determina, directa o indirectamente, alteraciones funcionales y estructurales en otros órganos del cuerpo, usualmente asociadas a elevación de la calcemia.

El HPP emerge como una entidad clínica entre 1920 a 1930¹, siendo conocida inicialmente y por los próximos 40 años sólo por las formas clínicas más severas de la enfermedad, al presentarse asociada a nefrolitiasis severa, pancreatitis, osteítis fibrosa quística, enfermedad ulcero-péptica y casos graves de psicosis. No obstante, algunas publicaciones de la época ya daban a entender que podían existir otras formas menos severas de la enfermedad². No sería hasta la década de 1960, con la introducción clínica de la medición de calcio, que las formas más leves y precoces de la enfermedad comenzarían a ser detectadas y eventualmente tratadas, cambiando así totalmente el conocimiento y la epidemiología de la enfermedad^{3,4}. Sin embargo, la aplicación heterogénea de la prueba en diferentes regiones del mundo y en diferentes momentos, ha hecho que determinar la prevalencia y la incidencia en HPP sea muy difícil y problemático, lo cual a su vez ha originado diferencias considerables en el diagnóstico y tratamiento. Así, mientras en algunas regiones del mundo se discute sobre los criterios de tratamiento en pacientes asintomáticos, en otras se continúa lidiando con las formas más graves de la enfermedad.

El HPP es la tercera enfermedad endocrina más común, luego de la diabetes y los trastornos de la tiroides y la segunda causa más frecuente de hipercalcemia, luego del cáncer⁵. Su prevalencia se estima entre 1 a 4 casos por cada 1.000 adultos, aunque probablemente sea un 40% mayor debido al gran número de pacientes asintomáticos⁶ y su incidencia ajustada por edad es de 65/100.000 en mujeres y de 24.7/100.000 en hombres. Es más común en

pacientes mayores de 60 años, aunque puede presentarse a cualquier edad, incluso en la infancia, con una preponderancia de 3:1 en mujeres. Desde un punto de vista étnico, es más frecuente en afroamericanos, seguido de blancos, asiáticos, hispanos y otras razas^{7, 8}.

Cuando se evalúa en las diferentes regiones del mundo, aparecen discrepancias, especialmente en lo que respecta a la forma de presentación y momento de diagnóstico de la enfermedad. En estudios provenientes de Norteamérica se ha demostrado una prevalencia cada vez mayor de la enfermedad, con 233 casos por cada 100.000 mujeres y 85 por cada 100.000 hombres, alcanzando su punto máximo en mujeres entre 70 a 79 años, siendo la enorme mayoría de éstos en personas asintomáticas⁹. De igual forma, en Europa el mayor número de los casos son detectados en pacientes asintomáticos en exámenes realizados de rutina o por otros motivos. Sin embargo, en Europa se observa una considerable proporción de pacientes sintomáticos con enfermedad ósea o renal en comparación con Norteamérica. Asimismo, la prevalencia de la enfermedad es cada vez mayor en mujeres^{10, 11}.

Estudios en países en desarrollo muestran importantes diferencias. Al no realizarse medición de calcio de forma rutinaria, los pacientes suelen presentarse con enfermedad mucho más severa, usualmente con daño óseo y renal grave. Una revisión sistemática reciente¹² que evaluó más de 2.000 pacientes de 17 estudios de Brasil, China, Suráfrica, India y otros países en desarrollo, encontró que la enfermedad sintomática continúa siendo la forma más común de presentación (79,6%). En éstos, la enfermedad esquelética es la manifestación más frecuente de la enfermedad (52,9%), con una mayor proporción de pacientes jóvenes afectados. En estudios recientes, comienza a verse una tendencia hacia formas más leves y asintomáticas de la enfermedad (50%), probablemente debido a una mayor disponibilidad y uso de las mediciones rutinarias de calcio y a mayor reconocimiento de la condición en los médicos de atención primaria¹³. En Suramérica, solo contamos con estudios provenientes de Brasil, que muestran resultados semejantes a los previamente descritos¹⁴.

A medida que el uso rutinario de la medición de calcio, la identificación y búsqueda de la causa de la osteoporosis, el aumento de la obesidad y la detección incidental por imágenes de adenomas de paratiroides se ha ido extendiendo, la prevalencia de la enfermedad y el número de casos asintomáticos se ha ido incrementando hasta alcanzar un nadir⁸.

En conclusión, desde el punto de vista epidemiológico, el HPP es una enfermedad cada vez más frecuente, con un mayor número de pacientes asintomáticos diagnosticados, siendo más común en mujeres, especialmente después de los 60 años. Es probable que en Latinoamérica estemos teniendo una transición clínica, con un aumento de los casos de pacientes asintomáticos que coinciden con un número importante de pacientes con enfermedad clínica.

Bibliografía

1. Barr DP, Bulger HA, Dixon HH. Hyperparathyroidism. *Journal of the American Medical Association*. 1929; 92(12): 951-952. doi: 10.1001/jama.1929.02700380009002
2. Albright F, Aub JC, Bauer W. Hyperparathyroidism: a common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proved cases from one clinic. *Journal of the American Medical Association*. 1934; 102(16): 1276-1287. doi:10.1001/jama.1934.02750160010003
3. Boonstra CE, Jackson CE. The clinical value of routine serum calcium analysis. *Ann Intern Med*. 1962; 57: 963-969. doi: 10.7326/0003-4819-57-6-963
4. Boonstra CE, Jackson CE. Hyperparathyroidism detected by routine serum calcium analysis. Prevalence in a clinic population. *Ann Intern Med*. 1965; 63: 468-474. doi:10.7326/0003-4819-63-3-468
5. Dombrowsky A, Borg B, Xie R, Kirklin JK, Chen H, Balentine CJ. Why Is Hyperparathyroidism Underdiagnosed and Undertreated in Older Adults? *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2018; 11: 1179551418815916. doi: 10.1177/1179551418815916
6. Press DM, Siperstein AE, Berber E et al. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery*. 2013; 154(6): 1232-1237; discussion 1237-1238. doi:10.1016/j.surg.2013.06.051
7. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(3): 1122-1129. doi: 10.1210/jc.2012-4022
8. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Hathcock MA, Melton LJ, 3rd, Wermers RA. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965-2010). *Bone*. 2015; 73: 1-7. doi:10.1016/j.bone.2014.12.003
9. Melton LJ, 3rd. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J Bone Miner Res*. 2002; 17 Suppl 2: N12-17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12412772>
10. Cipriani C, Carnevale V, Biamonte F et al. Hospital care for primary hyperparathyroidism in Italy: a 6-year register-based study. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171(4): 481-487. doi: 10.1530/EJE-14-0493
11. Darba J, Marsa A. Epidemiology and management of parathyroid gland disorders in Spain over 15 years: A retrospective multicentre analysis. *PLoS One*. 2020; 15(3): e0230130. doi:10.1371/journal.pone.0230130
12. Yadav SK, Johri G, Bichoo RA, Jha CK, Kintu-Luwaga R, Mishra SK. Primary hyperparathyroidism in developing world: a systematic review on the changing clinical profile of the disease. *Arch Endocrinol Metab*. 2020; 64(2): 105-110. doi: 10.20945/2359-3997000000211
13. Zhao L, Liu JM, He XY et al. The changing clinical patterns of primary hyperparathyroidism in Chinese patients: data from 2000 to 2010 in a single clinical center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(2): 721-728. doi:10.1210/jc.2012-2914
14. Ohe MN, Santos RO, Barros ER et al. Changes in clinical and laboratory findings at the time of diagnosis of primary hyperparathyroidism in a University Hospital in São Paulo from 1985 to 2002. *Braz J Med Biol Res*. 2005; 38(9): 1383-1387. doi: 10.1590/s0100-879x2005000900013

Capítulo 2

ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA DE GLÁNDULAS PARATIROIDES

Oscar Marcelo Brunás
Anabela Victoria Brunás
Melisa Eleonora Brunás

Las glándulas paratiroides (GP) son órganos endocrinos que se encuentran adyacentes y en situación posterior a la tiroides, que miden entre 3 y 6 mm de diámetro máximo. Si bien habitualmente son cuatro glándulas, pueden variar en número entre dos y doce. Están involucradas en la producción de Parathormona (PTH), hormona vinculada a la homeostasis del calcio¹. La liberación excesiva de PTH (hiperparatiroidismo) puede estar relacionada con diversas patologías paratiroides, y se clasifican en hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario. En este capítulo se abordarán aspectos citológicos e histológicos del hiperparatiroidismo primario (HPT1). Se estima que la incidencia de HPT1 es de 1:1000 personas y la causa más común es el adenoma paratiroideo. Otras causas son hiperplasia paratiroidea, quistes y rara vez, carcinoma paratiroideo^{2,3}.

Aspectos morfológicos

Macroscópicamente las GP son amarillentas, a diferencia de los ganglios linfáticos o el tejido tímico que son blanquecinos. En las hiperplasias suele haber un aumento de tamaño simétrico de las cuatro glándulas. Al corte suelen ser homogéneas, aunque pueden presentar sectores pseudonodulares. Microscópicamente se caracterizan por proliferación en sábanas, cordones o patrón acinar, constituido por células principales y oncocíticas, con disminución del tejido adiposo estromal.

Por otro lado, los adenomas suelen ser mayores de un centímetro, de color pardoamarillento, circunscriptos y, a veces, encapsulados (Figura 1).

Microscópicamente los adenomas están constituidos más frecuentemente por células principales, pero también existen variantes como la oncocítica, *water clear cell* y el lipoadenoma. Además, pueden mostrar hemorragia,

fibrosis o degeneración quística. Ocasionalmente se puede identificar un borde delgado de tejido paratiroideo adyacente no neoplásico comprimido (Figura 2).



Figura 1. Macroscopía de adenoma de paratiroides. Se identifica una lesión nodular circunscripta, de 1,4 cm. de diámetro, adyacente a glándula tiroides, homogénea, de color pardo amarillento.

Laboratorio de Patología Dr. Brunás, Rosario, Argentina.

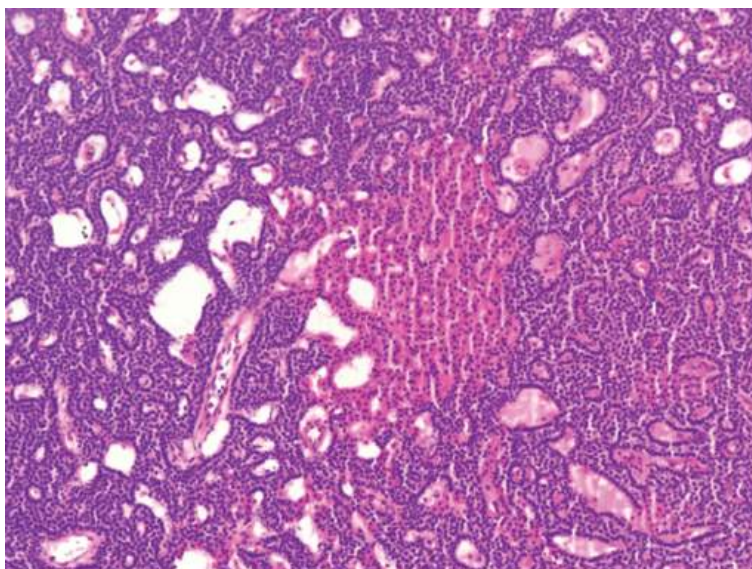


Figura 2. H&E, 100x, adenoma de paratiroides. Lesión constituida esencialmente por células principales. Asimismo se observa ausencia de tejido adiposo y componente focal central de células oxífilas.

Archivo del Servicio de Anatomía Patológica del Parc Sanitari Sant Joan de Déu – Hospital de Sant Boi. Barcelona, España.

Existe asimismo la variante de adenoma atípico, considerado una neoplasia de potencial maligno incierto, que se caracteriza por atipia citológica, tractos fibrosos gruesos, mitosis, necrosis y desmoplasia, en ausencia de infiltración de tejidos vecinos, invasión vascular o neural, los cuales orientarían al diagnóstico de carcinoma paratiroideo⁴.

Punción aspirativa con aguja fina (PAAF)

La principal preocupación clínica es la de diferenciar las lesiones paratiroideas de las lesiones tiroideas. Estudios publicados informaron un rango de sensibilidad diagnóstica muy amplio de la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) para identificar patología paratiroidea: 40.4%⁵, 65%⁶, 67%⁷ y 86%⁸.

Los ecógrafos de última generación pueden localizar fácilmente las GP. Sin embargo, existen situaciones en las que pueden confundirse con otras estructuras circundantes, como ganglios linfáticos o nódulos tiroideos, principalmente los localizados a nivel posterior⁹. Actualmente es posible detectar nódulos tiroideos menores de 5 mm por ecografía^{10, 11}, que pueden ser estudiados mediante PAAF. Esto ha generado un número creciente de casos en los que las GP son aspiradas inadvertidamente, lo cual puede generar dificultades diagnósticas debido a que las células pueden tener características citológicas similares^{5, 12-14}, y aún más si no se cuenta con ningún tipo de dato clínico, radiológico o de laboratorio, como ser el nivel sérico de PTH¹⁵⁻¹⁷; algo muy común en la práctica diaria. En estos casos es de utilidad el dosaje de parathormona en el lavado de aguja de punción y el estudio inmunohistoquímico (IHQ) sobre bloque celular.

Citología

En los extendidos citológicos de GP se pueden identificar dos tipos de células, las células principales y las células oxífilas. Las primeras poseen núcleos redondos y centrales, y citoplasmas pálidos. Las células oxífilas presentan mayor tamaño, con citoplasmas amplios, granulares y eosinófilos. Además, pueden encontrarse células con citoplasmas vacuolados (Figura 3).

En general se suele observar una combinación de patrones arquitecturales, incluyendo células sueltas, grupos (laxos o cohesivos), microfolículos y formación de grupos con ejes capilares centrales.

La presencia de grupos celulares papilares con ejes vasculares ramificados es más frecuente de visualizar en los adenomas que en las hiperplasias paratiroideas (relación 2:1) y casi siempre están presentes en los carcinomas.

Otro hallazgo característico y de utilidad para el diagnóstico es la presencia de núcleos desnudos en el fondo⁵.

Por otro lado, en los extendidos de lesiones tiroideas es posible identificar patrones arquitecturales y características celulares muy similares a los encontrados en los de GP, por lo que en muchas ocasiones su diferenciación puede ser difícil. Por ejemplo, los grupos celulares densos con eje vascular de las lesiones paratiroideas, pueden ser confundidos con estructuras papilares de

un carcinoma papilar de tiroides; o extendidos de tumores oncocíticos de GP pueden ser confundidos con tumores tiroideos de células de Hürthle¹⁸⁻²¹. Existen asimismo adenomas paratiroideos intratiroideos, donde la superposición de hallazgos citológicos puede dificultar un diagnóstico de certeza.

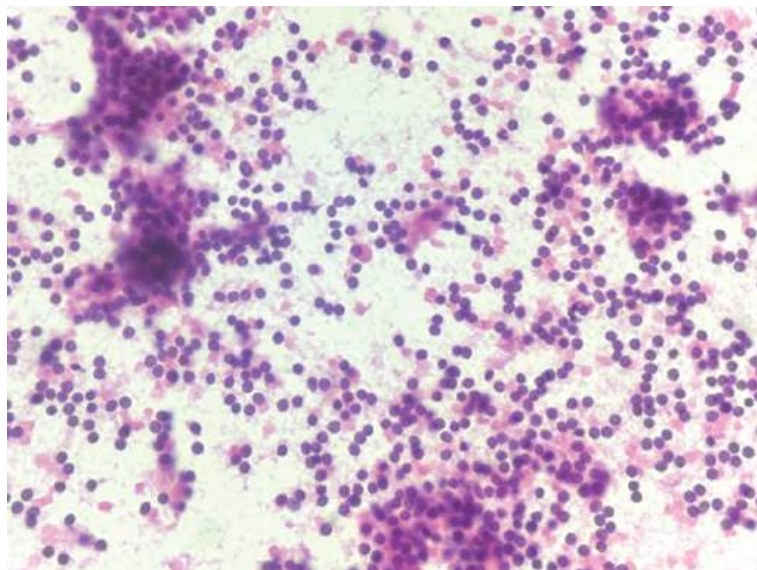


Figura 3. H&E, 100x, PAAF de adenoma de paratiroides. Se identifican células principales y células oxífilas con citoplasmas amplios y eosinófilos, dispuestas en grupos y de manera suelta.

Archivo del Servicio de Anatomía Patológica del Parc Sanitari Sant Joan de Déu – Hospital de Sant Boi. Barcelona, España.

Una característica importante a considerar para el diagnóstico diferencial es el patrón de cromatina nuclear. Los núcleos de las células paratiroideas son más hiper cromáticos, mientras que en los carcinomas papilares de tiroides los núcleos presentan usualmente una cromatina en vidrio esmerilado. Otras características nucleares de los carcinomas papilares de tiroides, como son las pseudoinclusiones intranucleares y las barras nucleares, también pueden estar presentes en extendidos de lesiones paratiroideas, por lo que no son de utilidad para el diagnóstico diferencial^{7, 22, 23}.

Es importante remarcar que ningún hallazgo citológico por sí solo puede distinguir con certeza un origen tiroideo o paratiroideo de un nódulo, por lo que, a fin de incrementar el rédito diagnóstico, es necesaria la correlación de la citología con los hallazgos clínicos, bioquímicos, radiológicos y de inmunohistoquímica²⁴. En este sentido, la medición de PTH en el lavado de la aguja de PAAF es una herramienta práctica que aumenta significativamente la sensibilidad diagnóstica, especialmente en PAAF con extendidos citológicos de escasa o nula celularidad²⁵.

Marcadores inmunohistoquímicos

El estudio inmunohistoquímico sobre bloque celular obtenido de PAAF constituye otra herramienta útil para el diagnóstico.

Un panel de PTH y Tiroglobulina (Tg) o el factor-1 de transcripción tiroidea (TTF-1) se consideran la única herramienta confiable hasta el momento para diferenciar las células paratiroideas de las células tiroideas²⁶ (Figura 4).

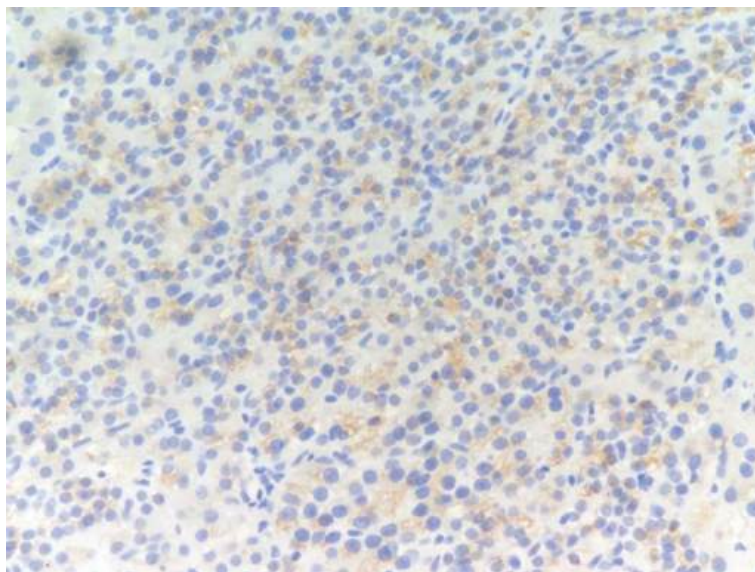


Figura 4. Inmunohistoquímica para PTH, 400x, adenoma de paratiroides. Positividad citoplasmática.

Archivo del Servicio de Anatomía Patológica del Parc Sanitari Sant Joan de Déu – Hospital de Sant Boi. Barcelona, España

Se debe tener en cuenta que no siempre es posible obtener material suficiente de PAAF como para realizar un bloque celular, además de que puede no ser útil en bloques celulares con baja celularidad o si las células tienen bajos niveles de almacenamiento de PTH^{27, 28}. Por lo tanto, el enfoque citomorfológico sigue siendo valioso.

Diagnóstico intraoperatorio: biopsia por congelación e impronta

El estudio intraoperatorio sigue siendo un procedimiento altamente efectivo para discernir el tejido paratiroideo del tejido no paratiroideo, con tasas de precisión superiores al 99%²⁹.

El rol del patólogo en la cirugía paratiroidea se basa en identificar el tejido como paratiroideo, descartando principalmente un origen tiroideo o ganglionar linfático. Los hallazgos intraoperatorios deben correlacionarse con el dosaje de PTH que se realiza durante el acto quirúrgico.

Es recomendable, siempre que sea posible, realizar un extendido citológico antes de congelar el tejido y así correlacionar los hallazgos de ambos métodos. Para un patólogo experimentado, la evaluación citológica intraoperatoria por sí sola puede resultar más útil que el estudio por congelación, ya que este último es más habitual que presente artefactos de procesamiento que dificulten el diagnóstico³⁰. La metodología de impronta citológica suele proporcionar extendidos citológicos representativos en estas situaciones.

La característica histológica básica común a los tres procesos patológicos en la paratiroides (hiperplasia, adenoma y carcinoma) es la hiper celularidad. Las células de un adenoma paratiroideo y de una hiperplasia paratiroidea son similares, por lo que su diagnóstico dependerá del estudio por diferido. Por lo cual, si el patólogo recibe una biopsia de solo una glándula paratiroides para la interpretación intraoperatoria, el diagnóstico debería ser “tejido paratiroideo hiper celular”. Sin embargo, el diagnóstico puede calificarse además como compatible con un adenoma si las GP restantes son pequeñas. Por lo tanto, la distinción recae en la correlación con datos clínico-quirúrgicos y radiológicos.

Bibliografía

1. Mills SE (ed). *Histology for pathologists* (4ª ed). Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2012.
2. Delgado Gómez M. Diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Rev. ORL* 2020; 11(3): 347-359. doi:10.14201/orl.21428
3. Silverman JF. Parathyroid hormone (PTH) assay of parathyroid cysts examined by fine-needle aspiration biopsy. *Am J Clin Pathol* 1986 Dec; 86(6): 776-80. doi:10.1093/ajcp/86.6.776
4. Guilmette J. Parathyroid Pathology. *Surgical Pathology* 2019; 12: 1007-1019 doi:10.1016/j.path.2019.08.006
5. Dimashkieh H, Krishnamurthy S. Ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of parathyroid gland and lesions. *Cytojournal* 2006; 3: 6. doi:10.1186/1742- 6413-3-6.
6. Agarwal C, Kaushal M. Parathyroid lesions: Difficult diagnosis on cytology. *Diagn Cytopathol* 2016; 44(8): 704-709. doi:10.1002/dc.23508
7. Ha HJ, Kim EJ, Kim JS et al. Major Clues and Pitfalls in the Differential Diagnosis of Parathyroid and Thyroid Lesions Using Fine Needle Aspiration Cytology. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56(11): 558. Published 2020 Oct 24. doi:10.3390/medicina56110558
8. Halbauer M, Crepinko I, Tomć Brzac H, Simonović I. Fine needle aspiration cytology in the preoperative diagnosis of ultrasonically enlarged parathyroid glands. *Acta Cytol* 1991; 35(6): 728-735.
9. Sacks BA, Pallotta JA, Cole A, Hurwitz J. Diagnosis of parathyroid adenomas: efficacy of measuring parathormone levels in needle aspirates of cervical masses. *AJR Am J Roentgenol.* 1994; 163(5): 1223-1226. doi:10.2214/ajr.163.5.7976905
10. Liu F, Gnepp DR, Pisharodi LR. Fine needle aspiration of parathyroid lesions. *Acta Cytol.* 2004;48(2):133-136. doi:10.1159/000326305

11. Frasoldati A, Pesenti M, Toschi E, Azzarito C, Zini M, Valcavi R. Detection and diagnosis of parathyroid incidentalomas during thyroid sonography. *J Clin Ultrasound*. 1999; 27(9): 492-498. doi:10.1002/(sici)1097-0096(199911/12)27: 9<492::aid-jcu2>3.0.co;2-h
12. Wong NA, Mihai R, Sheffield EA, Calder CJ, Farndon JR. Imprint cytology of parathyroid tissue in relation to other tissues of the neck and mediastinum. *Acta Cytol*. 2000; 44(2): 109-113. doi:10.1159/000326346
13. Tsai TH, Chang TC, Chiang CP. Nuclear area measurements of parathyroid adenoma, parathyroid hyperplasia and thyroid follicular adenoma. A comparison. *Anal Quant Cytol Histol*. 1997; 19(1): 45-48.
14. Löwhagen T. Cytologic presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smear. A review of 60 cases. *Acta Cytol*. 1974; 18(3): 192-197.
15. Friedman M, Shimaoka K, Lopez CA, Shedd DP. Parathyroid adenoma diagnosed as papillary carcinoma of thyroid on needle aspiration smears. *Acta Cytol*. 1983; 27(3): 337-340.
16. Layfield LJ. Fine needle aspiration cytology of cystic parathyroid lesions. A cytomorphologic overlap with cystic lesions of the thyroid. *Acta Cytol*. 1991; 35(4): 447-450.
17. Marco V, Carrasco MA, Marco C, Bauza A. Cytomorphology of a mediastinal parathyroid cyst. Report of a case mimicking malignancy. *Acta Cytol*. 1983; 27(6): 688-692.
18. Sanna Stee. Cyto-morphological features of parathyroid lesions: Fine-needle aspiration cytology series from an endocrine tumor referral center. *Diagnostic Cytopathology*. 2022; 50: 75-83. doi: 10.1002/dc.24923
19. Wong KS, Lewis JS Jr, Gottipati S, Chernock RD. Utility of birefringent crystal identification by polarized light microscopy in distinguishing thyroid from parathyroid tissue on intraoperative frozen sections. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38(9): 1212-1219. doi:10.1097/PAS.0000000000000204
20. Cho M, Oweity T, Brandler TC, Fried K, Levine P. Distinguishing parathyroid and thyroid lesions on ultrasound-guided fine-needle aspiration: A correlation of clinical data, ancillary studies, and molecular analysis. *Cancer Cytopathol*. 2017; 125(9): 674-682. doi:10.1002/cncy.21888
21. Giorgadze T, Stratton B, Baloch ZW, Livolsi VA. Oncocytic parathyroid adenoma: problem in cytological diagnosis. *Diagn Cytopathol*. 2004; 31(4): 276-280. doi:10.1002/dc.20115
22. Goellner JR, Caudill JL. Intranuclear holes (cytoplasmic pseudoinclusions) in parathyroid neoplasms, or "holes happen". *Cancer*. 2000; 90(1):41-46. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(20000225)90:1<41::AID-CNCR6>3.0.CO;2-1.
23. Bondeson L, Bondeson AG, Nissborg A, Thompson NW. Cytopathological variables in parathyroid lesions: a study based on 1,600 cases of hyperparathyroidism. *Diagn Cytopathol*. 1997; 16(6): 476-482. doi:10.1002/(sici)10970339(199706)16:6<476::aid-dc2>3.0.co;2-8
24. Orell SR & Sterrett GF (eds). *Fine Needle Aspiration Cytology* (5^a ed). London (UK): Churchill Livingstone; 2011.
25. Navarro CI, Alfayate R, Santoyo JM, Miralles R, Delegido L, López B, Revert P, Campuzano JJ, González V, Serrano S. Determinación de parathormona en el líquido de lavado de la PAAF de las lesiones nodulares cervicales. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017; 64 (Espec Cong2): 404. Disponible en: <https://>

- www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-congresos-59-congreso-nacional-sociedad-española-52-sesion-metabolismo-oseo-y-fosfocalcico-3492-comunicación-determinación-deparathormona-en-el-40316-pdf (Consultado el 20/08/2023)
26. Erickson LA, Mete O. Immunohistochemistry in Diagnostic Parathyroid Pathology. *Endocr Pathol.* 2018; 29(2): 113-129. doi:10.1007/s12022-018-9527-6
 27. Tseleni-Balafouta S, Gakiopoulou H, Kavantzias N, Agrogiannis G, Givalos N, Patsouris E. Parathyroid proliferations: a source of diagnostic pitfalls in FNA of thyroid. *Cancer.* 2007; 111(2): 130-136. doi:10.1002/cncr.22576
 28. Chang TC, Tung CC, Hsiao YL, Chen MH. Immunoperoxidase staining in the differential diagnosis of parathyroid from thyroid origin in fine needle aspirates of suspected parathyroid lesions. *Acta Cytol.* 1998; 42(3): 619-624. doi:10.1159/000331817
 29. Westra WH, Pritchett DD, Udelsman R. Intraoperative confirmation of parathyroid tissue during parathyroid exploration: a retrospective evaluation of the frozen section. *Am J Surg Pathol.* 1998; 22(5): 538-544. doi:10.1097/00000478-199805000-00003
 30. Warpe BM, Agale SV. Diagnosis of Parathyroid Adenoma Using Intraoperative Squash Cytology and Frozen Sections-A Rare Case Report. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* 2015; 14(3): 56-58. doi:10.9790/0853-14325658

Capítulo 3

LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

**Beatriz Mendoza
Fernanda Sánchez
Gabriela Mintegui**

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es una patología endocrina frecuente principalmente en países donde el calcio total se mide dentro de los exámenes de rutina, y la presentación clínica más común es la hipercalcemia asintomática¹.

El calcio es un mineral abundante en el cuerpo y el 98% se encuentra en el tejido óseo; el 1 a 2% restante está presente en el líquido extracelular y el intracelular. El 50% del total del calcio presente en la sangre se une a la albúmina y otras sustancias; el resto está en estado ionizado, que representa la forma biológicamente activa y está involucrado en la regulación de varias funciones: actividad neuromuscular, estructura de la membrana celular, homeostasis ósea, coagulación y funciones endocrinas. Por esta razón un sistema hormonal complejo lo mantiene dentro de su estrecho margen de normalidad².

El calcio total (CaT) es un examen sencillo, de bajo costo, accesible en los medios de atención en salud, cuya limitación principal es que debe ajustarse a las concentraciones de albúmina. Generalmente se utiliza un factor de corrección, se aumenta 0,8 al valor de calcio, por cada g/dL de reducción de la albúmina sérica por debajo de 4 g/dL. El ajuste por este mismo factor para niveles de albúmina superiores a 4 g/dL no es tan claro. Los valores de CaT oscilan entre 8,5-10,5 mg/dL, y de 1,0-1,3 mmol/L para el calcio iónico. Los valores pueden variar en distintos laboratorios, dependiendo del método de determinación. Existe una variabilidad normal entre dos medidas de CaT, la misma es <0,4 mg/dL (0,19 +/- 0,09 mg/dL). Esta variabilidad se duplica en caso de pacientes portadores de HPP.

En individuos con concentraciones normales de albúmina sérica y sin anomalías en el equilibrio ácido-base, un valor de CaT por encima del límite superior del método, hace diagnóstico de hipercalcemia. Según su valor, la hipercalcemia se puede dividir en leve (10,5-12 mg/dL), moderada (12 a 14 mg/dL) y

severa (≥ 14 mg/dL). Se sugiere que el CaT sea usado tanto para la búsqueda de la hipercalcemia como para su confirmación³.

El HPP más prevalente es el asintomático y en éste los niveles de calcio se encuentran levemente aumentados. Norman y cols, en una serie de más de 10.000 pacientes con HPP confirmado, encontraron que el 85,6% tenía CaT $< 11,5$ mg/dL y el 69% de los pacientes nunca tuvieron valores $> 11,4$ mg/dL⁴. También encontraron que el 74% de los individuos con HPP tenía al menos un valor de calcio dentro del rango de referencia normal, destacando la variabilidad observada en pacientes con HPP sobre la concentración sérica de calcio. Sólo el 4% tenía una concentración sérica promedio de calcio de 12,0 mg/dL o superior.

Algunos autores prefieren la medida de calcio ionizado, no obstante, éste tiene varias limitaciones pre analíticas, por lo tanto, si se usa debe ser con las precauciones correspondientes. La medida de calcio ionizado es un complemento importante para el diagnóstico de un presunto HPP normocalcémico. Para hacer este diagnóstico los niveles de calcio ionizado deben medirse varias veces y deben ser consistentemente normales⁵. Si se encuentra que el nivel de CaT es elevado, debe repetirse para confirmar la presencia de hipercalcemia^{6, 7}. Después de hacer diagnóstico de hipercalcemia en un paciente con sospecha de HPP o luego de un hallazgo incidental, la próxima prueba que debe ordenarse es la medida de hormona paratiroidea intacta (PTHi), con un intervalo de al menos dos semanas^{8, 9}.

La PTH junto con la forma activa de la vitamina D –la 1,25 (OH)₂ D₃– son los reguladores principales del calcio sérico. En el hueso la PTH estimula la liberación de calcio y fósforo; en el riñón provoca mayor reabsorción de calcio e inhibe la reabsorción de fósforo. Estimula la actividad de la 1,25 hidroxilasa que aumenta la síntesis de 1,25 (OH)₂ D₃, la cual mejora la reabsorción de calcio intestinal. Por otra parte, actúa en un número importante de otras células, tales como el cardiomiocito, adipocito y célula beta del páncreas¹⁰.

Para la medida de PTHi se recomienda el uso de técnicas de inmunoanálisis, de segunda o tercera generación, que tienen una elevada sensibilidad para el diagnóstico de HPP y permiten la diferenciación de la hipercalcemia asociada a malignidad, esta es independiente de la secreción de PTH¹¹. Cuando se mide la PTHi se deben conocer los errores pre, intra y post analíticos, dado que afectan la interpretación de los mismos. Los resultados están influenciados en la fase pre analítica por ritmos diurnos y estacionales, así como mala estandarización en la recolección de la muestra. En la fase analítica puede haber interferencia con algunas moléculas de la PTH no activas. En la fase post analítica influyen el valor de la vitamina D, la edad, la etnia y la ingesta de calcio. Todo esto lleva a una importante variabilidad inter-ensayo que puede oscilar entre un 20-60%¹². Por otra parte, el consumo de suplementos de biotina puede interferir con el resultado, subestimando el valor de PTH, por lo tanto, es necesaria la suspensión de esta durante al menos 48 horas antes de la medición de PTH^{13, 14}. En lo que respecta al fósforo sérico, los valores suelen estar en el rango normal bajo o normal.

Para realizar el diagnóstico bioquímico de HPP se debe encontrar una PTH elevada o no suprimida en presencia de hipercalcemia. El valor normal de la PTHi suele ser de 10 a 65 pg/mL, que puede variar según la plataforma utilizada. El 80-90% de los pacientes con HPP cursa con niveles de PTH elevados, por lo tanto, el perfil bioquímico clásico del HPP es: calcio elevado + PTH elevada.

Existe un porcentaje de pacientes que presenta un perfil bioquímico no clásico, dado por hipercalcemia y valores de PTH normales o sólo ligeramente por encima del límite superior del método. Se han descrito HPP con niveles de PTH tan bajos como 20-25 pg/mL, en caso de que el rango de referencia normal sea de 10 a 65 pg/mL. Niveles inferiores a 20-25 pg/mL, que es el límite inferior de la normalidad en la mayor parte de los ensayos, deben hacer sospechar causas de hipercalcemia asociada a malignidad¹⁵.

Norman y cols, en el estudio antes citado sobre diez mil individuos⁴, encontraron que la PTH media de la muestra fue 105 pg/mL, 16% de la muestra tenía una PTH sérica mínimamente elevada y 10% de ellos tenía valores de PTH dentro del rango normal (valor normal 10 a 60 pg/mL). En realidad, estos valores "normales" de PTH en presencia de hipercalcemia son inadecuadamente altos; sujetos normales que reciben calcio intravenoso pueden suprimir las concentraciones séricas de PTH (por debajo de 10 pg/ml) y los pacientes con hipercalcemia no paratiroidea virtualmente siempre tienen valores por debajo de 20 a 25 pg/mL¹⁵.

Cuando la PTH está dentro del límite normal o solo está mínimamente elevada se debe diferenciar de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), aunque ésta es una enfermedad esporádica y poco frecuente. Es más frecuente en individuos jóvenes con un cociente de depuración de calcio/creatinina en orina de 24 horas <0,01 y/o en aquellos con antecedentes familiares de hipercalcemia¹⁶. Las pruebas genéticas están indicadas cuando se sospecha HHF. La excreción de calcio en orina de 24 horas normalmente no es necesario para hacer el diagnóstico de HPP: la mayoría de los pacientes tiene una excreción de calcio urinario normal, solo 40% es hipercalcúrico. Aproximadamente el 75% de los pacientes con HHF excreta <100 mg de calcio en la orina al día, se sugiere una dieta con no menos de 400 mg de calcio al día¹.

Dentro de los perfiles bioquímicos no clásicos de HPP encontramos el hiperparatiroidismo primario normocalcémico HPPN, que se caracteriza por un nivel de calcio sérico total corregido normal y PTH aumentada; el calcio ionizado debe estar normal¹⁷.

Cuando se estudia a individuos con osteoporosis o con baja masa ósea, suele solicitarse la medida de calcemia total y PTH, de aquí surge el descubrimiento de este fenotipo¹⁸. Cuando el perfil normocalcémico se confirma en una nueva medida, se torna obligatorio evaluar causas secundarias de aumento de la PTH. Una de las causas más frecuentes de este aumento es la deficiencia de vitamina D. En estas circunstancias un nivel por encima de 30 ng/mL de 25OHD sería adecuado para descartar esta deficiencia. Otra causa

de aumento de PTH con calcemia normal puede ser la insuficiencia renal con filtrado glomerular <60 cc/min, uso de diuréticos tiazídicos y litio^{19, 20}. Todas estas causas deben ser descartadas.

Con respecto a los niveles de 25OHD, suelen estar descendidos en los portadores de HPP y empeoran las manifestaciones óseas. La insuficiencia de vitamina D podría estimular aún más la síntesis y secreción de PTH y conducir a un aumento adicional de la PTH. El uso seguro de suplementos de vitamina D también es relevante^{21, 22}. Song y cols²³ encontraron que en un rango de concentración de 25OHD, la excreción de calcio en suero y calcio en orina permanecen estables con el uso de suplementos de vitamina D. Parece prudente, según la evidencia, recomendar niveles de 25OHD >30 ng/mL en el HPP.

El empleo de la monitorización de las concentraciones de PTH durante la cirugía del hiperparatiroidismo (PTH intraoperatoria, PTHIO) constituye, hoy en día, una práctica ampliamente difundida y recomendada. Se ha vuelto esencial en ayudar a determinar la remoción completa de todo el tejido hiperfuncionante, evitando así recurrencias, fundamentalmente en los casos de enfermedad multiglandular⁷. Así mismo, en las cirugías dirigidas según estudios de imagen previos, permite un abordaje quirúrgico mínimo sin la necesidad de exploraciones cervicales extendidas. El uso de PTHIO en este tipo de cirugías permite alcanzar altas tasas de curación de un 97-99%²⁴.

La medición de PTH con tal fin es posible dado la corta vida media (3 a 5 min) y al desarrollo de inmunoensayos de corta duración (8 a 20 min), lo que permite evaluar de forma rápida los cambios en la concentración de dicha hormona. Otras estrategias a tener en cuenta para optimizar el uso de PTHIO son: cercanía del laboratorio a block quirúrgico, evitar la ocurrencia de interferencias a la hora de medir la concentración de PTH, y la comunicación con el personal de laboratorio.

Han sido varios los protocolos utilizados, con resultados variables con respecto a su capacidad de predecir la curación. El primer protocolo es el conocido como Miami, desarrollado por Irvin y cols²⁵ y que considera como criterio de cura el descenso de $\geq 50\%$ en el valor de PTH con respecto al valor basal más alto. En este modelo se obtienen las siguientes muestras de sangre: 1) pre incisión: luego de la inducción anestésica pero previo a la incisión de la piel; 2) pre escisión: previo a la exéresis del tumor; y 3) a los 5, 10 y 20 minutos luego de la exéresis del tumor. El descenso se evalúa en la muestra de los 5 minutos con respecto a la muestra basal más alta (pre incisión o pre escisión). Si no disminuye lo esperado se evalúa a los 10, y si es necesario a los 20 minutos. Si el criterio no se alcanza a los 20 minutos, el cirujano debe continuar la disección hasta remover otras glándulas y el criterio se alcance o hasta que se complete la exploración bilateral.

El protocolo Miami alcanza altas tasas de curación a largo plazo (97-98%), siendo extensamente estudiado y validado y es uno de los más empleados en la actualidad⁷. Posteriormente el empleo del criterio de Miami dio lugar a adaptaciones del mismo surgiendo en 1997, tras el trabajo de Carty y cols²⁴, el llamado Criterio Dual, validado en varios trabajos²⁶.

Este método, como su nombre lo indica, emplea dos criterios: caída en la concentración de PTH en un 50% o más y el retorno de la concentración de PTH a valores dentro del intervalo de referencia. Para ello se extraen dos muestras: una pre incisión, anterior a la incisión de la piel y otra a los 10 minutos luego de la remoción del tejido afectado. Si no se cumplen ambos criterios se extrae una tercera muestra que debe observar ambas condiciones también. Cuando se verifican ambos criterios las tasas de curación son excelentes, con menor recurrencia o fallos quirúrgicos.

Otro criterio utilizado es el de Viena²⁷, definido como una disminución de $\geq 50\%$ en la concentración de PTH de una muestra obtenida a los 10 minutos luego de la remoción del tejido afectado, con respecto a una muestra pre-incisión, obtenida preliminar a la incisión de la piel y antes de cualquier manipulación del cuello. Este criterio evita posibles falsos positivos debidos al fenómeno de *spike*, que son aumentos bruscos en la concentración de PTH que ocurren en el 15% de los casos durante la preparación del adenoma, y que pueden afectar los resultados cuando se emplea el protocolo de Miami²⁷.

La correcta aplicación de los criterios e interpretación de los cambios en la concentración de PTH durante la intervención quirúrgica requiere del preciso manejo de las variables preanalíticas. Un punto clave es la estabilidad de la hormona: lo más recomendado es extraer la muestra en tubo con EDTA que previene la actividad de proteasas, así como su envío en frío. En cuanto al sitio de punción, debe evitarse obtener la muestra de accesos venosos centrales ya que en esos casos las concentraciones de PTH varían significativamente con respecto a las obtenidas de accesos periféricos. Se debe evitar la hemólisis de la muestra, que puede provocar falsos positivos o falsos negativos al disminuir de forma espuria las concentraciones de PTH. La hemodilución puede ser causa de falsos positivos o negativos. La existencia de picos de PTH por maniobras quirúrgicas puede asimismo afectar los resultados^{7, 28}. También algunos autores han destacado la dificultad en la aplicación de los criterios mencionados cuando se parte de concentraciones basales de PTH no muy elevadas, incluso dentro del rango de normalidad²⁹.

Bibliografía

1. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, Marcocci C, Minisola S et al. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism: Summary statement and guidelines from the Fifth International Workshop. *Bone Miner Res.* 2022; 37(11): 2391-2403.
2. Arrangoiz R, Cordera F, Lambreton F, Luque De Leon E, Muñoz Juarez M, Moreno E. Current Thinking on Primary Hyperparathyroidism. *JSM Head Neck Cancer Cases Rev.* 2016; 1(1): 1002: 1-15.
3. Fuleihan GE, Silverberg SJ Primary hyperparathyroidism: Diagnosis, differential diagnosis, and evaluation. En: <https://medilib.ir/uptodate/show/2029>, consultado 14/7/2023.
4. Norman J, Goodman A, Politz D. Calcium, parathyroid hormone, and vitamin D in patients with primary hyperparathyroidism: normograms developed from 10,000 cases. *Endocr Pract.* 2011; 17(3): 384-394.

5. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010; 54(2): 106-109.
6. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Meta.* 2014; 99(10): 3561-3569.
7. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY et al. The American association of endocrine surgeon's guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016; 151(10): 959-968.
8. Zhang C-X, Weber BV, Thammavong J, Grover TA, Wells DS. Identification of carboxyl-terminal peptide fragments of parathyroid hormone in human plasma at low picomolar levels by mass spectrometry. *Anal Chem.* 2006; 78: 1636-1643.
9. Kumar V, Barnidge DR, Chen LS, Twentyman JM, Cradic KW, Grebe SK et al. Quantification of Serum 1-84 Parathyroid Hormone in Patients with Hyperparathyroidism by Immunocapture In Situ Digestion Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Clin Chem.* 2010; 56(2): 306-313.
10. Souberbielle JCP, Roth H, Fouque D. Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney Int.* 2013; 77(2): 93-100.
11. Farré-Segura J, Le Goff C, Lukas P, Cobraiville G, Fillet M, Servais A et al. Validation of an LC-MS/MS Method Using Solid-Phase Extraction for the Quantification of 1-84 Parathyroid Hormone: Toward a Candidate Reference Measurement Procedure. *Clin Chem.* 2022; 68 (11):1399-1409.
12. Cavalier E, Plebani M, Delanaye P, Souberbielle JC. Considerations in parathyroid hormone testing. *Clin Chem Lab Med.* 2015; 53(12):1913-1919.
13. Samarasinghe S, Meah F, Singh V, Basit A, Emanuele N, Emanuele MA, et al. Biotin interference with routine clinical immunoassays: understand the causes and mitigate the risks. *Endocr Pract.* 2017; 23(8): 989-998.
14. Piketty ML, Prie D, Sedel F, Bernard D, Hercend C, Chanson P et al. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55(6): 817-825.
15. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz Juárez M, Moreno E, Luque De León E. The Appropriate Diagnosis of Primary Hyperparathyroidism. *Int J Med Rev Case Rep.* 2019; 3(11): 730-741.
16. Marx SJ. Familial hypocalciuric hypercalcemia as an atypical form of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2018; 33: 27-31.
17. Cusano NE, Cetani F. Normo calcemic primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2022; 66(5): 666-677.
18. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normo calcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 92(8): 3001-3005.
19. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Thapa P, Hathcock MA, Melton LJ^{3rd} et al. Thiazide-associated hypercalcemia: incidence and association with primary hyperparathyroidism over two decades. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(3): 1166-1173.
20. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP. Acute primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 2015; 82(2): 275-282.
21. Walker MD, Bilezikian JP. Vitamin D and primary hyperparathyroidism: more insights into a complex relationship. *Endocrine.* 2017 55: 3-5.

22. Fillee C, Keller T, Mourad M, Brinkmann T, Ketelslegers JM. Impact of vitamin D-related serum PTH reference values on the diagnosis of mild primary hyperparathyroidism, using bivariate calcium/PTH reference regions. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 76(6): 785-789.
23. Song A, Zhao H, Yang Y, Liu S, Nie M, Wang O et al. Safety and efficacy of common vitamin D supplementaiton in primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D deficiency and insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2021; 44(8): 1667-1677.
24. Carty SE, Worsey MJ, Virji MA, Brown ML, Watson CG. Concise parathyroidectomy: The impact of preoperative SPECT ggmTc sestamibi scanning and intraoperative quick parathormone assay. *Surgery*. 1997; 122(6): 1107-1114.
25. Irvin GL, Prudhomme DL, Deriso GT, Sfakianakis G, Chandarlapaty SKC. A New Approach to Parathyroidectomy. *Ann Surg*. 1994; 219(5): 574-581.
26. Wharry LI, Yip L, Armstrong MJ, Virji MA, Stang MT, Carty SE et al. The final intraoperative parathyroid hormone level: How low should it go? *World J Surg*. 2014; 38(3): 558-563.
27. Riss P, Kaczirek K, Heinz G, Bieglmayer C, Niederle B. A "defined baseline" in PTH monitoring increases surgical success in patients with multiple gland disease. *Surgery*. 2007; 142(3): 398-404.
28. Cavalier E. Determination of parathyroid hormone: from radioimmunoassay to LCMS/MS. *Clin Chem Lab Med*. 2023; 61(5): 946-953.
29. Miller BS, England BG, Nehs M, Burney RE, Doherty GM, Gauger PG. Interpretation of intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with baseline parathyroid hormone levels of <100 pg/mL. *Surgery*. 2006; 140(6): 883-890.

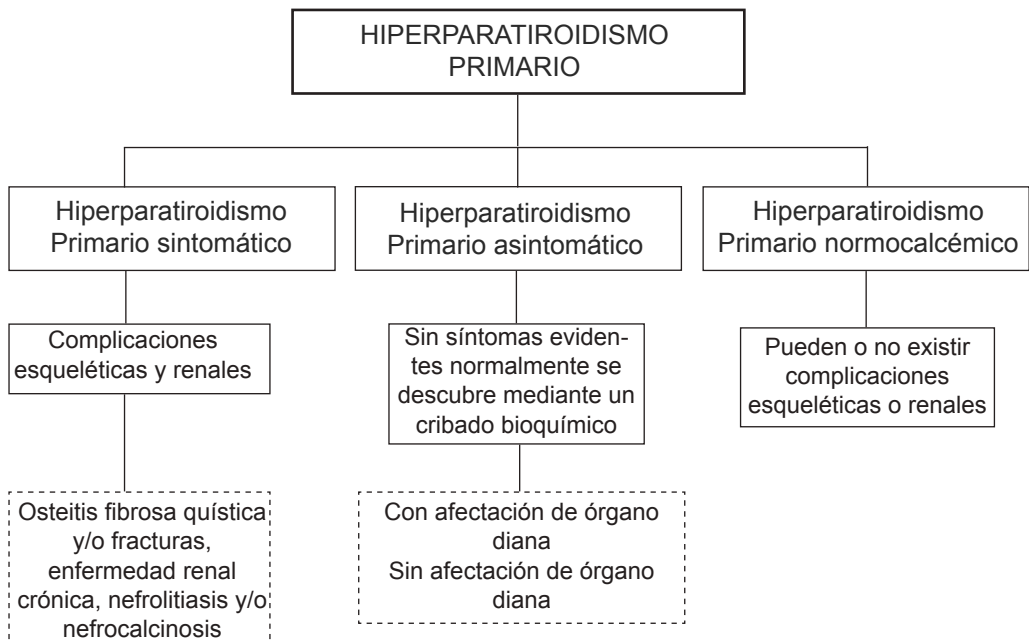
Capítulo 4

HIPERPARATIROIDISMO NORMOCALCÉMICO

John Jairo Duque Ossman
Alin Abreu Lomba

El IV Taller Internacional sobre evaluación y manejo del hiperparatiroidismo primario¹, recientemente publicado, sugirió clasificar a los pacientes con HPTP en tres grupos (Gráfico 1). En términos generales éstos son HPTP sintomático, HPTP asintomático y HPTP normocalcémico (HPTPn).

Gráfico 1. Clasificación del hiperparatiroidismo primario



El hiperparatiroidismo primario normocalcémico (HPPTn) es una nueva clasificación del hiperparatiroidismo primario. Se define el hiperparatiroidismo primario normocalcémico como un trastorno en el que los niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH) son el resultado de la hipersecreción autónoma de una o más glándulas paratiroides y en el que el calcio sérico se encuentra constantemente dentro del rango normal medido al menos dos veces durante un período de seis meses.

En el hiperparatiroidismo secundario normocalcémico (HPTSn) la elevación de la PTH es una reacción a un estímulo de calcio bajo por diversas causas. La PTH permanece elevada mientras persiste el estímulo de calcio bajo y vuelve a la normalidad tan pronto como se elimina. Los pacientes con hiperparatiroidismo secundario típicamente desarrollan hiperplasia de las cuatro glándulas paratiroides.

Es importante descartar primero el hiperparatiroidismo secundario normocalcémico mediante una anamnesis completa, un examen físico y estudios de laboratorio dirigidos, antes de considerar un diagnóstico de hiperparatiroidismo primario normocalcémico, ya que el tratamiento médico se dirige a las causas de los estímulos de calcio bajo en HPTSn mientras que el tratamiento de HPTn es centrado en las paratiroides anormales que pueden incluir paratiroidectomía quirúrgica.

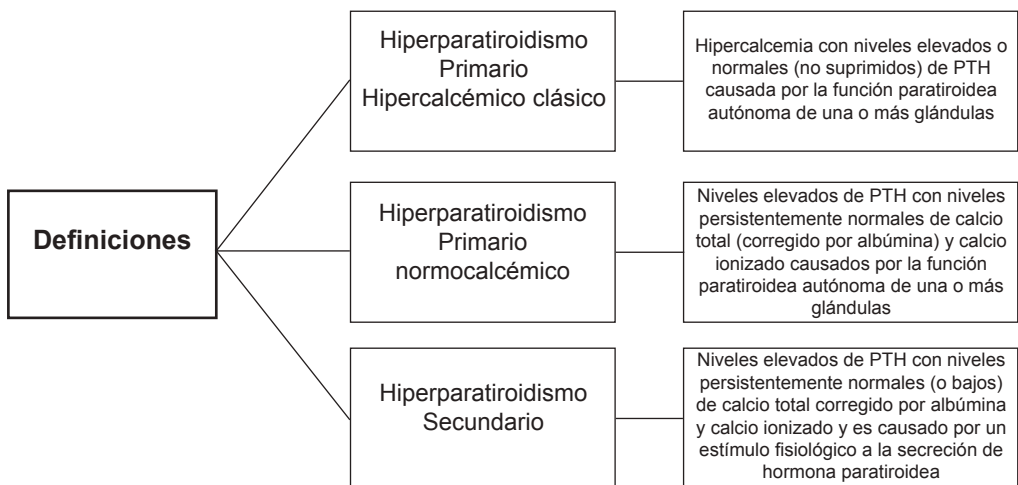
Desde el punto de vista bioquímico, el HPT se caracteriza clásicamente por hipercalcemia con niveles elevados o inapropiadamente normales de PTH y calcio urinario entre normal y elevado. En algunos pacientes, solo el calcio ionizado está elevado, y en otros la hipercalcemia es intermitente. El diagnóstico es importante porque el HPT leve puede estar asociado con una densidad mineral ósea (DMO) baja, cambios en la microarquitectura del hueso, mayor riesgo de fracturas vertebrales y de otro tipo y una mayor prevalencia de cálculos renales. Existe una asociación con síntomas neuropsiquiátricos y enfermedad cardiovascular; sin embargo la causalidad es incierta ya que los beneficios de la paratiroidectomía que son evidentes en los estudios observacionales son menos claros en los ensayos aleatorizados.

El HPTn –término acuñado por Wills en 1962– se describió hace muchos años, pero se ha caracterizado mejor más recientemente. El principal dilema diagnóstico es diferenciar HPTn del hiperparatiroidismo secundario (HPTSn) (Gráfico 2). El HPT hipercalcémico clásico (HPHPT) se caracteriza por hipercalcemia con niveles elevados o normales (no suprimidos) de PTH y es causado por la función paratiroidea autónoma de una o más glándulas. La hipercalcemia puede ser intermitente o solo elevada cuando se mide el calcio ionizado. El HPTn se caracteriza por niveles elevados de PTH con niveles persistentemente normales de calcio total y calcio ionizado corregidos por albúmina durante al menos 3 a 6 meses. Vale la pena señalar que algunos pacientes con HPTn aparente serán redefinidos como hipercalcémicos después de medir el calcio ionizado. Además, los pacientes con HPTn no tratados pueden hacer la transición a la normalidad, mientras que los pacientes con HPT más leve a menudo pueden hacer la transición al calcio normal con niveles elevados de PTH que solo imitan la HPTn. El hiperparatiroidismo

secundario se caracteriza por niveles elevados de PTH asociados con niveles persistentemente normales (o bajos) de calcio total corregido por albúmina y calcio ionizado y es causado por un estímulo fisiológico a la secreción de PTH más que por una función paratiroidea autónoma. De estas definiciones, está claro que HPTPn y HPTPSn a veces pueden ser difíciles de diferenciar.

Hay varias consideraciones fisiológicas en la medición de la PTH. Específicamente, mientras que el calcio sérico es relativamente estable a lo largo de la vida adulta, la secreción de PTH aumenta con la edad y se estima que el 20% de las mujeres ≥ 80 años tendrán un nivel elevado de PTH, principalmente relacionado con la disminución de la función renal relacionada con la edad. Además, la secreción de PTH es dinámica, con pulsos intermitentes superpuestos a un fondo de secreción basal, y tiene un ritmo circadiano². Los factores adicionales a considerar que pueden influir en la medición de PTH y calcio incluyen la hemoconcentración, los niveles de albúmina y proteínas, la inmovilización y los cambios dependientes del pH en el calcio unido a proteínas.

Gráfico 2. Definiciones



Fisiopatología del hiperparatiroidismo normocalcémico

Los mecanismos potenciales de HPTPn han sido revisados recientemente por Zavatta y Clarke³. Una explicación se basa en la observación de que la variación intraindividual en el calcio sérico es mucho menor que la variación de la población. Por ejemplo, el nivel medio de calcio sérico total en pacientes ambulatorios sanos sin enfermedad renal crónica en Mayo Clinic Rochester y Arizona es de aproximadamente 9,2 mg/dL a lo largo de la vida adulta (comunicación personal con RAW [*regulations assessment workgroup*], Nikola A. Baumann). Por lo tanto, un paciente con niveles promedio de adultos que ahora tiene niveles de calcio de 9,8 mg/dL puede haber desarrollado una

función paratiroidea autónoma. Otros mecanismos incluyen la disminución de la producción de 1,25 Dihidroxitamina D (1,25 (OH)D relacionada con la edad con una menor retroalimentación sobre las glándulas paratiroides. Con estimulación prolongada, podría ocurrir la función autónoma de la glándula paratiroides. Los mecanismos propuestos adicionales incluyen resistencia parcial a la PTH, niveles reducidos de 25-hidroxitamina D libre a pesar de los niveles normales de 25-hidroxitamina D total y detección anormal de calcio por parte del receptor de detección de calcio en las glándulas paratiroides. La constelación bioquímica que se ajusta a NPHPT probablemente tenga causas heterogéneas. Hay muchas condiciones médicas y medicamentos que pueden causar hiperparatiroidismo secundario⁴.

Causas de niveles elevados de PTH en pacientes normocalcémicos

1. Hiper calciuria idiopática: en 1973, Coe y col describieron el HPTS debido a hiper calciuria renal. La hiper calciuria idiopática probablemente tiene mecanismos complejos y la frecuencia de niveles elevados de PTH no está clara; sin embargo, la hiper calciuria marcada se considera una exclusión del diagnóstico de NPHPT. En el paciente descrito aquí, hubiera sido preferible probar un diurético tiazídico para reducir el calcio urinario y posiblemente normalizar la secreción de PTH antes de considerar la cirugía paratiroidea. En pacientes con hiper calciuria y niveles elevados de PTH, el desarrollo de hiper calcemia con el diurético tiazídico podría proporcionar evidencia de HPHPT, ya que la mayoría de los pacientes con hiper calcemia asociada a tiazidas tiene un trastorno subyacente del metabolismo del calcio.

2. Enfermedad celíaca (EC): es relativamente común con una prevalencia de alrededor del 1%. Es más común en pacientes con Herencia Familiar (HF) de enfermedad celíaca, así como enfermedades autoinmunes como diabetes tipo 1 y enfermedad tiroidea autoinmune. Las pistas para el diagnóstico de EC incluyen síntomas gastrointestinales, HF, condiciones autoinmunes, niveles bajos de calcio en la orina y altos requerimientos de vitamina D. Muchos pacientes no tienen síntomas gastrointestinales. La pérdida ósea en la enfermedad celíaca está en parte relacionada con el HPTS. El nivel de PTH puede estar elevado incluso con niveles normales de 25(OH)D porque la mucosa duodenal y yeyunal anormal puede absorber calcio y otros nutrientes de manera inadecuada. El diagnóstico de EC se realiza mediante serología celíaca, como anticuerpos contra la transglutaminasa tisular, además de una biopsia del intestino delgado. La deficiencia de inmunoglobulina A (IgA), que es de 10 a 15 veces más común en pacientes con EC que en la población general, puede causar anticuerpos contra transglutaminasa tisular IgA falsos negativos y la deficiencia de IgA debe detectarse durante las pruebas serológicas para EC. Una dieta sin gluten sigue siendo el único tratamiento, aunque se está estudiando un inhibidor de la transglutaminasa 2. Otros trastornos asociados con la malabsorción, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la gastrectomía y el síndrome del intestino corto, pueden acompañarse de HPTS.

3. Cirugía bariátrica: la elevación de los niveles de PTH en la obesidad fue descrita hace muchos años por Bell y col, posteriormente se observaron elevaciones del nivel de PTH en muchos pacientes antes de la cirugía bariátrica. El mecanismo de los niveles elevados de PTH en la obesidad probablemente esté relacionado en parte con los niveles más bajos de vitamina D, pero no se comprende por completo BGYR (bypass gástrico en Y de Roux) y otros procedimientos bariátricos de malabsorción son bien conocidos por estar asociados con una mayor probabilidad de HPTS, que puede ocurrir incluso con una nutrición normal de vitamina D. Shafer y col, mostraron una absorción de calcio significativamente disminuida después de la cirugía bariátrica a pesar del estado normal de vitamina D, presumiblemente debido a la derivación de la superficie de absorción de calcio en el duodeno y el yeyuno. Los niveles de PTH y los marcadores de recambio óseo pueden permanecer elevados años después de la gastrectomía en manga y del BGYR. El tratamiento incluye calcio y vitamina D. El calcio como citrato puede absorberse más fácilmente en este entorno; sin embargo, puede ser difícil normalizar los niveles de PTH en estos pacientes con citrato o carbonato de calcio. Curiosamente, ha habido informes de HPTP con hipercalcemia después de BGYR. Estos casos pueden representar HPTP clásico en un paciente con BGYR o hiperparatiroidismo terciario en pacientes con estimulación prolongada de PTH algo similar a la enfermedad renal.

4. Hiperparatiroidismo asociado a medicamentos: varios medicamentos pueden elevar el nivel de PTH. El litio interfiere con el receptor de detección de calcio y aumenta el punto de referencia para la secreción de PTH. El litio también puede causar HPHPT. Los diuréticos de asa pueden aumentar la excreción urinaria de calcio y causar hiperparatiroidismo secundario. El efecto de los diuréticos tiazídicos es menos claro. Un estudio en perros sugirió que los diuréticos tiazídicos aumentan la secreción de PTH. Un estudio en humanos también sugirió niveles elevados de PTH a pesar de la disminución del calcio urinario. Otros estudios en humanos sugieren que los niveles de PTH pueden ser más bajos o no cambiar en pacientes que toman diuréticos tiazídicos. Los anticonvulsivos más antiguos, como la fenitoína y el fenobarbital, pueden interferir con el metabolismo de la vitamina D y causar hiperparatiroidismo secundario. Aunque los resultados son mixtos, algunos estudios sugieren que los inhibidores del transportador de sodio-glucosa-2 pueden aumentar los niveles de PTH. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) tienen efectos complicados sobre el eje calcio-hormona paratiroidea. Una complicación relativamente rara de los IBP es el hipoparatiroidismo hipomagnesémico reversible. Sin embargo, se han informado niveles más altos de PTH en pacientes de edad avanzada que toman IBP. Entre los fármacos que pueden aumentar los niveles de PTH destacan los potentes antirresortivos óseos, como los bisfosfonatos y el denosumab. La elevación del nivel de PTH se observa más comúnmente con denosumab, especialmente en las primeras semanas después de la administración y puede causar confusión en el paciente que está siendo evaluado por causas secundarias de osteoporosis. Romosozumab

tiene efectos tanto anabólicos como antirresortivos y está asociado con una disminución modesta del calcio sérico, así como con elevaciones en los niveles de PTH. Otros medicamentos que pueden aumentar el nivel de PTH incluyen tenofovir, calcitonina, estrógeno, bloqueadores de los canales de calcio y carboximaltosa férrica.

5. Enfermedad renal crónica: es bien sabido que la enfermedad renal crónica (ERC) causa HPTS. Esto se debe a la disminución de la producción de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$, así como a la retención de fosfato. Los niveles de PTH pueden comenzar a aumentar cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) disminuye por debajo de 60 ml/minuto. Los pacientes que tienen tanto HPTP como niveles elevados de PTH con normocalcemia a menudo se evalúan para detectar osteoporosis. Esta población también está en riesgo de sufrir una disminución de la TFG relacionada con la edad. Además, la creatinina sérica puede sobrestimar la TFG en pacientes de edad avanzada con masa muscular disminuida. En este contexto, se recomienda otra medición de la función renal mediante la cistatina C plasmática, que depende menos de la masa muscular que la creatinina sérica, o basada en el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas para evaluar mejor la función renal.

6. Ingesta baja de calcio: la baja ingesta de calcio puede estar asociada con HPTPSn. Recientemente, Shokry y col informaron una prueba de provocación de calcio en ocho mujeres y un hombre con hiperparatiroidismo eucalcémico y bajo consumo de calcio. Los pacientes fueron tratados con 600 mg de calcio dos veces al día y los niveles de PTH se normalizaron en todos los pacientes. Todos permanecieron eucalcémicos. Además, la secreción de PTH en PHPT puede modificarse por el consumo de calcio.

7. Trastornos hipofosfatémicos mediados por el factor de crecimiento de fibroblastos 23: los trastornos hipofosfatémicos mediados por el factor de crecimiento de fibroblastos 23, como la hipofosfatemia ligada al cromosoma X, el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, el raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo y la osteomalacia inducida por tumores pueden estar asociados con hiperparatiroidismo debido a la disminución de la producción de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ y suplementos de fosfato. Dichos pacientes también pueden desarrollar HPTP con hipercalcemia y bioquímica sugestiva de HPTP. En general, estas condiciones se pueden diferenciar del hiperparatiroidismo primario con base en la historia clínica y el marcado grado de hipofosfatemia que suele presentarse.

8. Problemas de laboratorio: la falsa elevación de los niveles de PTH puede estar causada por anticuerpos heterófilos y factor reumatoide. También se han informado anticuerpos heterófilos antimurinos que causan elevación del nivel de PTH en un paciente trasplantado tratado con inmunosupresión con muromonab-CD3. Además, un estudio del Reino Unido encontró una variación significativa en el diagnóstico de NPHPT utilizando tres ensayos comerciales diferentes.

Epidemiología del HPTP normocalcémico

Se han realizado varios estudios basados en la población para evaluar la prevalencia de calcio normal y niveles elevados de PTH⁵. La mayoría de estos estudios excluyeron pacientes con niveles de 25(OH)D <20 a 30 ng/mL y TFG estimada (eGFR) <40 a 70 mL/minuto. Algunos de estos estudios realizaron mediciones iniciales y de seguimiento. Marques y col estudiaron a 156 mujeres evaluadas por osteoporosis en Brasil. Excluyeron a los pacientes con eGFR <40 mL/minuto y 25(OH)D <30 ng/mL, así como a los pacientes con malabsorción conocida o uso de medicamentos que pueden elevar el nivel de PTH. Encontraron un 8,9% con niveles elevados de PTH y calcio corregido por albúmina normal. García-Martin y col analizaron datos de 100 mujeres posmenopáusicas sanas en España. Después de excluir la TFG <70 y la 25(OH)D <30 ng/mL, el 6% tenía niveles elevados de PTH con calcio normal corregido por albúmina al inicio y en el seguimiento. Otros estudios, sin embargo, encontraron niveles elevados de PTH con calcio normal corregido por albúmina mucho menos comunes con una prevalencia de 0,2% a 3,3% al inicio y de 0% a 0,6% en la medición de seguimiento. Berger y col estudiaron 1.872 hombres y mujeres mayores de 35 años evaluados por riesgo de fractura (CaMOS). Después de excluir eGFR <60 ml/minuto y 25(OH)D <20 ng/mL, encontraron que el 3,3% tenía niveles elevados de PTH y calcio normal corregido por albúmina. Sin embargo, de los cincuenta y tres participantes sospechosos de tener HPTPn, veintiocho usaban agentes antirresortivos óseos y dieciseis usaban diuréticos.

Tomados en conjunto, estos estudios sugieren que los niveles elevados de PTH con calcio sérico normal son poco comunes. Además, en algunos de estos estudios no se excluyeron rigurosamente todas las causas del HPTS, no se midieron los niveles de calcio ionizado por lo general y no siempre se demostró que los sujetos tuvieran este patrón bioquímico de manera persistente. De hecho, la prevalencia de HPTPn verdadera puede ser incluso más baja que la indicada en estos estudios.

Calidad de vida y efectos o síntomas cardiovasculares / metabólicos

Los pacientes con HPTP grave claramente pueden tener síntomas neuropsiquiátricos y neuromusculares. En pacientes con HPTP leve, la causalidad de estos síntomas es menos clara. En un pequeño estudio (trece pacientes), Voss y col encontraron una disminución del funcionamiento físico y la calidad de vida (QOL) por SF-36 en pacientes con HPTPn⁶.

En HPTP asintomático, los estudios observacionales sugieren una mayor prevalencia de anomalías en los marcadores de resultados cardiovasculares, sin embargo no se ha probado la reversibilidad después de la cirugía paratiroidea⁴. Un estudio no encontró aumento en la rigidez arterial en pacientes con HPTPn. Hay datos contradictorios sobre la calcificación coronaria en HPTPn. Varios estudios han examinado la resistencia a la insulina en HPTPn. Cakir y colegas no encontraron evidencia de resistencia a la insulina en NPHPT en un seguimiento

de cuatro años. Dos estudios adicionales observaron una sensibilidad a la insulina normal en pacientes con NPHPT. Hagström y col encontraron que los pacientes con NPHPT tenían un perfil de lípidos más aterogénico, un índice de masa corporal más alto y niveles de glucosa más altos que los controles de la misma edad. Un estudio que comparó pacientes con HPHPT, NPHPT y controles observó que HPHPT y NPHPT tenían un perfil metabólico similar. En este estudio, los pacientes con NPHPT tenían una mayor prevalencia de intolerancia a la glucosa e hipertensión que los controles. Chen y col también encontraron un mayor riesgo de hipertensión en NPHPT que en los controles. Karras y col encontraron que la NPHPT se asoció con una glucosa en ayunas más alta que los controles y que la homeostasis de la glucosa puede mejorar después de la paratiroidectomía.

En resumen, los datos sobre los síntomas no clásicos y los riesgos cardiovasculares asociados con la NPHPT no son concluyentes. Además, debido a que muchos de los pacientes en estos estudios pueden no haber cumplido con los criterios rigurosos para el diagnóstico de HPTPN, la interpretación de estos datos es difícil.

Evolución de la bioquímica en el hiperparatiroidismo normocalcémico aparente

Tordjman y col siguieron a veinte pacientes con HPTPH y ninguno se volvió hipercalcémico durante los cuatro años de seguimiento. Lowe y col encontraron que 7/37 (19%) se volvieron hipercalcémicos durante aproximadamente tres años de seguimiento, y los individuos que se volvieron hipercalcémicos tenían un calcio sérico inicial más alto (9,7 mg/dL), eran mayores y tenían medidas de calcio en orina de 24 horas de referencia más altas. Cuarenta y uno por ciento desarrolló hipercalcemia, hipercalciuria, fractura y/o cálculos renales durante ese tiempo. En un estudio de 187 pacientes con NPHTP, el 19% desarrolló hipercalcemia durante seis años de seguimiento; sin embargo, la mayoría de estos pacientes se volvió hipercalcémica en los primeros dos años. En un estudio diferente de 71 pacientes con HPTP aparente, ninguno se volvió hipercalcémico, con una mediana de seguimiento de 23,1 meses. También es notable que algunos pacientes con niveles elevados de PTH y niveles normales de calcio sérico tienen una normalización de los niveles de PTH con el tiempo. En resumen, algunos pacientes con HPTPn desarrollan hipercalcemia con el tiempo, lo que hace que el diagnóstico sea más definitivo. Además, algunos pacientes experimentarán una normalización de los niveles de PTH con el tiempo⁷.

Localización

Durante las últimas décadas se han desarrollado modalidades avanzadas para la localización de paratiroides⁸. Sin embargo, no existe consenso con respecto al procedimiento de localización y el protocolo de imagen óptimos y los enfoques clínicos varían según la experiencia local y los factores institucionales.

La localización preoperatoria ahora se usa de forma rutinaria para guiar al cirujano de paratiroides. La localización exitosa parece ser menos probable en HPTPn en comparación con HPHPT. Un estudio que analizó las modalidades de imagen en pacientes con HPTPny HPHPT encontró que la ecografía localizó el 22%, la gammagrafía con TC-99-Sestamibi halló el 11,1% y la TC de paratiroides 4D situó el 55,6% de los pacientes con HPTPn. En cambio, en HPHPT, la ecografía localizó el 58,3%, la gammagrafía con TC-99-Sestamibi el 75% y la 4DCT también el 75% (IC 95%, 50,5-99,5). En el estudio de Siprova y col la gammagrafía con TC-99-Sestamibi tuvo éxito en el 14% de los pacientes normocalcémicos frente al 73% de los pacientes que se volvieron hipercalcémicos. Un estudio reciente que utilizó TC-99-Sestamibi SPECT/CT informó localización en el 86,0% de los pacientes con HPHPT y en el 59,4% de los pacientes con HPTPn .

La ecografía se utiliza ampliamente para detectar tejido paratiroideo patológico. Las glándulas paratiroides normales tienen un tamaño aproximado de 4 mm y por lo general, no se visualizan en la ecografía. Sin embargo, los adenomas paratiroides son más grandes que las glándulas paratiroides normales y aparecen como estructuras hipocogénicas bien definidas, redondas u ovaladas. Los adenomas paratiroides más grandes pueden mostrar cambios quísticos, calcificaciones y lobulaciones. La ecografía es útil para detectar adenomas paratiroides ubicados cerca de la glándula tiroides o la porción cervical superior del timo. Sin embargo, la ecografía a menudo no puede detectar adenomas paratiroides ubicados detrás de la tráquea o el esófago, o lesiones ectópicas. Las regiones paratiroides ectópicas, que van desde la bifurcación carotídea hasta la escotadura esternal y la arteria carótida, son muy recomendables para incluirlas en el campo de la ecografía. La sensibilidad de la ecografía varía según la ubicación de la lesión paratiroidea; se informó que su sensibilidad general era del 55% al 87% y es especialmente baja en casos con tejidos paratiroides ectópicos o HPTP normocalcémico. El valor predictivo positivo de la ecografía oscila entre el 93% y el 97% y su especificidad oscila entre el 40% y el 98%.

Las ventajas de la ultrasonografía incluyen la falta de exposición a la radiación, el bajo costo, la conveniencia y la capacidad de detectar patología concomitante de la glándula tiroides. Sin embargo, los resultados dependientes del operador y su baja sensibilidad para tejido paratiroideo ectópico, adenomas paratiroides pequeños y masas intratiroides son limitaciones de esta modalidad. Los resultados falsos positivos debidos a nódulos tiroideos y ganglios linfáticos agrandados también deben tenerse en cuenta.

La biopsia por aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ultrasonido con medición de PTH intraquística podría considerarse en casos difíciles. Este es un método altamente específico para la localización de paratiroides. Sin embargo, el riesgo de paratiromatosis, hematoma, absceso e inflamación es una barrera para su uso generalizado. En particular, la PAAF de paratiroides no debe realizarse cuando se sospecha cáncer de paratiroides debido al riesgo de siembra o diseminación del tejido paratiroideo. Además, la PAAF paratiroidea

no puede distinguir de forma fiable entre lesiones paratiroides benignas y malignas. Dados los riesgos antes mencionados, la PAAF paratiroidea debe limitarse a pacientes cuidadosamente seleccionados.

Hallazgos quirúrgicos

Existe alguna evidencia de que la enfermedad de glándulas múltiples (MGD por sus siglas en inglés) es más común en NPHPT que en HPHPT. Kiriakopoulos y col no observaron diferencias en la MGD (16,8%), pero los adenomas fueron más pequeños en NPHPT en comparación con HPHPT. Lim y col evaluaron a 573 pacientes que se sometieron a paratiroidectomía por HPTP. Dividieron a los pacientes en tres grupos: cuatrocientos cinco con niveles elevados de PTH y calcio, setenta y dos con hipercalcemia y niveles normales de PTH y noventa y seis con niveles elevados de PTH y calcio normal. NPHPT se asoció con MGD en 43 (45%, $P < .001$). El 10% de los pacientes con hipercalcemia y niveles normales de PTH y el 9% de los pacientes con niveles elevados de PTH y calcio tenían DGM. En la regresión logística, los predictores significativos de DGM fueron el subtipo normocalcémico y la HF positiva. Las tasas de normalización bioquímica a los doce meses después del tratamiento quirúrgico fueron $>98\%$ en los tres grupos. Otro estudio observó una alta incidencia de DGM en sus pacientes con HPTPH que se sometieron a paratiroidectomía (53,5%).

Pandian y col analizaron la base de datos del Programa de mejora de la calidad de la cirugía endocrina colaborativa (6836 con HPHPT y 733 con NPHPT). La resección de una sola glándula fue más común en HPHPT que en NPHPT (73,3% frente a 47,5%, $P < 0,05$). Los pacientes con HPTPH tuvieron una tasa más alta de resección subtotal (3,5 glándulas) en comparación con los pacientes con HPPTP (10,0% frente a 4,7%, $p < 0,05$). Se notificó hiperplasia multiglándula en el 43,1% de los pacientes con HPTPH frente al 21,9% de los pacientes con HPPT. En la cohorte de NPHPT, 47 pacientes (6,4%) se sometieron a cirugía reparadora en comparación con 307 pacientes (4,5%) con HPHPT.

Niveles de PTH después de la cirugía

Caldwell y col informaron que alrededor de un tercio de los pacientes con cirugía de paratiroides exitosa en un centro de atención terciaria tenía niveles elevados de PTH después de la cirugía⁹. En una revisión de la literatura, de la Plaza Llamas y col encontraron una prevalencia media de niveles elevados de PTH después de la cirugía de paratiroides por HPTP del 23,5%, que oscila entre el 3% y el 46%. La resolución quirúrgica de la hipercalcemia presumiblemente representa una cura; sin embargo, la elevación persistente de los niveles de PTH puede estar asociada con un mayor riesgo de recurrencia. La persistencia de la elevación del nivel de PTH después de una cirugía paratiroidea exitosa es probablemente multifactorial, incluida la captación de calcio en el esqueleto,

la deficiencia de vitamina D, la ingesta o absorción inadecuada de calcio, la sensibilidad periférica reducida a la PTH, la ERC subyacente y la fuga renal de calcio. Hay muchos menos datos sobre la persistencia de la elevación de los niveles de PTH después de la cirugía en HPTn, aunque Sho y col encontraron niveles persistentemente elevados de PTH en el 46,5% de los pacientes. Desde un punto de vista práctico, la elevación persistente de los niveles de PTH después de la cirugía paratiroidea es más difícil de entender para los pacientes y los médicos en el paciente que nunca ha tenido hipercalcemia que en el paciente cuya hipercalcemia se curó quirúrgicamente.

Respuesta esquelética a la cirugía

La DMO aumenta después de la cirugía paratiroidea curativa en HPHPT, y el riesgo de fractura puede disminuir después de la cirugía paratiroidea curativa. Hay datos limitados en NPHPT. Koumakis y col encontraron aumentos similares en la DMO un año después de la cirugía de paratiroides en pacientes con HPHPT en comparación con pacientes con NPHPT. Sho y col comunicaron un aumento del 5,6% en la DMO más de dos años después de la operación en los pacientes en los que se normalizaron los niveles de PTH. Sin embargo, en los pacientes con niveles de PTH persistentemente elevados, no hubo cambios en la DMO (46,5% del grupo).

Cambios cardiovasculares y neuropsiquiátricos después de la cirugía

Los efectos de la cirugía paratiroidea sobre los riesgos cardiovasculares y los síntomas neuropsiquiátricos en HPHPT leve no están claros. En estos pacientes, la mejora de la calidad de vida es mayor en los estudios observacionales que en los ensayos aleatorios, lo que sugiere que puede haber un sesgo. Hay menos datos disponibles para NPHPT. Beysal y col informaron factores de riesgo cardiovascular en pacientes sometidos a cirugía paratiroidea por HPHPT y HPTn. Después de la paratiroidectomía, la presión arterial, el colesterol total y la evaluación del modelo homeostático de la resistencia a la insulina disminuyeron en ambos grupos de PHPT. Como se señaló, un estudio observó mejoras en la homeostasis de la glucosa después de la paratiroidectomía en HPTn. Un estudio de calidad de vida en pacientes sometidos a paratiroidectomía por HPT sugirió una leve mejoría en la calidad de vida en HPTn. Se aplican a este estudio las mismas limitaciones que a otras series quirúrgicas de cirugía de paratiroides sobre la calidad de vida sin un grupo de control.

Tratamiento farmacológico

Al igual que los pacientes con HPHPT leve que reciben tratamiento médico, es adecuada una ingesta total normal de calcio procedente de la dieta y suplementos de aproximadamente 1.000 a 1.200 mg diarios¹. Las

dosis normales de vitamina D para alcanzar un nivel de 25(OH)D de 30 a 50 ng/mL son razonables. Se ha demostrado que el alendronato mejora la densidad mineral ósea en HPHPT. Casereo y col estudiaron a treinta pacientes con NPHPT asignados al azar a 2.800 UI de vitamina D por semana o 2.800 UI de vitamina D y alendronato 70 mg por semana. A los doce meses, la DMO en el grupo de alendronato aumentó significativamente en la región lumbar, el cuello femoral y el fémur total. El mayor aumento (4,7%) fue en la columna lumbar.

El cinacalcet (como hidrocloreuro) está aprobado para el tratamiento de la hipercalcemia significativa en pacientes con cáncer de paratiroides y HPHPT que no pueden o no quieren someterse a una cirugía. Dado que el principal efecto es sobre el calcio sérico, normalmente no se recomendaría cinacalcet en NPHPT. Brardi y col estudiaron cuatro pacientes con HPHPT y seis pacientes con HTPTn y cálculos renales. Cinacalcet se administró en una dosis para normalizar los niveles de PTH. Durante un período de seguimiento de diez meses hubo una disminución en el número y tamaño de los cálculos renales. Este estudio está limitado por la combinación de HTPTn y NPHPT, así como por el pequeño tamaño de la muestra y el breve período de seguimiento.

Diagnóstico del paciente eucalcémico con niveles elevados de PTH

El diagnóstico de NPHPT solo debe hacerse en el paciente con niveles persistentemente elevados de PTH durante al menos tres a seis meses con albúmina normal corregida y calcio ionizado después de que se hayan excluido rigurosamente las causas de hiperparatiroidismo secundario y se hayan considerado los medicamentos que podrían elevar el nivel de PTH. La presencia de hipercalcemia intermitente o hipercalcemia ionizada debe dar lugar a la reclasificación del paciente como HPHPT. Además, las mujeres mayores con niveles elevados de PTH sin factores secundarios y niveles de calcio sérico en el extremo más alto de lo normal en comparación con el nivel más bajo de lo normal o con un calcio sérico que ha progresado de lo normal más bajo a lo normal más alto pueden tener más probabilidades de desarrollar HPHPT en el futuro. Basado en los hallazgos de Kalaria y col también sugerimos considerar la medición de los niveles de PTH en al menos dos plataformas analíticas diferentes. Además, recomendamos considerar la evaluación de la función renal mediante un segundo método (cistatina C plasmática o aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas) en pacientes de edad avanzada y pacientes con baja masa muscular. Algunos han sugerido el uso de una relación calcio/fósforo o un índice de función paratiroidea (usando los niveles de calcio, fosfato y PTH) para discriminar HTPTn de HPTPSn. Estos estudios están limitados por la falta de medición de calcio ionizado y diseño retrospectivo.

Bibliografía

1. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ et al. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism: summary statement and guidelines from the fifth international workshop. *J Bone Mineral Res.* 2022; 37(11): 2293-2314. doi:10.1002/jbmr.4677
2. El-Hajj Fuleihan G, Chakhtoura M, Cipriani C et al. Classical and nonclassical manifestations of primary hyperparathyroidism. *J Bone Mineral Res.* 2022; 37(11): 2330-2350. doi:10.1002/jbmr.4679
3. Zavatta G, Clarke BL. Normocalcemic hyperparathyroidism: a heterogeneous disorder often misdiagnosed? *JBMR Plus.* 2020; 4(8): e10391. doi:10.1002/jbm4.10391
4. Shaker JL et al. The Eucalcemic Patient With Elevated Parathyroid Hormone. *Journal of the Endocrine Society*, 2023, Vol. 7, N° 43.
5. Schini M, Jacques RM, Oakes E, Peel NFA, Walsh JS, Eastell R. Normocalcemic hyperparathyroidism: study of its prevalence and natural history. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4): e1171-e1186. doi:10.1210/clinem/dgaa084
6. Voss L, Nobreaga M, Bandeira L. Impaired psysical fuction and evaluation of quality of life in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *Bone.* 2020; 141: 115583. doi:10.1016/j.bone.2020.115583
7. Yener Ozturk F, Erol S, Canat MM et al. Patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism may have similar metabolic profile as hypercalcemic patients. *Endocr J.* 2016; 63(2): 111-118. doi: 10.1507/endocrj.ej15-0392
8. Perrier N, Lang BH, Farias LCB et al. Surgical aspects of primary hyperparathyroidism. *J Bone Mineral Res.* 2022; 37(11): 2373-2390. doi:10.1002/jbmr.4689
9. Pandian TK, Lubitz CC, Bird SH, Kuo LE, Stephen AE. Normocalcemic hyperparathyroidism: a collaborative endocrine surgery quality improvement program analysis. *Surgery.* 2020; 167(1): 168-172. doi:10.1016/j.surg.2019.06.043

Capítulo 5

EMBRIOLOGÍA NORMAL Y ECTÓPICA

Fabio Montenegro
Marília D'Elboux Guimarães Brescia
Luiz Paulo Kowalski

El conocimiento de las paratiroides puede ser considerado muy reciente en la historia de la Medicina. El avance de la cirugía en Europa en la segunda mitad del siglo XIX contribuyó para que se supiera de dichas glándulas: aunque Sandström nominó y describió con detalle las nuevas pequeñas estructuras que él encontró cerca de la tiroides, fue solamente el problema clínico de la tetania después de la tiroidectomía que llevó a Gley a redescubrir el hallazgo del estudiante de medicina sueco¹.

Así, fue la falta de función de las paratiroides (hipoparatiroidismo post operatorio) lo que primero demostró la importancia de ellas para los cirujanos. Sin embargo, el hiperparatiroidismo clínico por adenoma y su tratamiento fueron los grandes motores para los estudios anatómicos: si uno puede evitar daño sin ver las paratiroides en una tiroidectomía, el mismo no puede sanar el hiperparatiroidismo sin conocer y saber dónde encontrar la paratiroides².

El conocimiento de la enfermedad y los problemas del tratamiento por los que pasó el capitán Charles Martell (paciente) fueron importantes para el conocimiento de la anatomía normal y patológica de las paratiroides. Tras seis operaciones sin resultado en el cuello, Martell tomó conocimiento de una necropsia realizada en Suecia con un tumor de paratiroides en el mediastino³. En 1932, Martell pidió a sus médicos una nueva intervención, pero no más en el cuello sino en la cavidad torácica. Después de un poco de vacilación (las operaciones en la cavidad torácica eran un gran desafío para la época), Churchill y Cope abrieron el esternón; el tumor fue finalmente encontrado junto al timo⁴. El hallazgo fue una sorpresa para los cirujanos de la época. La posición esperada era cerca de la tiroides. Si una glándula paratiroides estuviera ubicada en otro sitio no sería considerada "normal". Nació el concepto de ectopia de las paratiroides, aunque muchas de esas glándulas tuviesen una actividad normal, fuera del sitio donde se esperaba que ellas estuviesen

y que tampoco tengan propensión a originar neoplasia por esta localización llamada “ectópica”.

Se hicieron muchas investigaciones para entender las posiciones de dichas “ectopias” de las paratiroides. La mejor forma era entender el origen y desarrollo de la glándula.

El origen de la paratiroides y la escala filogenética

Las paratiroides son identificadas en los tetrápodos, los vertebrados con cuatro patas. Están asociadas a las diversas adaptaciones necesarias para la ocupación del medio terrestre por los animales, hace cerca de trescientos cincuenta millones de años. La parathormona (PTH), su producto de secreción, fue una adaptación para el control de la homeostasis extracelular del calcio en el nuevo ambiente.

Sin embargo, la PTH es detectada en algunos peces que no poseen la glándula paratiroides⁵. Una investigación con los genes *Glial cells missing 2* (*Gcm-2*, necesario para la formación de la paratiroides), PTH y *CasR* (gene del receptor sensible al calcio) permitió suponer que las paratiroides constituyen una transformación de parte de las branquias de los peces⁶. Esa observación torna más clara la comprensión de la embriología en los humanos, aunque la situación final de posición sea muy diferente entre los mamíferos, como se comentará abajo.

Embriología simplificada de las paratiroides

El desarrollo de las paratiroides está relacionado al aparato branquial del embrión. En el periodo de organogénesis (de la cuarta a la octava semana) del embrión hay un cambio en su forma: de recto pasa a curvo y en la porción cefálica se pueden ver las hendiduras branquiales. En la faringe primitiva están las bolsas faríngeas que corresponden a las hendiduras vistas desde la cara externa (Figura 1).

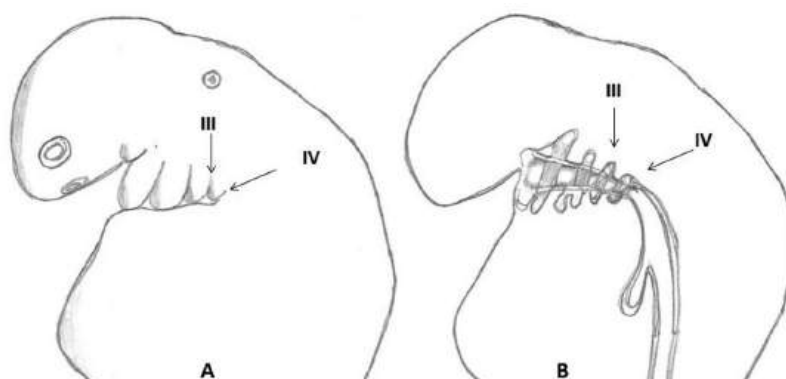


Figura 1. Esquema del embrión humano con 3 mm (cerca de cuatro semanas). **A.** La cara externa con las hendiduras branquiales. **B.** La porción endodérmica con las bolsas faríngeas.

En humanos, las glándulas inferiores tienen su origen en la tercera bolsa faríngea junto al timo y las glándulas superiores se originan de la cuarta bolsa faríngea (Figura 2).

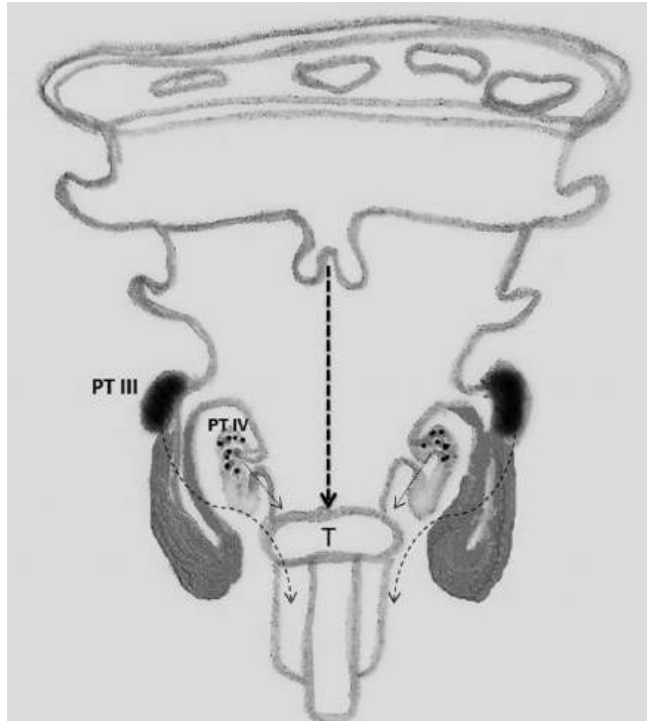


Figura 2. Esquema de la vista ventral de la faringe primitiva, cerca de la cuarta semana. La paratiroides inferior (PT III) se origina en la tercera bolsa faríngea con el timo y normalmente baja hasta el polo inferior de la tiroides (T). Puede no bajar (glándulas no descendidas) o descender hasta el mediastino. La paratiroides superior (PT IV) tiene origen en la cuarta bolsa faríngea y sigue cerca del tubérculo de Zuckerkandl de la tiroides. Su sitio final también puede cambiar.

Lo mismo ocurre con los monos, pero en perros, gatos, conejos y cabras la paratiroides proveniente de la tercera bolsa está en el polo superior de la tiroides y la cara posterior o dentro de la tiroides. En el ratón, solo hay paratiroides formadas en la tercera bolsa faríngea⁷.

Migración de las paratiroides (Figura 2). Las paratiroides suelen presentar variaciones en su número y en su sitio final en el individuo, muy relacionadas a los eventos durante la migración. Tales variaciones son de gran relevancia clínica.

Variaciones del número de paratiroides

El número normal de paratiroides de una persona es en verdad desconocido. Hasta hoy, la tecnología de imagen no nos puede mostrar una paratiroides

normal en la mayoría de las personas. El conocimiento está basado en investigaciones anatómicas y en la experiencia quirúrgica.

Se admite que más frecuentemente existen cuatro glándulas. Muchos estudios no alcanzan la cifra de cuatro en todos los casos. Se puede discutir si es verdad que el individuo tiene menos que cuatro, o que la búsqueda fue insuficiente. Según Mac Callum, el número de paratiroides descritas “se deben a la paciencia y persistencia del investigador”⁸.

Hay enfermedades raras en que no hay desarrollo de paratiroides como en algunos portadores de síndromes (Digeorge, HDR y Kenny-Caffey) o destrucción por autoinmunidad⁹.

Desde el punto de vista quirúrgico, las paratiroides supernumerarias son más relevantes y no poco frecuentes en los casos de enfermedad multiglandular¹⁰. Hasta el 13% de los individuos tienen más que cuatro paratiroides¹¹. Lo más frecuente es la presencia de una quinta paratiroides, pero hay situaciones de múltiples glándulas llamada paratiromatosis¹². En la mayoría de los casos, la paratiroides supernumeraria es encontrada debajo de la tiroides en el ligamento tirotímico. Sin embargo, ella puede asumir una posición “ectópica”.

Variaciones de posición (“ectopias”)

Las paratiroides llamadas ectópicas suelen encontrarse en el timo. Pero ellas también fueron descritas en localizaciones más lejanas. Se dice que las variaciones son más comunes en las inferiores, por su trayecto más largo de migración.

Hay glándulas que no migran llamadas “no descendidas”. Frecuentemente su sitio de localización es cerca de la glándula submandibular. Pueden estar más altas en la faringe¹³ (Figura 3).

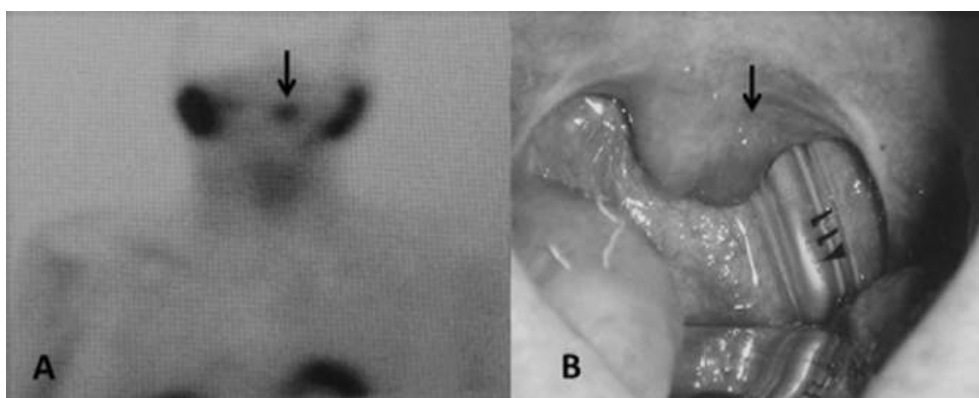


Figura 3. Caso de paratiroides supernumeraria localizada en la faringe para-uvular izquierda. **A.** Centellografía de paratiroides con Tecnecio 99m-MIBI. La flecha muestra la captación en la faringe, a la misma altura de las glándulas parótidas.

B. La paratiroides en su posición junto a la úvula, antes de la cirugía.

Muchas otras ectopias son descritas: retroesofágicas, intratiroides, intravagales, intralaríngeas, intraparotídeas y hasta en el triángulo posterior del cuello¹⁴⁻¹⁶ (Figura 4). La característica más constante de las paratiroides es su inconstancia de posición.

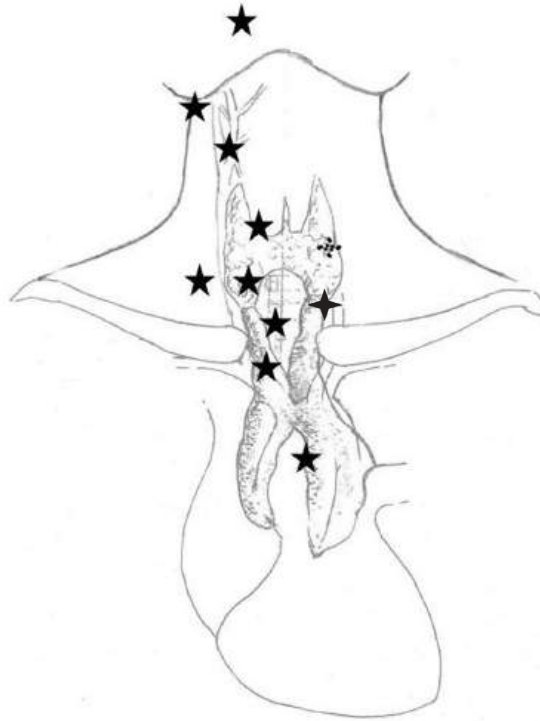


Figura 4. Representación esquemática de las ectopias de las paratiroides (estrellas con cinco puntas). A la izquierda la posición más común de las paratiroides (estrellas con cuatro puntas).

Bibliografía

1. Thompson NW. The history of hyperparathyroidism. *Acta Chir Scand.* 1990; 156(1): 5-21.
2. Cope O. The story of Hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *New Eng J Med.* 1966; 274(21): 1174-82.
3. Bergstrand H. Ostitis fibrosa generalisata Recklinghausen mit pluriglandulärer Affektion der innersekretorischen Drüsen und röntgenologisch nachweisbaren Parathyreoideatumor. *Acta Med Scand.* 1931; 76: 128-153.
4. Albright F, Ellsworth R. *Uncharted Seas.* Kalmia Press. Portland. 1990. pp. 80-82.
5. Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *J Endocrinol.* 2005; 187(3): 311-25.
6. Okabe M, Graham A. The origin of the parathyroid gland. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101(51): 17716-9.

7. Kameda Y. Cellular and molecular mechanisms of the organogenesis and development, and function of the mammalian parathyroid gland. *Cell Tissue Res.* 2023 Jul 6. doi: 10.1007/s00441-023-03785-3
8. Manfredi F. Injertos paratiroideos experimentales y clínicos. Tesis de Profesorado. Facultad de Ciencias Médicas-Escuela de Medicina. Buenos Aires, 1943. 175 p.
9. Mannstadt M, Cianferotti L, Gafni RI, Giusti F, Kemp EH, Koch CA, Roszko KL, Yao L, Guyatt GH, Thakker RV, Xia W, Brandi ML. Hypoparathyroidism: Genetics and Diagnosis. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(12): 2615-2629.
10. d'Alessandro AF, Montenegro FL, Brandão LG, Lourenço DM Jr, Toledo Sde A, Cordeiro AC. Supernumerary parathyroid glands in hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2012; 58(3): 323-7.
11. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery.* 1984; 95(1): 14-21.
12. Reddick RL, Costa JC, Marx SJ. Parathyroid hyperplasia and parathyromatosis. *Lancet.* 1977; 1(8010): 549.
13. Chan TJ, Libutti SK, McCart JA, Chen C, Khan A, Skarulis MK, Weinstein LS, Doppman JL, Marx SJ, Alexander HR. Persistent primary hyperparathyroidism caused by adenomas identified in pharyngeal or adjacent structures. *World J Surg.* 2003; 27(6): 675-9.
14. Montenegro FL, Tavares MR, Cordeiro AC, Ferraz AR, Ianhez LE, Buchpigel CA. Intrathyroidal supernumerary parathyroid gland in hyperparathyroidism after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(1): 293-5.
15. Lack EE, Delay S, Linnoila RI. Ectopic parathyroid tissue within the vagus nerve. Incidence and possible clinical significance. *Arch Pathol Lab Med.* 1988; 112(3): 304-6.
16. Ratour J, Hojajj F, Anagnostis P, Handra-Luca A. Parotid and periparotid parathyroid ectopy. *Ann Diagn Pathol.* 2014; 18(1): 41-2.

DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO

Xavier Serres Créixams
José Miguel Escudero Fernández
Carmela Iglesias Felip

El uso de la ecografía de alta resolución ha facilitado una mejor caracterización de las glándulas paratiroides y detección de lesiones, pero también ha supuesto un aumento en la observación de incidentalomas paratiroides en estudios realizados por otro motivo en pacientes asintomáticos. De igual forma, se han ampliado los procedimientos diagnósticos (biopsia o punción) y terapéuticos (ablación por radiofrecuencia, ablación térmica, ultrasonidos de alta intensidad o HIFU para las lesiones sólidas o aspiración o alcoholización para las quísticas) guiados por ecografía sobre las lesiones paratiroides¹.

Anatomía normal de las glándulas paratiroides

Las glándulas paratiroides son cuatro pequeñas glándulas con morfología aplanada de 2-4 mm de diámetro transversal y 4-6 mm de diámetro craneocaudal, para un volumen total de 120 mg en mujeres y 142 mg en hombres². Las dos glándulas superiores muestran una localización constante adyacente al polo superior de los lóbulos tiroideos cerca de la unión cricotiroidea, mientras que las dos inferiores son más variables debido a su relación con el timo, ya que ambos derivan del tercer arco branquial en contraposición con las superiores que derivan del cuarto arco branquial². La mayoría de las glándulas paratiroides inferiores se sitúa adyacente al margen lateral del polo inferior del tiroides (50%) pero puede estar localizada en cualquier punto de la diagonal que va desde el ángulo de la mandíbula hasta en el mediastino superior (35%).

Existe un 2% de glándulas paratiroides de localización intratiroidea³, mientras que el resto pueden ser subcapsulares, extracapsulares en contacto con la cápsula tiroidea o peritiroideas sin contacto con dicha capsula⁴.

Hasta un 13% de personas presenta glándulas supernumerarias además de las cuatro habituales, la mayoría de ellas en el timo³.

Técnica ecográfica para la correcta identificación de las glándulas paratiroides

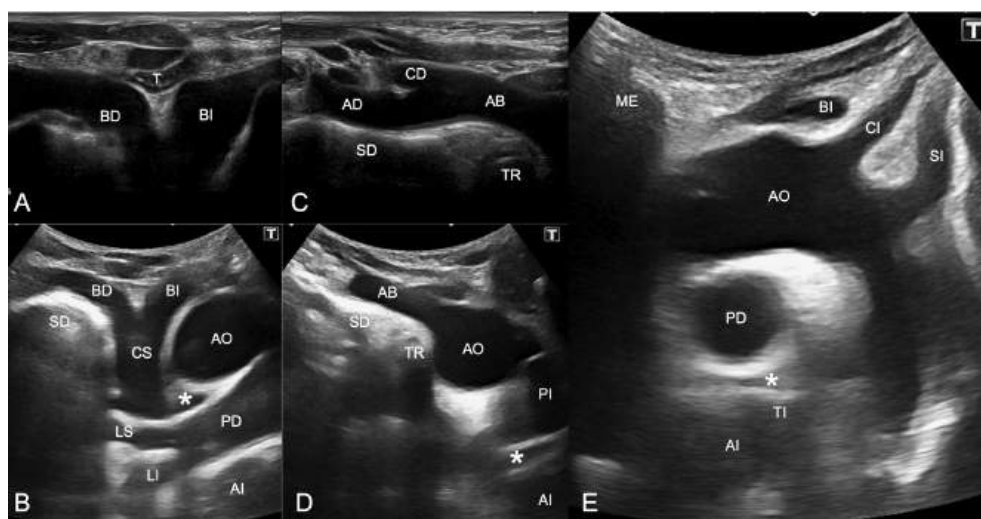


Figura 1. Secciones supraesternales de la encrucijada cérvico-mediastínica. **A.** Sección coronal con un transductor lineal a través de los dos troncos venosos braquiocefálicos, el derecho (BD) y el izquierdo (BI). La lengüeta superior del timo (T) se extiende por delante de estas estructuras venosas. **B.** Sección coronal del mediastino con un transductor convexo. Troncos venosos braquiocefálicos derecho (BD) y izquierdo (BI) que confluyen en la vena cava superior (CS). Aorta (AO). Arteria pulmonar derecha (PD) y su bifurcación intramediastínica en la arteria del lóbulo superior (LS) e inferior (LI) derechos. Aurícula izquierda (AI). Artefacto del lóbulo superior derecho (SD). Porción retroaórtica del seno transverso del pericardio (*). **C.** Sección coronal oblicua con el transductor lineal a través del tronco arterial braquiocefálico (AB) con la bifurcación en arteria subclavia derecha (AD) y en carótida derecha (CD). Artefacto del lóbulo superior derecho (SD) y de la tráquea (TR). **D.** Sección coronal oblicua con el transductor convexo a través del tronco arterial braquiocefálico (AB). Aorta (AO). Seno transverso del pericardio (*). Arteria pulmonar izquierda (PI). Aurícula izquierda (AI). Artefacto del lóbulo superior derecho (SD) y de la tráquea (TR). **E.** Sección parasagital oblicua con el transductor convexo a través del cayado de la aorta. Tronco venoso braquiocefálico izquierdo (BI). Arteria carótida izquierda (CI). Arteria subclavia izquierda (SI). Aorta (AO). Arteria pulmonar derecha (PD). Seno transverso del pericardio (*). Artefacto traqueobronquial izquierdo (TI). Aurícula izquierda (AI). Artefacto producido por el manubrio esternal (ME).

El estudio de las glándulas paratiroides se tiene que realizar con el paciente en decúbito supino y el cuello en hiperextensión, con un cojín detrás de la parte baja del cuello, usando una sonda lineal de alta frecuencia y escaneando el cuello en planos sagital y transverso desde la bifurcación carotidea hasta la encrucijada cérvico-mediastínica⁵.

Hacer que el paciente trague durante la exploración puede poner de manifiesto las glándulas inferiores que pueden quedar ocultas detrás del

extremo proximal de las clavículas⁶. El control de la respiración y de la presión intratorácica también es importante y la maniobra de Valsalva puede ayudar a una mejor visualización.

La compresión paulatina con el transductor permite separar diferentes estructuras por el deslizamiento que hay entre las fascias que delimitan los distintos compartimentos del cuello y que se extienden hacia el mediastino, lo cual permite diferenciar, por ejemplo, a algunos adenomas paratiroides que se pueden confundir con el tejido de partes blandas adyacente⁷.

En casos de obesidad puede ser conveniente estudiar la encrucijada cérvico-mediastínica con el transductor convexo ajustando la frecuencia a la profundidad deseada, pero empezando el estudio con la frecuencia más alta. (Figura 1). Para un buen estudio de la patología paratiroidea deberíamos identificar la confluencia de los troncos venosos braquiocefálicos, en el plano más anterior y retroesternal. Por delante de los troncos venosos braquiocefálicos es por donde transcurre y donde vamos a encontrar los polos superiores del timo. También deberíamos identificar el tronco arterial braquiocefálico y su bifurcación en carótida y subclavias derechas. En un plano oblicuo paratraqueal izquierdo también se puede identificar el origen de la arteria carótida y de la arteria subclavia izquierdas en el margen superior del cayado de la aorta. En estas localizaciones debemos tener en cuenta los artefactos que nos producen los segmentos apicales de los lóbulos superiores de ambos pulmones. La ausencia del timo en los adultos y la interposición del pulmón no permite una correcta valoración del mediastino anterior, próximo al pericardio, hasta donde puede llegar esta localización ectópica de las glándulas paratiroides inferiores.

Eficacia de la ecografía en la detección de las alteraciones de las glándulas paratiroides

La ecografía muestra una mejor resolución espacial que otras pruebas de imagen como TC o RM para la detección de lesiones paratiroides y una sensibilidad similar o superior a la de procedimientos diagnósticos isotópicos como la gammagrafía con Sestamibi Tc99m, el TC de emisión de fotón simple (SPECT) o la tomografía por emisión de positrones (PET-TC o PET-RM)^{8, 9}. Akbaba y cols muestran una sensibilidad y eficacia diagnóstica de la ecografía del 87,2% y 83%, respectivamente, en comparación con los del Sestamibi Tc99m (70,2% y 69,4%), con los del SPECT (75,5%, 74,5%) y con los de la RM (63,8% y 63,3%), aunque una menor especificidad (25% la ecografía, 50% Sestamibi Tc99m, 50% SPECT y 63,3% la RM)¹⁰.

El PET/TC 18F-colina ha mostrado una eficacia interesante en aquellos pacientes en que estudios previos muestran resultados negativos o discordantes^{11, 12}. Noltes y cols¹³ demostraron una mayor eficacia del PET/RM 18F-colina que la combinación de ecografía y gammagrafía Sestamibi Tc99m para la detección de adenomas paratiroides.

El PET/TC 18F-colina también mostró buenos resultados para la detección de la hiperplasia paratiroidea cuando se comparaba con la ecografía y la gammagrafía Sestamibi Tc99m^{14, 15}.

La sensibilidad de la ecografía depende de la localización de la glándula y puede beneficiarse del uso de Doppler¹⁰ o de contraste ecográfico¹⁶.

La ecografía alcanza sensibilidades del 68-95% en comparación con el 72-89% de métodos isotópicos para la detección de lesiones tipo adenoma-carcinoma, mientras que la sensibilidad es menor para la detección de hiperplasia paratiroidea¹⁷⁻²⁰. La combinación de ambas técnicas aumenta la eficacia hasta el 96%^{18, 21, 22}.

A pesar de que la ecografía es la técnica de imagen con una mayor resolución espacial de todas las que utilizamos para estudiar las alteraciones de las glándulas paratiroides, también es cierto que los resultados no son los esperados en la práctica clínica habitual. Esto es debido a las limitaciones anatómicas ineludibles relacionadas con la técnica de los ultrasonidos, pero también es una de las exploraciones en las que se acentúa el hecho de ser un examen operador dependiente. La limitación del manubrio esternal, los extremos proximales de las clavículas, las primeras costillas y la tráquea así como los artefactos de refracción de los músculos esternocleidomastoideos y los propios troncos supraaórticos y los artefactos de reflexión de las superficies pleurales apicales no facilitan la aproximación ecográfica a esta región cérvico-mediastínica y en especial la región tirotímica que siempre debería quedar incluida en el estudio cervical de la glándula tiroides y las paratiroides. El hecho que la ecografía sea una técnica en tiempo real nos permite valorar, por ejemplo, la transmisión del latido cardíaco y la respiración que es más evidente en las estructuras extratiroides, situadas en la grasa móvil, cervicomedial. En cambio, la glándula tiroides se mantiene fija y anclada a la tráquea.

Ecoestructura normal de las glándulas paratiroides

Las glándulas paratiroides normales pueden ser difíciles de detectar por ecografía por su pequeño tamaño y por una ecogenicidad que puede ser similar a la de la glándula tiroidea u otras estructuras adyacentes. Es importante reconocer su localización ante procedimientos quirúrgicos de la región tiroidea para permitir su preservación.

La morfología de las glándulas paratiroides es ovalada en la mayoría de los casos, siendo de forma menos frecuente redonda o elongada²³.

La ecogenicidad de las glándulas paratiroides depende de la proporción entre células oxifílicas o oncocíticas, con mayor porcentaje de mitocondrias y de sus receptores dependiente de calcio que parecen condicionar la hiperecogenicidad y de células principales que condicionan la hipoecogenicidad (abundantes en los adenomas), así como de la proporción entre tejido fibrovascular y tejido graso²⁴.

En la mayoría de los casos muestran una ecogenicidad similar a la glándula tiroidea^{4, 18, 23}, aunque con un aspecto algo heterogéneo por la mezcla de los componentes descritos²⁴.

El porcentaje de tejido graso suele aumentar con la edad, por lo que la hiperecogenicidad global de la glándula también aumenta²⁵.

En un porcentaje bajo de casos (aproximadamente 5%), varios artículos describen focos hipoecogénicos intraglandulares de naturaleza incierta, aunque podrían corresponder a componente quístico^{23, 26, 27}.

La mayoría de las glándulas paratiroides normales no mostraba señal Doppler, mientras que alrededor de un 5% presentaba una escasa señal Doppler puntiforme²³.

Consideramos que hay una cierta discrepancia acerca de cuál es la ecogenicidad de las glándulas paratiroideas normales y la respuesta no es unívoca. En nuestra opinión, no existe suficiente evidencia demostrada acerca del aspecto ecográfico normal o del grado de ecogenicidad normal de las glándulas paratiroideas, por su tamaño, por la edad del paciente, por su localización (a veces inaccesible a los ultrasonidos), por su composición histológica y por la presencia de otras estructuras anatómicas (los ganglios linfáticos, el timo hiperplásico (Figura 2), el timo aberrante, la lobulación posterior de los polos inferiores de la glándula tiroidea, los nódulos parásitos de la glándula tiroidea, los ganglios simpáticos cervicales, el esófago, los cartílagos cricotiroideos y traqueales, la musculatura cervical anterior, las alteraciones de la columna cervical como la espondiloartrosis, las alteraciones vasculares o del conducto torácico) o tumores de otro origen que pueden generar confusión al ecografista, tanto en la detección de las glándulas paratiroideas normales como las patológicas, especialmente cuando hay limitaciones en el acceso ecográfico, cuando no se conoce la anatomía de la encrucijada cérvico-mediastínica, cuando no se dispone de un buen equipo o no está bien ajustado.

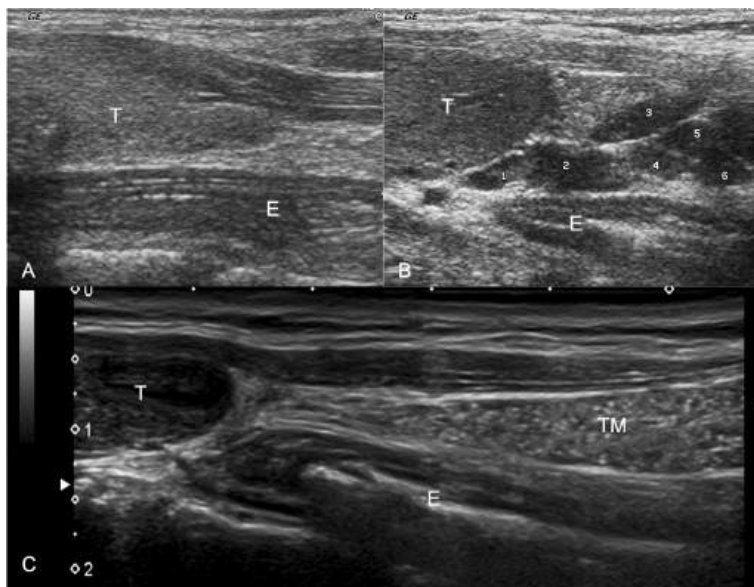


Figura 2. Secciones ecográficas sagitales para mostrar la región paratraqueal izquierda que incluyen los polos inferiores de los lóbulos tiroideos inferiores (T) y el esófago (E). **A.** Sección normal. **B.** Sección en un paciente joven con una tiroiditis autoinmunitaria con múltiples ganglios en la región paratraqueal izquierda numerados del 1 al 6. **C.** Sección en una paciente joven con tiroiditis autoinmunitaria con una leve hiperplasia tímica (TM) con esta ecoestructura punteada ecógena característica.

Nuestra experiencia nos permite sugerir que las glándulas paratiroides superiores, en condiciones normales, prácticamente no son distinguibles ecográficamente y no se deben confundir con el ganglio simpático cervical mediano (Figura 3) o los cartílagos de la región cricotiroidea, que pueden dar artefactos y, con la edad, pueden calcificar de forma irregular.



Figura 3. Ejemplo de una visión ecográfica del ganglio simpático cervical medial. **A.** Sección axial del ganglio simpático cervical medial, situado por detrás de los vasos yugulocarotídeos izquierdos y la musculatura anterior del cuello. **B.** Sección sagital que muestra esta sección fusiforme. **C.** Sección sagital que nos permite confirmar que se trata de un ganglio simpático cervical por la continuidad con la raíz que conecta este ganglio con el simpático superior indicada con flechas amarillas.

En cambio, las glándulas paratiroides inferiores normales se pueden distinguir, precisamente, por su hiperecogenicidad homogénea que las permite diferenciar de la grasa de la región tirotímica, más bien hipocógena, y se encuentran de forma habitual cerca del polo inferior de los lóbulos tiroideos (Figura 4).

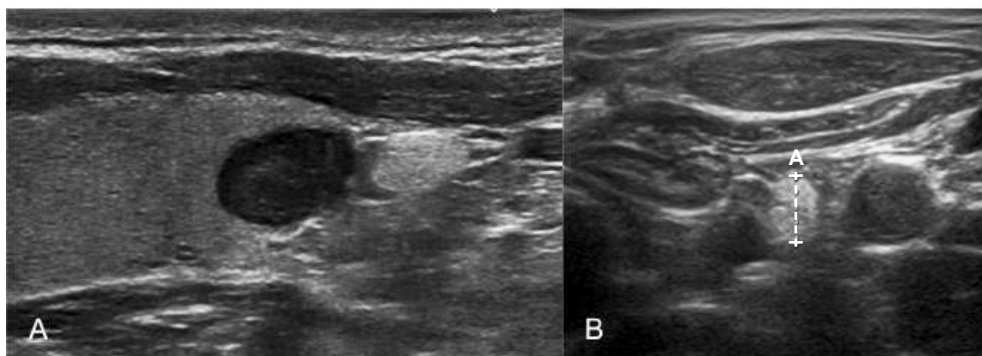


Figura 4. Pacientes sin alteraciones paratiroides en los que se detectan las glándulas paratiroides inferiores ecógenas, dentro de la normalidad. **A.** Sección sagital en la que se puede identificar el lóbulo tiroideo izquierdo con un nódulo hipocógeno en su polo inferior y por debajo la glándula paratiroidea inferior izquierda ecógena dentro de la normalidad. **B.** Sección ecográfica axial en la que, medial a la carótida, se identifica una glándula paratiroides ecógena dentro de la normalidad.

Si las glándulas paratiroides inferiores, en condiciones normales, fueran hipoecógenas serían indistinguibles, por ejemplo, de los ganglios de esta región anatómica. La alta prevalencia de tiroiditis autoinmunitaria, sobre todo en mujeres, consideramos que ha sido un motivo de confusión importante. En la tiroiditis autoinmunitaria hay un aumento del número y de las medidas de los ganglios paratraqueales que son el testimonio de la actividad inflamatoria que hay en la glándula tiroidea²⁸.

Estos ganglios no acostumbran a tener el hilio graso y su tamaño medio es de 9 mm aproximadamente y no están vascularizados, a diferencia de los pequeños adenomas paratiroides. En estos casos el Doppler y muy probablemente también el contraste ecográfico, nos ayudan a su diferenciación. Cuando el aporte vascular de dichos ganglios está presente suele localizarse en la región correspondiente al hilio graso¹⁸. Nuestra impresión es que en las tiroiditis autoinmunitarias las glándulas paratiroides normales se identifican mejor por su hipoecogenicidad, probablemente en relación con la infiltración de células oxifílicas.

Adenomas paratiroides

La mayoría de las lesiones detectadas en las glándulas paratiroides son adenomas únicos (80-85%), aunque hay casos de dobles adenomas, mientras que la hiperplasia representa un 15-20% y los carcinoma paratiroides sólo un 1%¹.

Los adenomas paratiroides suelen ser lesiones ovaladas o menos frecuentemente multilobuladas, bien definidas e hipoecoicas, con un aporte vascular prominente en su periferia proveniente de ramas de la arteria tiroidea inferior que suele ramificarse en la periferia dando lugar a una vascularización en anillo^{1, 18}. Muestran un tamaño que puede ser hasta diez veces el tamaño de la glándula normal¹.

La hipoecogenicidad de los adenomas paratiroides se debe a la alta compactación de células principales observada en el estudio anatomopatológico^{18, 29}. La compactación de las células principales consigue reducir interfases ecográficas y disminuir los cambios de impedancia responsables de la generación de ecos y del aumento de la ecogenicidad. Contrariamente, la aparición de grupos celulares focales de diferente ecogenicidad o la aparición de áreas de edema o de hemorragia que separa interfases o genera nuevas interfases, convierte estas áreas focales pseudonodulares en zonas de mayor ecogenicidad. Los equipos actuales, con un mayor rango dinámico, nos permiten detectar diferencias más pequeñas de ecogenicidad (Figura 5).

Algunos adenomas, aproximadamente un 6%, muestran nódulos o islas de células oxifílicas u oncócitas entre las mayoritarias áreas de células principales que forman el adenoma, dándole un aspecto "moteado" por ecografía²⁸⁻³⁰. Nuestra experiencia nos indica que la presencia de estas áreas focales moteadas, en forma de "topos" o de "lunares", son mucho más frecuentes que en las referencias bibliográficas encontradas, en las que se describen estos hallazgos histológicos. Por este motivo, pensamos y proponemos que el signo de los "topos" o de los "lunares" pueda ser un nuevo signo ecográfico característico

de los adenomas paratiroides que nos ayude a confirmar que un nódulo cervical o de la encrucijada cérvico-mediastínica corresponde a un adenoma de una paratiroides (Figura 6).

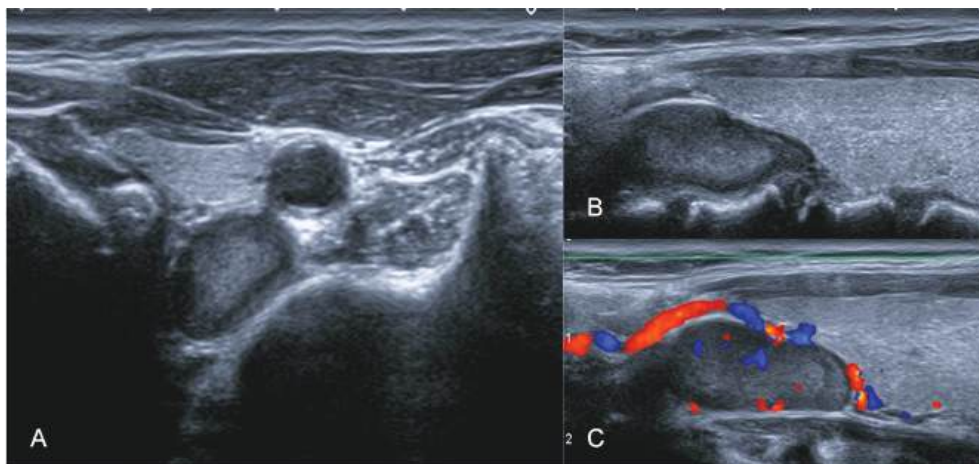


Figura 5. Adenoma paratiroideo superior izquierdo con un área levemente ecógena en el centro de la lesión. **A.** Sección axial del adenoma situado entre el polo superior del lóbulo izquierdo del tiroides, la región cricotiroidea, el cuerpo cervical y la carótida izquierda. **B.** Sección sagital correspondiente. **C.** Sección sagital correspondiente con el Doppler color que muestra que se trata de una lesión vascularizada.

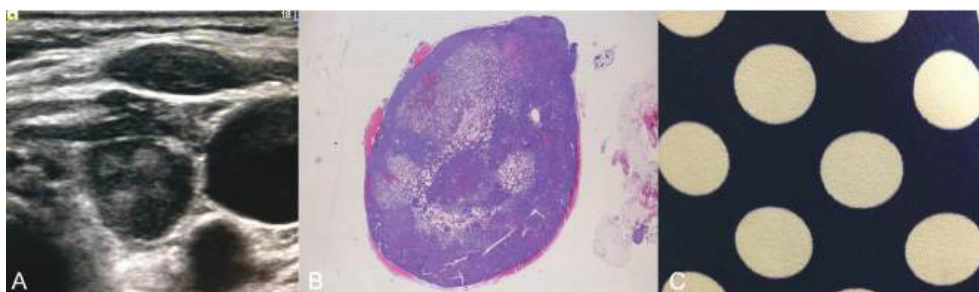


Figura 6. Propuesta de “signo de los topos” en relación con el estampado característico de los trajes de lunares típicos en Sevilla. **A.** Sección ecográfica axial de un adenoma paratiroideo con imágenes ecógenas pseudonodulares ofreciendo este aspecto moteado. **B.** Correlación histológica que muestra múltiples áreas blanquecinas de edema focal. **C.** Fotografía del vestido que llevaba la residente que rotaba en ecografía, exactamente, el mismo día que vimos este hallazgo del “signo de los topos”.

Otras razones que pueden explicar la heterogeneidad pseudonodular de los adenomas paratiroides es la presencia de focos de grasa estromal, a lo que se ha llamado lipoadenoma^{31, 32} y la presencia de un halo de tejido paratiroideo atrófico o normal que, en los adenomas de mayor tamaño puede mostrar áreas de degeneración quística (Figura 7) o hemorrágica así como fibrosis, calcificación o focos de colesterol^{23, 29}.

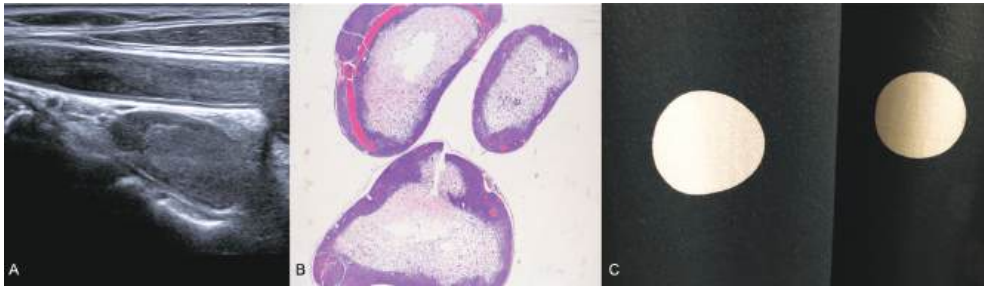


Figura 7. Adenoma paratiroideo inferior derecho, por detrás de la carótida derecha y por delante de los cuerpos vertebrales con un área levemente ecogénica en su interior y una zona periférica hipocogénica. **A.** Sección sagital a través del eje máximo del adenoma. **B.** Sección histológica que confirma esta correlación entre la imagen ecográfica y la anatomía. **C.** Los topos pueden ser de diferentes medidas, ocupar prácticamente la totalidad del adenoma o ser múltiples y las causas anatomopatológicas que justifican estas ecogenicidades también pueden ser distintas.

Randel y cols³³ observaron, en una muestra de 235 adenomas, cambios quísticos en un 3,8%, calcificaciones en un 2,5% y un patrón heterogéneo en 2,1% de los casos.

Chandramohan y cols³⁴ también observaron resultados similares con un 9.8% de 264 adenomas con características ecográficas heterogéneas, la mayoría con cambios quísticos (6,4%) y el resto con ecoestructura iso o hiperecogénica por hemorragia, hialinización y fibrosis, en dos casos depósito graso o presencia de granulomas.

Estos adenomas más heterogéneos suelen tener un tamaño mayor, valores más altos de PTH y un discreto aumento del riesgo de malignización³⁴.

Algunos estudios describen un aumento de la vascularización del parénquima y de la cápsula del lóbulo tiroideo adyacente al adenoma en comparación con el contralateral^{7, 17, 35}. Puede haber adenomas paratiroideos en una localización intratiroidea.

También se ha estudiado el uso del contraste ecográfico en el diagnóstico diferencial entre el adenoma de paratiroides y la hiperplasia paratiroidea^{16, 36}, observando que las lesiones de hiperplasia mostraban un realce rápido y homogéneo, mientras que los adenomas paratiroideos mostraban un realce periférico con un lavado central.

La elastografía (Figura 8) también parece mostrar utilidad en el diagnóstico diferencial de la patología paratiroidea³⁷, tanto para su detección al mostrar valores diferentes al parénquima normal o nódulos tiroideos como a estructuras adyacentes (músculo o ganglios linfáticos) como para la diferenciación entre adenomas paratiroideos e hiperplasia paratiroidea, con un punto de corte en el estudio descrito de 9.58 kPa. Dicha elastografía también se ha estudiado para diferenciar los adenomas paratiroideos de los carcinomas paratiroideos y tumores paratiroideos atípicos, que tienen unos valores más altos (punto de corte de 17 kPa con una sensibilidad del 63% y especificidad del 100%)³⁸.

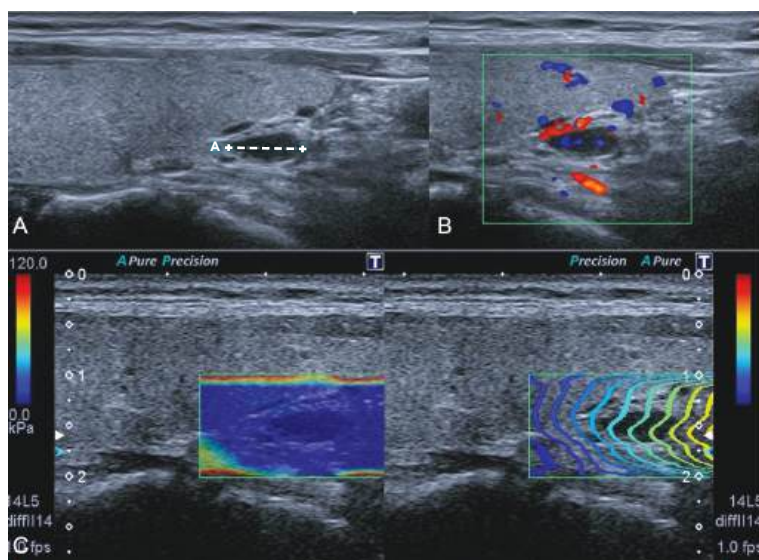


Figura 8. Elastografía de un pequeño adenoma paratiroideo inferior izquierdo.
A. Sección ecográfica sagital. **B.** Sección ecográfica sagital con el Doppler color.
C. Elastografía que confirma la baja dureza de este pequeño adenoma paratiroideo.

Varias de estas pruebas se han propuesto como herramientas para valorar la respuesta al tratamiento médico, la alcoholización o la radiofrecuencia en aquellos pacientes a los que no se puede extirpar el adenoma. Por ejemplo, Mohammadi y cols³⁹ han demostrado la utilidad del índice de resistencia en el estudio Doppler espectral, con una correlación negativa con los valores de PTH. Pero el contraste ecográfico es la herramienta de elección en la valoración de la eficacia de los tratamientos locales mínimamente invasivos como la radiofrecuencia.

Aunque los carcinomas paratiroides suelen ser más grandes que los adenomas, la principal clave para diferenciarlos es la infiltración de los tejidos adyacentes⁵.

Incidentalomas paratiroides

La detección de incidentalomas paratiroides cada vez es más frecuente gracias al uso de equipos de ecografía con mejor resolución, pero también a una extensión de los estudios de la glándula tiroidea más allá de su cápsula, concretamente en la región tiroídica, en las regiones 6 y 7 del compartimento central. Tienen una incidencia entre un 0,2-7,6% de los estudios de piezas quirúrgicas y 1,9-7,6% de piezas de autopsia, mientras que aproximadamente un 1% de los estudios ecográficos¹³. Suelen detectarse en individuos jóvenes y parecen representar una forma precoz de patología paratiroidea. Su manejo suele basarse en combinar en el estudio citológico y de la hormona paratiroidea (PTH), en la muestra de punción con aguja fina (elevada en un 20%

de las muestras) y en los valores de PTH y calcio en suero (patológico en un 12,5-37,5% de los pacientes)⁴⁰. Cuando las punciones del nódulo paratiroideo encontrado incidentalmente no son concluyentes y las analíticas son normales se deben realizar controles ecográficos cada seis meses.

Hiperplasia paratiroidea

Existen tres formas de hiperparatiroidismo⁴¹. El hiperparatiroidismo primario se debe, en la mayoría de los casos a un adenoma paratiroideo, mientras que sólo un 15-20% se debe a lo que desde la clasificación OMS de 2022 se ha llamado enfermedad multiglandular paratiroidea (múltiples proliferaciones clonales neoplásicas) para sustituir el concepto de hiperplasia paratiroidea⁴².

El hiperparatiroidismo secundario es el tipo mayoritario, en que la hipocalcemia estimula de forma crónica la glándula paratiroidea provocando una hiperplasia, mientras que en el hiperparatiroidismo terciario, la producción de PTH se vuelve semiautónoma a partir de adenomas o, más raramente, carcinomas⁴¹.

Es muy difícil diferenciar las características ecográficas de los adenomas únicos de la enfermedad multiglandular paratiroidea y de la hiperplasia paratiroidea^{18, 41}. En todos los casos en Doppler color se identifican vasos prominentes que entran por un polo y se distribuyen por la periferia de la lesión⁴¹. En la mayoría de casos, la enfermedad multiglandular paratiroidea y la hiperplasia paratiroidea suelen mostrar lesiones de menor tamaño que los adenomas¹⁸.

Ruda y cols⁴³ mostraron una sensibilidad mucho menor para la detección de enfermedad multiglandular que para el adenoma (34,9% vs 78,5%). Aun así, la ecografía muestra mayor sensibilidad para la detección de hiperplasia paratiroidea que pruebas de medicina nuclear⁴⁴.

Con el contraste, la hiperplasia muestra un realce homogéneo diferente al realce periférico inicial de los adenomas, mientras que en elastografía muestran una dureza menor a la del adenoma⁴¹.

Quistes paratiroideos

Se trata de lesiones muy poco frecuentes, la mayoría verdaderos quistes no funcionantes, en pacientes asintomáticos entre 40-60 años de edad, mientras que menos frecuentes son los pseudoquistes funcionantes y los rarísimos adenomas con degeneración quística⁴⁴. Debido a la marcada hipocogenicidad de algunos adenomas paratiroideos, sobre todo de pequeño tamaño, y a las limitaciones de acceso ecográfico, podemos tener dificultades en la caracterización de la naturaleza quística de las lesiones, entre otros motivos, porque las lesiones quísticas pueden tener un contenido fluido ecógeno. En estos casos, el Doppler (Figuras 9 y 10) e incluso la ecografía con contraste nos pueden ayudar a caracterizar mejor las lesiones de la glándula paratiroides. La punción de estos quistes verdaderos permite obtener líquido como agua de roca y su análisis bioquímico muestra elevados niveles de PTH.

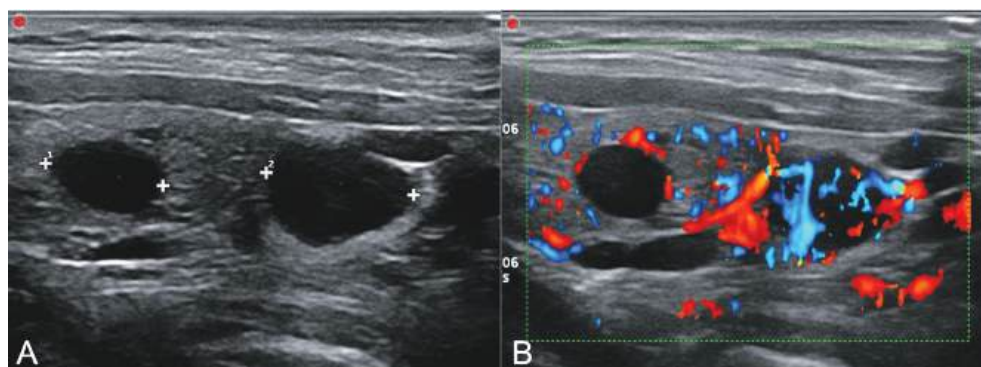


Figura 9. Adenoma paratiroideo con apariencia quística. **A.** Sección ecográfica sagital con un pequeño quiste en el polo inferior del lóbulo tiroideo derecho y una imagen similar, anecógena, por debajo del polo inferior, con un evidente refuerzo posterior que solo con el modo B se podría considerar un quiste paratiroideo. **B.** Gracias al Doppler podemos confirmar que se trata de una lesión hipervascularizada, compatible con un adenoma paratiroideo.

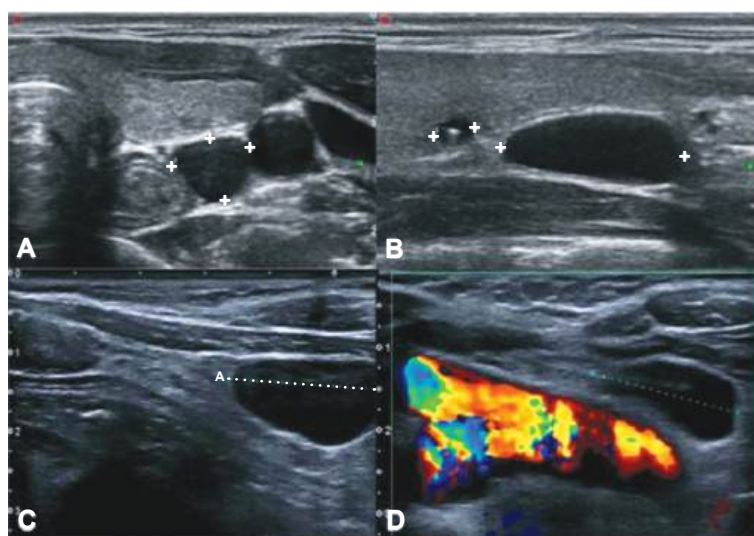


Figura 10. Ejemplo de dos quistes paratiroides. **A y B.** Secciones axial y sagital de un quiste paratiroideo situado entre el esófago y la carótida izquierda. **C y D.** Quiste paratiroideo situado en la región tirotímica. El Doppler ayuda a descartar vascularización en su interior.

Carcinoma paratiroideo

Se trata de una entidad poco frecuente (<1% de las lesiones paratiroides) y se caracteriza por la invasión de tejidos adyacentes, invasión vascular o metástasis a distancia. El tumor paratiroideo atípico (antiguo adenoma paratiroideo atípico) muestra características histológicas parecidas al carcinoma aunque sin la invasión o metastatización descrita anteriormente⁴².

Ecográficamente, ambos tumores pueden mostrar características similares al adenoma, aunque un tamaño mayor a 3 cm, un ratio profundidad: anchura >1, aspecto lobulado, ecogenicidad baja o heterogénea, cápsula gruesa, vascularización aumentada y calcificaciones internas favorece a la malignidad⁴¹. Obviamente, la invasión de tejidos adyacentes, vascular o adenopatías patológicas también orientan a carcinoma. No obstante, hiperplasia paratiroidea de largo tiempo de evolución en hiperparatiroidismo secundario también pueden mostrar un aspecto infiltrativo⁴².

Con el contraste ecográfico, los carcinomas muestran un realce heterogéneo, mientras que en elastografía muestran una dureza mayor que los adenomas⁴¹.

Bibliografía

1. Sung JY. Parathyroid ultrasonography: The evolving role of the radiologist. *Ultrasonography*. 2015; 34: 268-274.
2. Policeni BA, Smoker WRK & Reede DL. Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Semin. Ultrasound, CT MRI*. 2012; 33: 104-114.
3. Feliciano DV. Parathyroid pathology in an intrathyroidal position. *Am. J. Surg*. 1992; 164: 496-500.
4. Ha TK, Kim DW & Jung SJ. Ultrasound detection of normal parathyroid glands: a preliminary study. *Radiol. Medica*. 2017; 122: 866-870.
5. Riley K & Anzai Y. Imaging of Treated Thyroid and Parathyroid Disease. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2022; 32: 145-157.
6. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of a thyroid and parathyroid ultrasound examination. *J Ultrasound Med*. 2003; 22: 1126-1130.
7. Reeder SB, Desser TS, Weigel RJ & Jeffrey RB. Sonography in Primary Hyperparathyroidism. *J. Ultrasound Med*. 2002; 21: 539-552.
8. Lumachi F et al. Localization of parathyroid tumours in the minimally invasive era: Which technique should be chosen? Population-based analysis of 253 patients undergoing parathyroidectomy and factors affecting parathyroid gland detection. *Endocr. Relat. Cancer*. 2001; 8: 63-69.
9. Moghadam RN et al. Comparative diagnostic performance of ultrasonography and 99mTc-Sestamibi scintigraphy for parathyroid adenoma in primary hyperparathyroidism; Systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific J. Cancer Prev*. 2017; 18: 3195-3200.
10. Akbaba G et al. A comparative study of pre-operative imaging methods in patients with primary hyperparathyroidism: Ultrasonography, 99mTc sestamibi, single photon emission computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J. Endocrinol. Invest*. 2012; 35: 359-364.
11. Boccalatte LA et al. 18F-choline PET/4D CT in hyperparathyroidism: correlation between biochemical data and study parameters. *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen Mol*. 2020; 39: 273-278.
12. Uslu-Beşli L et al. Performance of f-18 fluorocholine PET/CT for detection of hyperfunctioning parathyroid tissue in patients with elevated parathyroid hormone levels and negative or discrepant results in conventional imaging. *Korean J. Radiol*. 2020; 21: 236-247.

13. Noltes ME, Rotstein L, Eskander A, Kluijfhout WP, Bongers P, Brouwers AH, Kruijff S. 18F-fluorocholine PET/MRI versus ultrasound and sestamibi for the localization of parathyroid adenomas. *Langenbecks Arch Surg.* 2023; 20: 155.
14. Chen YH, Chen HT, Lee MC, Liu SH, W. L. Preoperative F-18 fluorocholine PET/CT for the detection of hyperfunctioning parathyroid glands in patients with secondary or tertiary hyperparathyroidism: comparison with Tc-99m sestamibi scan and neck ultrasound. *Ann Nucl Med.* 2020; 34: 527-537.
15. Michaud L et al. A pilot comparison of 18F-fluorocholine PET/CT, ultrasonography and 123I/99mTc-sestaMIBI dual-phase dual-isotope scintigraphy in the preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary or secondary hyperparathyroidism: Influence of thyroid anomalies. *Med. (United States).* 2015; 94: 1-15.
16. Pavlovics S et al. Contrast-enhanced ultrasound qualitative and quantitative characteristics of parathyroid gland lesions. *Medicina (Kaunas).* 2021; 21: 58(1): 2. doi: 10.3390/medicina58010002
17. Lane MJ, Desser TS, Weigel RJ & Jeffrey RB. Use of color and power doppler sonography to identify feeding arteries associated with parathyroid adenomas. *Am. J. Roentgenol.* 1998; 171: 819-823.
18. Johnson NA, Tublin ME & Ogilvie JB. Parathyroid imaging: Technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *Am. J. Roentgenol.* 2007; 188: 1706-1715.
19. Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, Roman SA & Sosa JA. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19: 577-583.
20. Smith RB et al. Ultrasound for localization in primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol. Head Neck Surg. (United States).* 2013; 149: 366-371.
21. De Feo ML et al. Parathyroid glands: Combination of 99mTc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. *Radiology* 2000; 214: 393-402.
22. Haber RS, Kim CK & Inabnet WB. Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: Comparison with 99m technetium sestamibi scintigraphy. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2002; 57: 241-249.
23. Xia C et al. Study of the Ultrasound Appearance of the Normal Parathyroid Using an Intraoperative Procedure. *J. Ultrasound Med.* 2019; 38: 321-327.
24. Cohen SM, Noel JE, Puccinelli CL & Orloff LA. Ultrasound Identification of Normal Parathyroid Glands. *OTO Open.* 2021; 5: 1-4.
25. Huppert BJ, Reading CC & Rochester MC. Letter to the Editor Diagnosis of Broncho-Pleural Fistula: Is There a Role for Sonography? 2006, doi:10.1002/jcu.
26. Kim SJ, Na DG & Noh BJ. US features of normal parathyroid glands: comparison with metastatic lymph nodes of thyroid cancer. *Ultrasonography* 2022; 42: 203-213.
27. US Features of the Parathyroid Glands: An Intraoperative Surgical Specimen Study. 2023; 84: 596-605.
28. Serres-Créixams X et al. Paratracheal lymph nodes: a new sonographic finding in autoimmune thyroiditis. *J Clin Ultrasound* 2008; 36(7): 418-21.
29. Guilmette J and Sadow PM. Parathyroid Pathology. *Physiol. Behav.* 2018; 176: 139-148.
30. Paul A, Villepelet A, Lefèvre M & Périé S. Oncocytic parathyroid adenoma. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2015; 132: 301-303.

31. Aggarwal A, Wadhwa R. & Aggarwal V. Parathyroid Lipoadenoma: A Rare Entity. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2018; 22: 174-176.
32. Hyrcza MD, Sargin P & Mete O. Parathyroid Lipoadenoma: a Clinicopathological Diagnosis and Possible Trap for the Unaware Pathologist. *Endocr. Pathol.* 2016; 27: 34-41.
33. Randel B, Gooding AW, Clark H et al Parathyroid Variants: US Evaluation. *Radiology.* 1987; 165(1): 191-4. doi: 0.1148/radiology.165.1.3306784
34. Chandramohan A et al. Atypical ultrasound features of parathyroid tumours may bear a relationship to their clinical and biochemical presentation. *Insights Imaging.* 2014; 5: 103-111.
35. Wolf RJ, Cronan JJ & Monchik JM. Color Doppler sonography: An adjunctive technique in assessment of parathyroid adenomas. *J. Ultrasound Med.* 1994; 13: 303-308.
36. Agha A, Hornung M, Stroszczyński C, Schlitt HJ & Jung EM. Highly efficient localization of pathological glands in primary hyperparathyroidism using contrast enhanced ultrasonography (CEUS) in comparison with conventional ultrasonography. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98: 2019-2025.
37. Amzar D, Cotoi L, Borlea A, Adela C, Pop G and Stoian D. Role of Elastography in the Evaluation of Parathyroid Disease. *Elastography - Appl. Clin. Med.* 2022; 13th, 2021 Reviewed: June 17th, 2022 Published: July 18th, 2022 DOI: 10.5772/intechopen.105923
38. Liu R et al. Shear wave elastography for differentiating parathyroid neoplasms with malignant diagnosis or uncertain malignant potential from parathyroid adenomas: initial experience. *Cancer Imaging.* 2022; 22: 1-10.
39. Mohammadi A, Moloudi F & Ghasemi-Rad M. Spectral doppler analysis of parathyroid adenoma: Correlation between resistive index and serum parathyroid hormone concentration. *Am. J. Roentgenol.* 2013; 201: 318-321.
40. Kwak JY et al. Parathyroid incidentalomas detected on routine ultrasound-directed fine-needle aspiration biopsy in patients referred for thyroid nodules and the role of parathyroid hormone analysis in the samples. *Thyroid.* 2009; 19: 743-748.
41. Centello R et al. The dark side of ultrasound imaging in parathyroid disease. *J. Clin. Med.* 2023, 12(7): 2487; <https://doi.org/10.3390/jcm12072487>.
42. Erikson LA et al. Overview of the 2022 WHO classification of parathyroid tumors. *Endocr Pathol.* 2022; 33: 64-89.
43. Ruda JM et al. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol. Head and Neck Surg.* 2005; 132: 359-72.
44. Xue J et al. Comparison between technetium-99m methoxyisobutylsonitrite scintigraphy and ultrasound in the diagnosis of parathyroid adenoma and parathyroid hyperplasia. *Nucl Med Commun.* 2018; 39: 1129-37.
45. Cappelli C et al. Prevalence of parathyroid cysts by neck ultrasound scan in unselected patients. *J. Endocrinol. Invest.* 2009; 32: 357-359.

Capítulo 7

CENTELLOGRAMA [^{99m}Tc] Tc-METOXI-ISOBUTIL-ISONITRILO ([^{99m}Tc]Tc-MIBI), [^{99m}Tc]Tc-MIBI SPECT/TC

Diego Alberto Villasboas Roscolesi
Amparo García Burillo

El hiperparatiroidismo es una entidad clínica en la que se produce un exceso de hormona paratiroidea (PTH) por uno o varios focos de tejido paratiroideo hiperfuncionante. Este aumento de producción de PTH induce una hipercalcemia secundaria.

Según su etiología el hiperparatiroidismo se clasifica como Primario, cuya causa más frecuente es el adenoma, habitualmente único (\cong 85%); los adenomas dobles o múltiples, que pueden verse en alrededor del 5% de los casos; la hiperplasia paratiroidea, que se observa en el 10-15% y el carcinoma paratiroideo en el 1-3%, según las series^{1, 2}. El hiperparatiroidismo Secundario, suele ser el resultado de una insuficiencia renal crónica; menos frecuente una malabsorción intestinal, que alteran la homeostasis del calcio, causando hiperplasia generalizada de las glándulas paratiroides^{2,3}. Por último, la cronicación del hiperparatiroidismo secundario, sin tratamiento puede inducir una adenomatización del tejido paratiroideo hiperplasiado, que se conoce como hiperparatiroidismo Terciario^{2, 3}.

El diagnóstico del hiperparatiroidismo es bioquímico, mediante la determinación de niveles de PTH en plasma, calcemia, fosfatemia, calciuria y fosfaturia⁴. El tratamiento definitivo del hiperparatiroidismo es la cirugía, aunque en muchos pacientes asintomáticos y/o que no se puede intervenir, se pueden utilizar estrategias de vigilancia y manejo clínico^{3, 4}. Las dos opciones quirúrgicas a considerar son la cervicotomía exploradora de las cuatro glándulas o una paratiroidectomía focalizada. La paratiroidectomía mínimamente invasiva es un subtipo de paratiroidectomía enfocada. La paratiroidectomía enfocada tiene una tasa de curación comparable con la exploración de cuatro glándulas y tiene beneficios adicionales de estancia más corta, tiempo operatorio más corto, menos dolor postoperatorio y tasas más bajas de hipocalcemia postoperatoria, sin embargo, requiere la correcta localización preoperatoria de la glándula paratiroidea patológica³.

Las imágenes preoperatorias también son esenciales para las personas con enfermedad persistente o recurrente, ya que el riesgo de lesión del nervio laríngeo recurrente y el hipoparatiroidismo permanente son más frecuentes. La enfermedad multiglandular, las glándulas ectópicas y supernumerarias también se observan con más frecuencia en el contexto de una enfermedad persistente por lo que, en estos escenarios, la mayoría de los cirujanos requiere dos estudios de imágenes confirmatorios concordantes antes de repetir la cirugía³.

De lo expuesto anteriormente se puede deducir que las pruebas de imagen no tienen utilidad para confirmar o excluir el diagnóstico de HPT, sino que facilitan la intervención quirúrgica^{3, 4}. La confirmación se realiza a través del análisis histopatológico tras la exéresis quirúrgica.

Dentro de las técnicas de imagen funcional para detección de tejido paratiroideo, se dispone de la gammagrafía convencional y la Tomografía con Emisión de Positrones (PET).

La primera aproximación gammagráfica al hiperparatiroidismo se realizó con [⁷⁵Se]Se-Selenometionina^{5, 6}; posteriormente se realizaron estudios con doble radiofármaco ([^{99m}Tc]Tc como pertechnetato y [²⁰¹Tl] como cloruro)⁷. En la actualidad la técnica más utilizada es la gammagrafía con [^{99m}Tc]Tc-Metoxi-Isobutil-Isonitrilo (Sestamibi o MIBI).

En este capítulo se desarrollará la técnica con ^{99m}Tc-MIBI, en pacientes con hiperparatiroidismo. La técnica PET en estos pacientes se discutirá en capítulos subsiguientes.

Gammagrafía de paratiroides con [^{99m}Tc]Tc-MIBI

El [^{99m}Tc]Tc-MIBI es un compuesto lipofílico monovalente que difunde pasivamente a través de la membrana celular y posteriormente queda retenido en las mitocondrias por el potencial negativo de esta última, si bien el mecanismo último de captación es desconocido^{4, 8, 9}. Aunque inicialmente se utilizó como agente de imagen cardíaca, se observó que también era captado por tumores benignos y malignos¹, la primera descripción de [^{99m}Tc]Tc-MIBI para la detección de tejido paratiroideo hiperfuncionante se publicó en 1989 por Coakley y col¹⁰.

Las glándulas paratiroides normales no captan¹, la captación patológica tanto de los adenomas como del tejido hiperplásico se da por parte de las células oxifílicas¹¹. Así entonces, tras la administración intravenosa del radiofármaco este es captado por la paratiroides hiperfuncionante y por el tejido tiroideo normal, no obstante, existe un lavado diferente entre las dos glándulas, siendo más rápido en la tiroides⁴.

Para una correcta interpretación de las imágenes, es necesario conocer la biodistribución normal (Figura 1) que incluye a las glándulas salivales parótidas y submandibulares, la glándula tiroides, el corazón y el hígado; se puede observar retención en la vena del brazo en el cual se administró la dosis. Puede haber captación generalizada de leve intensidad y variable en la médula ósea y,

en personas jóvenes, se puede observar captación tímica de leve a moderada, así como en grasa parda¹.

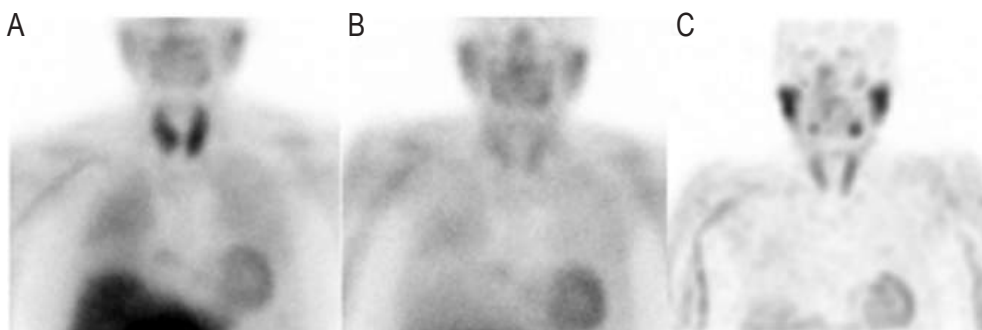


Figura 1. Biodistribución normal de [^{99m}Tc]Tc-MIBI. Imágenes gammagráficas planares a los 15 minutos (**A**) y a los 120 minutos (**B**) de la administración IV de 666 MBq de [^{99m}Tc]Tc-MIBI e imagen MIP (*Maximum Intensity Projection*), a los 60 minutos (**C**), en una paciente de 82 años con sospecha de hiperparatiroidismo primario. Se puede observar captación fisiológica en glándulas salivales, glándula tiroides, corazón, hígado y retención en la vena del brazo derecho, en el cual se administró la dosis.

De los párrafos anteriores, se puede extraer que la captación de Sestamibi no es específica del tejido paratiroideo hiperfuncionante, de ahí que se han detallado falsos positivos y falsos negativos que se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Resumen de Falsos Negativos y Falsos Positivos en la gammagrafía con [^{99m}Tc]Tc-MIBI^{1, 2, 12}.

| Falsos negativos | Falsos positivos |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| Pequeño tamaño de la lesión | Bocio Multinodular |
| Enfermedad multiglandular | Adenopatías |
| Ausencia de células oxifílicas | Adenoma tiroideo |
| Expresión de Glicoproteína-P | Carcinoma tiroideo |
| Hiperplasia | Restos tímicos |
| Lesiones de lavado rápido | Otros tumores benignos o malignos |

La gammagrafía con MIBI es una prueba diagnóstica no invasiva, de coste relativamente bajo, fácil de interpretar, permite la localización de tejido paratiroideo hiperfuncionante ortotópico y ectópico previo a la cirugía y permite la detección intraoperatoria de las lesiones mediante la paratiroidectomía radioguiada (para ello se administra una dosis intravenosa de Sestamibi inmediatamente antes de realizar la intervención)¹³.

La capacidad de detectar tejido paratiroideo mediante la gammagrafía con Sestamibi está relacionada con los niveles séricos de PTH¹⁴⁻¹⁶. En este

sentido Stawicki y col¹⁵ y Cordes y col¹⁶ concluyeron en sus estudios con ochenta y ocho y cuarenta pacientes, respectivamente, que las exploraciones positivas con Sestamibi se correlacionaron con niveles preoperatorios de PTH >150 pg/dL. Además, la enfermedad uniglandular se asoció con mayores niveles de PTH que la enfermedad multiglandular.

Se han descrito varios protocolos de adquisición de imágenes para la gammagrafía paratiroidea, uno de los más utilizados es la técnica de doble fase que se describirá a continuación.

En el estudio de doble fase, tras la administración de una dosis intravenosa de [^{99m}Tc]Tc-MIBI se realiza una imagen planar estática precoz (a los 10-15 minutos) de la región cervicotorácica y una imagen tardía (a los 120-180 minutos) de la misma región. La base fisiopatológica de este protocolo se basa en las diferencias en el tiempo de lavado entre la glándula tiroides y el tejido paratiroideo hiperfuncionante. Así la prueba se considera positiva cuando se evidencia un depósito focal que persiste o aumenta en la imagen tardía, la captación tiroidea normal desciende a lo largo del estudio^{17, 18}.

En casos dudosos, por ejemplo por la presencia de nódulos tiroideos, se puede complementar el estudio mediante la realización de una gammagrafía tiroidea (estudio con doble trazador) con [^{99m}Tc]Tc-Pertecnetato o con [¹²³I]INa, según disponibilidad, con o sin sustracción digital. En la tabla 2 se resume el protocolo de adquisición.

Tabla 2. Protocolo de gammagrafía de paratiroides planar.

| | Protocolo doble fase | Protocolo doble trazador |
|--------------------------------------|--|--|
| Dosis y vía de administración | [^{99m} Tc]Tc-MIBI: 740-1.100 MBq, IV | [^{99m} Tc]Tc-Pertecnetato: 74-340 MBq, IV o [¹²³ I]INa: 12 MBq, Oral o IV [^{99m} Tc]Tc-MIBI: 740-1.100 MBq, IV |
| Tiempo hasta la adquisición | Precoz: 10-15 min Tardía: 120-180 min | [^{99m} Tc]Tc-Pertecnetato: 15-20 min + [^{99m} Tc]Tc-MIBI:10-15 min o [¹²³ I]INa: 4h + MIBI:10-15 min |
| Tiempo de adquisición | 10 min | 10 min |
| Protocolo de adquisición | Cervicotorácico anterior Matriz: 256×256 <i>Pinhole</i> o colimador agujeros paralelos LEHR | Cervicotorácico anterior Matriz: 256×256 <i>Pinhole</i> o colimador agujeros paralelos LEHR |

Abreviaturas: IV: intravenoso; LEHR: baja energía alta resolución. De García-Talavera San Miguel y col⁴, Greenspan y col¹⁷ y Petranović Ovčariček y col¹⁸.

El estudio gammagráfico planar puede mejorarse, en lo que se refiere a resolución espacial y contraste lesión / fondo, con una adquisición tomográfica o SPECT (siglas en inglés de *Single Photon Emission Computed Tomography*), que aumenta la sensibilidad de la prueba pasando de 68-79% del estudio planar al 95-96% del estudio SPECT⁴; si además se realiza una tomografía computarizada (TC) se aporta información morfológica que permite una correcta localización (paratraqueal, pretraqueal, paraesofágica, etc.) y reduce los falsos positivos, aumentando la especificidad (48% de la SPECT vs 96% de la SPECT/TC)⁴. Se recomienda realizarla a los 60 minutos de la administración del radiofármaco, para detectar glándulas de lavado rápido y evitar un falso negativo. En la tabla 3, se resume el protocolo de adquisición SPECT/TC.

Tabla 3. Protocolo de SPECT/TC de paratiroides LEHR: baja energía alta resolución.

| | SPECT | CT |
|-----------------------|---|------------------------|
| Adquisición | Colimador LEHR. Pico de energía centrada en 140 Kev con ventana del 20%. Rotación de 360° y órbita elíptica, con 120 <i>steps</i> , 15-25s/ <i>step</i> . Matrix 128x128 | 100-200 mAs 120 Kvp |
| Reconstrucción | Técnica iterativa (PE: 10 subsets y 2 iteraciones). Filtro posprocesado tridimensional. | |

De García-Talavera San Miguel y col⁴, Greenspan y col¹⁷ y Petranović Ovcariček y col¹⁸.

Un metaanálisis publicado por Wong y col¹⁹ en 2015, que incluyó 24 publicaciones y 1.276 pacientes, pretendía determinar si la realización de una SPECT/TC con Sestamibi representaba un incremento del valor diagnóstico en comparación con las técnicas planar y SPECT. Los autores concluyeron que las imágenes de fusión SPECT/TC mejoraban el rendimiento de la prueba en comparación con las técnicas planar y SPECT, con una sensibilidad acumulada del 86% (Figura 2); además proporcionaban una localización más precisa de las lesiones, lo que ayuda a la planificación quirúrgica. Resultados similares publicaron Wei y col²⁰ en un metaanálisis con dieciocho artículos con gammagrafía planar, SPECT y SPECT/TC. La sensibilidad de la SPECT/CT fue del 84% (63% para el estudio planar y del 66% para la SPECT) y el valor predictivo positivo del 95%. Por lo que la SPECT/TC es más sensible y exacta para localizar las paratiroides hiperfuncionantes.

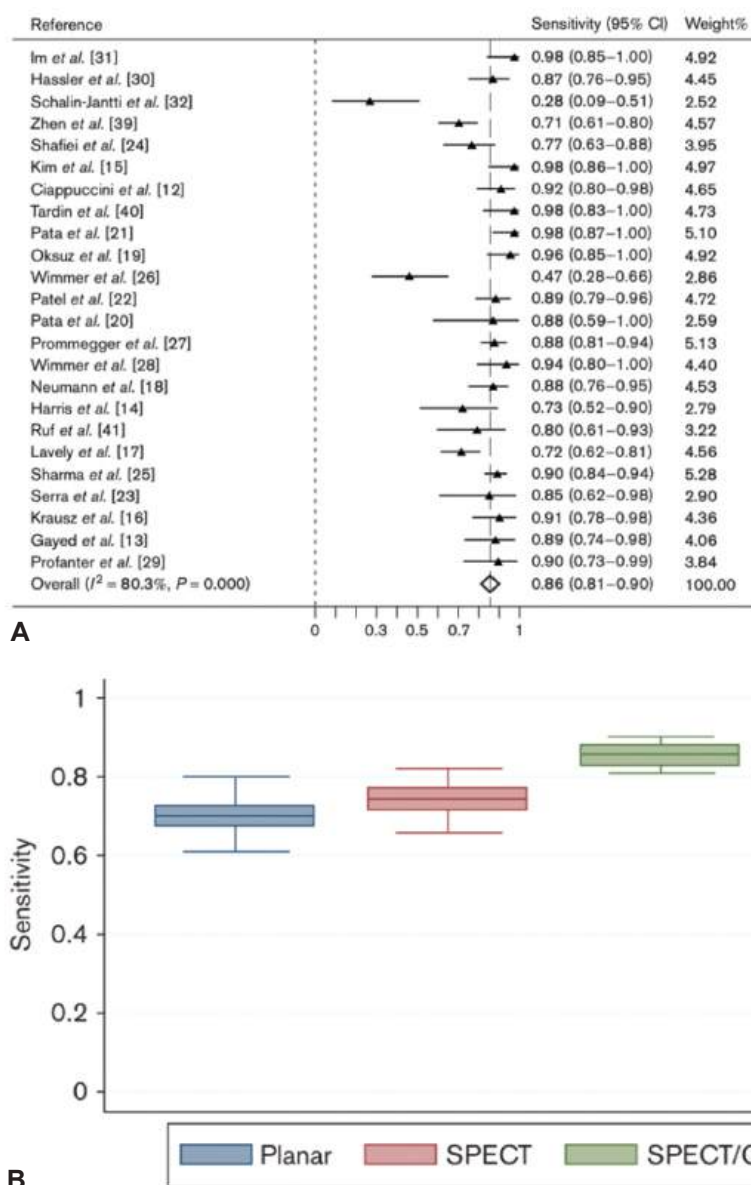


Figura 2. A. Diagrama de bosque de la tasa de identificación de adenoma paratiroideo de los estudios incluidos en el metaanálisis, la sensibilidad acumulada fue del 86%. CI: intervalo de confianza. **B.** Comparación de la sensibilidad: gammagrafía planar, SPECT y SPECT/CT, de Wong y col¹⁹.

Si bien para el diagnóstico preoperatorio del HPT, la gammagrafía con Sestamibi es un recurso de imagen más sensible que la ecografía cervical y la tomografía computarizada¹³, las guías de la *European Association of Nuclear Medicine (EANM)*¹⁸ indican que los hallazgos de la gammagrafía con [^{99m}Tc]Tc-MIBI deben ser confirmados con una segunda técnica de imagen, generalmente

morfológica (ecografía, Tomografía Computarizada, Resonancia Magnética y/o Tomografía con Emisión de Positrones).

En la tabla 4, se resumen los resultados de estudios comparativos de técnicas morfológicas con la gammagrafía con [^{99m}Tc]Tc-MIBI para la localización de tejido paratiroideo hiperfuncionante.

Para la enfermedad multiglandular, el rendimiento de todas las pruebas de imagen disponibles es menor, así para la Tomografía Computarizada 4D varía del 32-55%, la ecografía del 15-35% y la gammagrafía con [^{99m}Tc]Tc-MIBI del 30-44%)^{26, 27}.

Tabla 4. Comparación de la gammagrafía (planar/SPECT) vs técnica morfológica.

| Autor | Casos | Técnica gammagrafía | Resultados | Técnica Morfológica | Resultados |
|-----------------------------|---------------|--|------------------------|---------------------|--|
| Gotway y col ²¹ | 98 p 130 g | MIBI DF | S: 85% VPP: 89% | RM | S: 82% VPP: 89% |
| Anaquer y col ²² | 49 p 49 g | MIBI DF + SPECT | S: 92% | Ecografía | S: 57% |
| Oudoux y col ²³ | 51 p 55 g | MIBI/ ^{99m} TcO4 sust + MIBI DF | S: 76% | Ecografía | S: 51% |
| Lumachi y col ²⁴ | 44 p | MIBI/ ^{99m} TcO4 sustracción | S: 86% VPP: 97% | TC | S: 88% VPP: 95% |
| Cheung y col ²⁵ | 9 pub | MIBI SPECT | S: 78.9% VPP: 90.7% | TC TC-4D | S: 88% VPP: 95% S: 89.4% VPP: 93% |
| Argirò y col ²⁶ | 57 p | MIBI SPECT | S: 83.6% VPP: 95% | RM 3Tesla | S: 97.8% VPP: 93.7% |

Abreviaturas: DF: doble fase; p: pacientes; g: glándulas; S: sensibilidad; pub: publicaciones; sust: sustracción; VPP: valor predictivo positivo; RM: Resonancia Magnética; TC: Tomografía Computarizada. Modificado de García-Talavera San Miguel y col⁴.

Casos Clínicos

A continuación se presentan imágenes de casos clínicos en nuestra práctica habitual: Macroadenoma derecho (Figura 3), Adenoma paraesofágico derecho (Figura 4), Adenoma ectópico retroesternal (Figura 5) y Adenoma ectópico mediastínico (Figura 6).

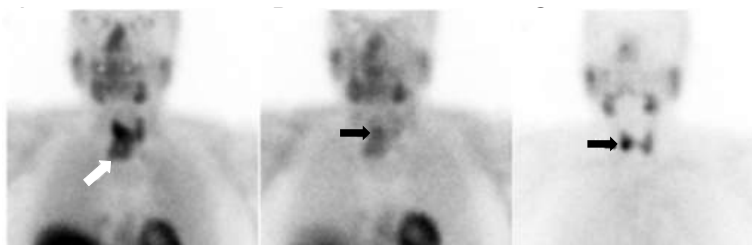


Figura 3. Macroadenoma derecho.

Mujer de 81 años en estudio de hiperparatiroidismo. PTH: 454 pg/ml, Vit.D: 25.5 ng/ml, Ca^{+2} : 11.6 mg/dl, Creatinina: 0.85 mg/dl, FG: 64 ml/min/1.73m². Imágenes gammagráficas planares a los 15 minutos (A) y a los 120 minutos (B) de la administración IV de 666 MBq de [^{99m}Tc]Tc-MIBI y gammagrafía tiroidea a los 15 minutos de la administración IV de 222 MBq de [^{99m}Tc]Tc-Pertechnetato (C). En la imagen precoz se observa una captación (flecha blanca) en región del polo tiroideo inferior derecho que persiste en la imagen tardía, y no muestra captación de pertechnetato lo que apoya el diagnóstico de origen paratiroideo, que se correspondía con adenoma de paratiroides, en estudio histológico. En la imagen tardía, el tejido tiroideo ha lavado casi completamente persistiendo una retención (flecha negra), en su porción más craneal, que se corresponde con un nódulo caliente en la gammagrafía tiroidea.

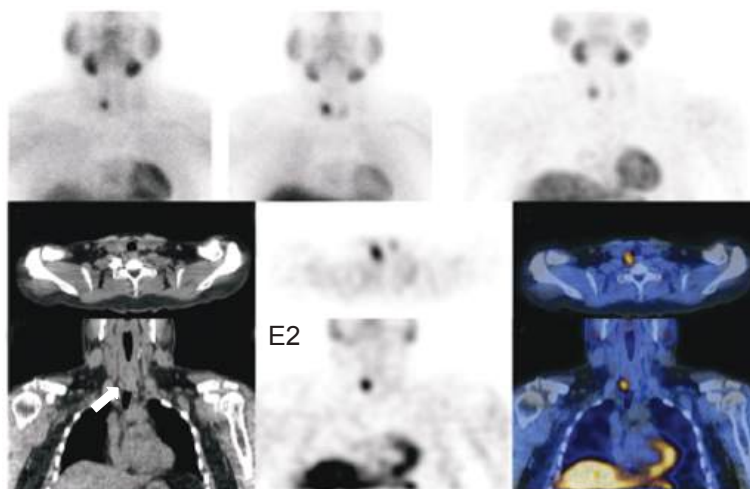


Figura 4. Adenoma paraesofágico derecho.

Mujer de 56 años con sospecha de hiperparatiroidismo primario. PTH: 285 pg/ml, Ca^{+2} : 10 mg/dl, Creatinina: 0.81 mg/dl, FG: 81 ml/min/1.73m². Imágenes gammagráficas planares a los 15 minutos (A) y a los 120 minutos (B) de la administración IV de 666 MBq de [^{99m}Tc]Tc-MIBI e imagen MIP (C) a los 60 minutos. Se observa un aumento de actividad focal en región del polo tiroideo inferior derecho que se incrementa en el estudio tardío. En el estudio tomográfico en proyección axial (D1: TC; D2: SPECT y D3: Fusión) y coronal (E1: TC; E2: SPECT y E3: Fusión) se confirma una lesión nodular sólida (flecha blanca) e hipercaptante en situación paraesofágica derecha, compatible con adenoma de paratiroides, confirmado anatomopatológicamente.

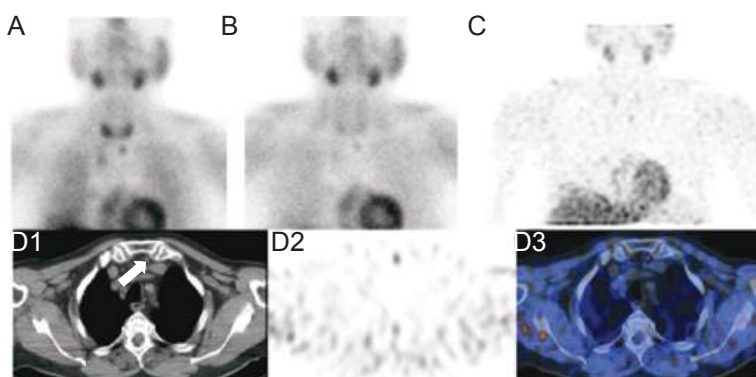


Figura 5. Adenoma ectópico retroesternal.

Hombre de 74 años con sospecha de hiperparatiroidismo primario.

PTH: 199 pg/mL, Ca^{+2} : 11 mg/dL.

Imágenes gammagráficas planares a los 15 minutos (**A**) y a los 120 minutos (**B**) de la administración IV de 666 MBq de [^{99m}Tc]Tc-MIBI e imagen MIP (**C**) a los 60 minutos. Se observa un aumento de actividad focal caudal al polo tiroideo inferior izquierdo que persiste levemente en el estudio tardío. En el estudio tomográfico en proyección axial (**D1**: TC; **D2**: SPECT y **D3**: Fusión) se confirma una lesión nodular sólida milimétrica (flecha blanca) e hipercaptante en situación ectópica retroesternal y prevascular izquierda, compatible con adenoma de paratiroides, confirmado anatomopatológicamente.

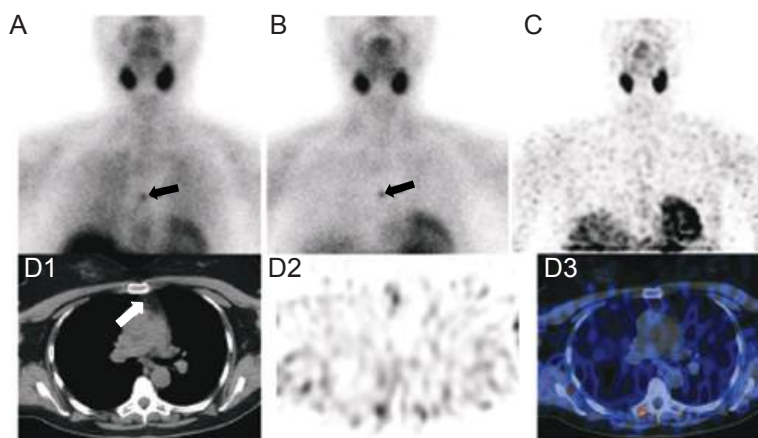


Figura 6. Adenoma ectópico mediastínico.

Mujer de 60 años con antecedentes de carcinoma papilar de tiroides intervenido hace tres años e hiperparatiroidismo no localizado. PTH: 175 pg/mL, Ca^{+2} : 10,7 mg/dL.

Imágenes gammagráficas planares a los 15 minutos (**A**) y a los 120 minutos (**B**) de la administración IV de 666 MBq de [^{99m}Tc]Tc-MIBI e imagen MIP (**C**) a los 60 minutos. Se observa un leve aumento de actividad focal en región centrotorácica, que persiste levemente en el estudio tardío (flecha negra). En el estudio tomográfico en proyección axial (**D1**: TC; **D2**: SPECT y **D3**: Fusión) se observa la una lesión nodular sólida milimétrica (flecha blanca) e hipercaptante en situación ectópica retroesternal en mediastino anterior y prevascular aórtico, compatible con tejido paratiroideo ectópico.

Bibliografía

1. Eslamy HK, Ziessman HA. Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: 99mTc sestamibi SPECT and SPECT/CT. *Radiographics*. 2008; 28(5): 1461-76.
2. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Semin Nucl Med*. 2005; 35(4): 266-76.
3. Kuzminski SJ, Sosa JA, Hoang JK. Update in Parathyroid Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2018; 26(1): 151-166.
4. García-Talavera San Miguel P, Gómez-Caminero López F, Villanueva Curto JG, Tamayo Alonso MP, Martín Gómez ME. Update of the role of Nuclear Medicine techniques in the pre-surgical localization of primary hyperparathyroidism. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*. 2019; 38(2): 123-135.
5. Digiulino W, Beierwaltes WH. Parathyroid scanning with Selenium-75 Labelled Methionine. *J Nucl Med*. 1964; 5: 417-27.
6. Robinson PJ. Parathyroid scintigraphy revisited. *Clin Radiol*. 1982; 33(1): 37-41.
7. Ferlin G, Borsato N, Camerani M, Conte N, Zotti D. New perspectives in localizing enlarged parathyroids by technetium-thallium subtraction scan. *J Nucl Med*. 1983; 24(5): 438-41.
8. Park HS, Hong N, Jeong JJ, Yun M, Rhee Y. Update on Preoperative Parathyroid Localization in Primary Hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022; 37(5): 744-755.
9. Taieb D, Hindie E, Grassetto G, Colletti PM, Rubello D. Parathyroid scintigraphy: when, how, and why? A concise systematic review. *Clin Nucl Med*. 2012; 37(6): 568-74.
10. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins RE. 99Tcm sestamibi: a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun*. 1989; 10(11): 791-4.
11. Cordes M, Dworak O, Papadopoulos T, Coerper S, Kuwert T. MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas: correlation with biochemical and histological markers. *Endocr Res*. 2018; 43(3): 141-148.
12. Smith JR, Oates ME. Radionuclide imaging of the parathyroid glands: patterns, pearls, and pitfalls. *Radiographics*. 2004; 24(4): 1101-15.
13. Gómez Palacios A, Gómez Zábala J, Gutiérrez MT, Expósito A, Barrios B, Zorraquino A, Taibo MA, Iturburu I. Utilidad del MIBI, la ecografía y la tomografía computarizada en el diagnóstico topográfico preoperatorio del hiperparatiroidismo [Utility of methoxy isobutyl isonitrile (MIBI) scintigraphy, ultrasound and computerized axial tomography in preoperative topographic diagnosis of hiperparathyroidism]. *Cir Esp* 2006; 80(6): 378-84.
14. Koberstein W, Fung C, Romaniuk K, Abele JT. Accuracy of Dual Phase Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography in Primary Hyperparathyroidism: Correlation With Serum Parathyroid Hormone Levels. *Can Assoc Radiol J*. 2016; 67(2): 115-21.
15. Stawicki SP, El Chaar M, Baillie DR, Jaik NP, Estrada FP. Correlations between biochemical testing, pathology findings and preoperative sestamibi scans: a retrospective study of the minimally invasive radioguided parathyroidectomy (MIRP) approach. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2007; 10(2): 82-6.
16. Cordes M, Dworak O, Papadopoulos T, Coerper S, Kuwert T. MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas: correlation with biochemical and histological markers. *Endocr Res*. 2018; 43(3): 141-148.

17. Greenspan BS, Dillehay G, Intenzo C, Lavelly WC, O'Doherty M, Palestro CJ, Scheve W, Stabin MG, Sylvestros D, Tulchinsky M. SNM practice guideline for parathyroid scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol.* 2012; 40(2): 111-8. doi: 10.2967/jnmt.112.105122.
18. Petranović Ovčariček P, Giovanella L, Carrió Gasset I, Hindié E, Huellner MW, Luster M, Piccardo A, Weber T, Talbot JN, Verburg FA. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021; 48(9): 2801-2822.
19. Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2015; 36(4): 363-75.
20. Wei WJ, Shen CT, Song HJ, Qiu ZL, Luo QY. Comparison of SPET/CT, SPET and planar imaging using 99mTc-MIBI as independent techniques to support minimally invasive parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *Hell J Nucl Med.* 2015; 18(2): 127-35.
21. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, Morita ET, Clark OH, Higgins CB. Comparison between MR imaging and 99mTc MIBI scintigraphy in the evaluation of recurrent of persistent hyperparathyroidism. *Radiology.* 2001; 218(3): 783-90.
22. Ansquer C, Mirallié E, Carlier T, Abbey-Huguenin H, Aubron F, Kraeber-Bodéré F. Preoperative localization of parathyroid lesions. Value of 99mTc-MIBI tomography and factors influencing detection. *Nuklearmedizin.* 2008; 47(4): 158-62.
23. Oudoux A, Carlier T, Mirallié E, Bodet-Milin C, Seret A, Defrise M, y col. 99mTc-MIBI pinhole SPECT in primary hyperparathyroidism. *Méd Nucl.* 2007; 31: 553-61.
24. Lumachi F, Tregnaghi A, Zucchetta P, Marzola MC, Cecchin D, Marchesi P, Fallo F, Bui F. Technetium-99m sestamibi scintigraphy and helical CT together in patients with primary hyperparathyroidism: a prospective clinical study. *Br J Radiol.* 2004; 77(914): 100-3.
25. Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19: 577-83.
26. Argirò R, Diacinti D, Sacconi B, Iannarelli A, Diacinti D, Cipriani C, Pisani D, Romagnoli E, Biffoni M, Di Gioia C, Pepe J, Bezzi M, Letizia C, Minisola S, Catalano C. Diagnostic accuracy of 3T magnetic resonance imaging in the preoperative localisation of parathyroid adenomas: comparison with ultrasound and 99mTc-sestamibi scans. *Eur Radiol.* 2018; 28(11): 4900-4908.
27. Kuzminski SJ, Sosa JA, Hoang JK. Update in Parathyroid Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2018; 26(1): 151-166. doi: 10.1016/j.mric.2017.08.009. Epub Oct 21. 2017.

Capítulo 8

TOMOGRAFÍA COMPUTADA *MULTISLICE* Y RESONANCIA MAGNÉTICA PARA LA LOCALIZACIÓN DE ADENOMAS DE PARATIROIDES

Stella Maris Batallés

El manejo del hiperparatiroidismo (HPT) es complejo y multidisciplinario. El diagnóstico y clasificación (primario, secundario) es de resorte médico (clínico y bioquímico) mientras que el tratamiento es quirúrgico.

Este paradigma diagnóstico es diferente a muchos otros, donde las imágenes permiten diagnosticar (e incluso estratificar) el riesgo de una enfermedad. En la patología paratiroidea, el objetivo de las imágenes es identificar y localizar con precisión todas las fuentes de exceso de secreción de hormona paratiroidea (PTH) antes del acto quirúrgico.

La importancia de una localización precisa de las glándulas se ilustra en el caso del capitán Martell. Entre 1926 y 1930 se sometió a cinco cirugías de paratiroides, sin éxito. Finalmente, la sexta operación fue exitosa, extirpándose un adenoma paratiroideo (AP) del mediastino¹⁻³. Este paciente nos ilustró –y nos advirtió– de la importancia de la localización prequirúrgica de los AP.

Actualmente se disponen de varias modalidades de obtención de imágenes que pueden localizar los AP antes de la cirugía e incluso durante el transcurso de la misma. Debido a que ningún método es perfecto por sí solo, la gran mayoría de los AP ahora se localizan preoperatoriamente, utilizando una combinación de técnicas, que suele ser ecografía (US) más el método de medicina nuclear disponible en el medio (centellograma planar, tomografía por emisión de fotón único –SPECT– o tomografía por emisión de fotón único fusionada con tomografía computada CT –SPECT/CT–)⁴.

Este capítulo repasa el valor diagnóstico de la tomografía computada *multislice* (TCMS) y de la resonancia magnética por imágenes (RMI) en la detección del AP.

TCMS 4D con contraste

La TCMS en cuatro dimensiones (TCMS 4D) de la paratiroides se implementó por primera vez en 2006⁵. Consiste en una tomografía computada multicorte del cuello, que emplea material de contraste yodado endovenoso (EV) administrado a una velocidad determinada, obteniendo las imágenes en tiempos específicos; el tiempo es la cuarta dimensión⁶. De esa manera, se obtienen patrones morfológicos y de realce de las lesiones para identificarlas y diferenciarlas de, por ejemplo, los ganglios linfáticos o de nódulos tiroideos⁷⁻⁹.

El principio de la TCMS 4D se basa en el hecho de que el AP tiene una cinética de refuerzo con el contraste yodado EV distinta al resto de las estructuras, lo cual permite hacer diagnóstico diferencial. Las imágenes seccionales generadas durante la exploración por TCMS pueden ser reformateadas en varios planos; incluso, se pueden generar imágenes tridimensionales.

El protocolo típico de una TCMS 4D paratiroidea es de 4 o 3 fases: una fase sin contraste, seguida de una fase arterial (25-30 segundos después del bolo de contraste), una fase venosa (~30 segundos después de la fase arterial), con o sin fase venosa retardada (~60 segundos después de la fase arterial).

Las lesiones paratiroides suelen ser ovaladas o redondas, lisas o ligeramente lobuladas, con refuerzo homogéneo en la fase arterial (140 a 180 Unidades Hounsfield -UH-) y lavado en la fase tardía (Figura 1).

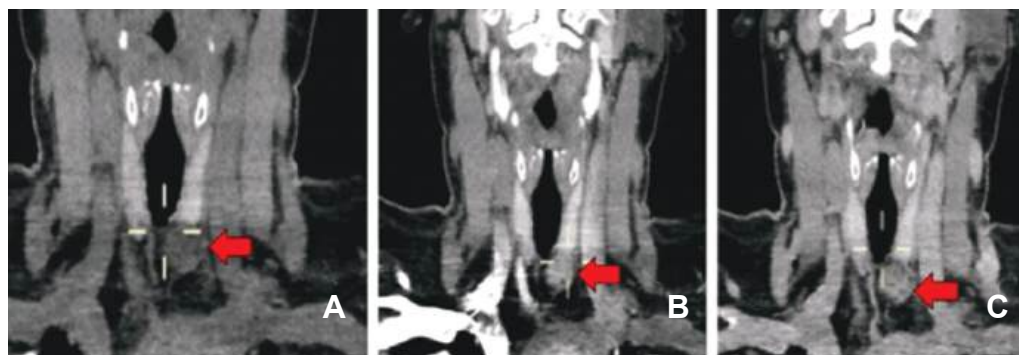


Figura 1. TCMS 4D de paratiroides con contraste yodado EV, plano coronal. Adenoma de paratiroides (flechas rojas) por debajo del polo inferior del lóbulo izquierdo tiroideo, redondeado, con contornos algo lobulados, hipodenso en la serie sin contraste (A), con refuerzo (hiperdenso) en la fase arterial (B) e hipodenso en la fase tardía –lavado– (C). Confirmado quirúrgicamente.

Fuente: Diagnóstico Médico Oroño. Servicio de Medicina Nuclear y PET-CT. Rosario, Argentina.

Las glándulas paratiroides anormales generalmente están vascularizadas o drenadas por un vaso sanguíneo polar prominente, opuesto al hilio⁶ (Figura 2).

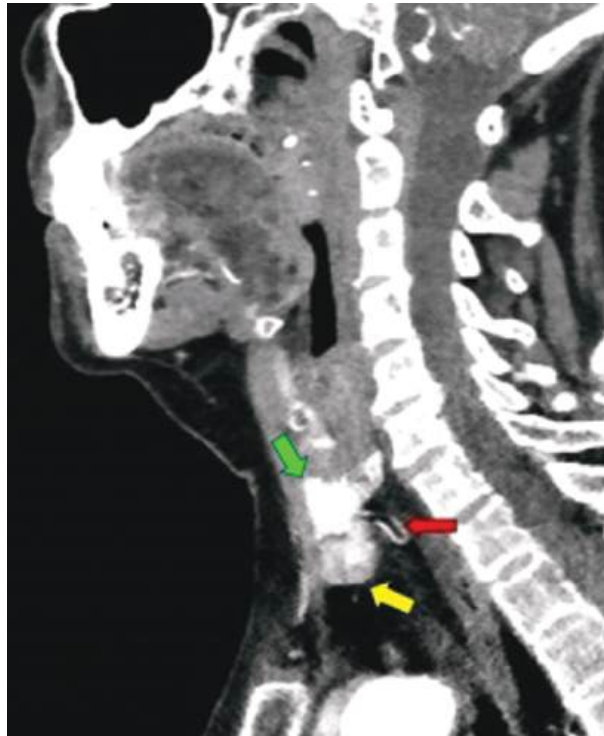


Figura 2. TCMS 4D de paratiroides con contraste yodado EV, plano sagital, fase arterial. Adenoma de paratiroides (flecha amarilla), por debajo del polo inferior del lóbulo izquierdo tiroideo (flecha verde). Vaso polar prominente (flecha roja). Confirmado quirúrgicamente.

Fuente: Diagnóstico Médico Oroño. Servicio de Medicina Nuclear y PET-CT. Rosario, Argentina.

Bahl y col (2015) distinguieron tres patrones distintos de refuerzo de AP en comparación con el tejido adyacente de la glándula tiroides⁸:

- Tipo A-AP: significativamente más oscuro que la tiroides en la fase sin contraste, significativamente más brillante que la tiroides en la fase arterial y significativamente más oscuro que la tiroides en la fase tardía
- Tipo B-AP: significativamente más oscuro que la tiroides en la fase sin contraste, similar a la tiroides en la fase arterial y más oscuro que la tiroides en la fase retardada
- Tipo C-AP: significativamente más oscuro que la tiroides en la fase sin contraste, similar a la tiroides en la fase arterial y similar a la tiroides en la fase retardada.

En general, los ganglios linfáticos refuerzan con el contraste EV progresivamente y son más hipodensos (oscuros) en las fases precoces de las imágenes por TC en comparación con la tiroides y el AP¹⁰ (Tabla 1). Sin embargo, el patrón de refuerzo por sí solo no es suficiente para un diagnóstico preciso.

Tabla 1. Comparativo de comportamientos con el contraste yodado EV en la TCMS 4D, entre el adenoma paratiroideo, el nódulo tiroideo exofítico y el ganglio linfático.

| | SIN CONTRASTE | FASE ARTERIAL | FASE VENOSA | FASE TARDÍA |
|----------------------------------|--------------------------------|--|-------------------|-----------------------------|
| Adenoma paratiroideo | Hipodenso | Realce arterial máximo (mayor que la tiroides) | Lavado | Lavado |
| Nódulo tiroideo exofítico | Menos hipodenso que el adenoma | Refuerzo menos intenso que el adenoma | Realce progresivo | Realce mayor que el adenoma |
| Ganglio linfático | Hipodenso | Refuerzo menos intenso que el adenoma | Realce progresivo | Refuerzo máximo |

Los adenomas atípicos pueden no tener un comportamiento característico de realce debido al menor flujo sanguíneo, cuando existe un componente de degeneración hemorrágica o necrótica (Figura 3).

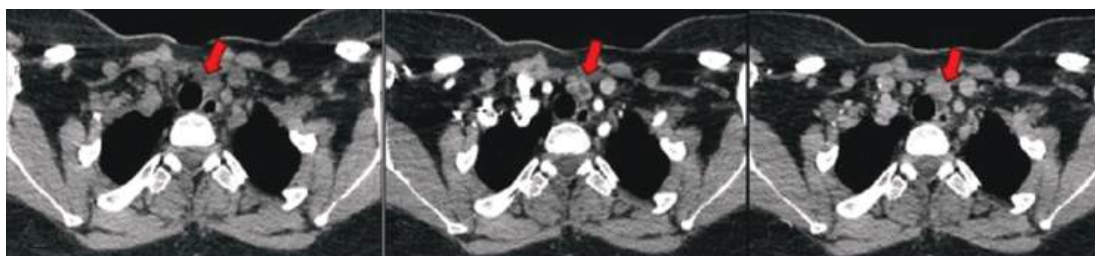


Figura 3. TCMS 4D de paratiroides con contraste yodado EV, plano axial. Adenoma de paratiroides (flechas rojas) por debajo del polo inferior del lóbulo izquierdo tiroideo, atípico, con necrosis. Hipodenso en la serie sin contraste (A), con refuerzo (hiperdenso) dejando áreas hipodensas internas correspondientes a necrosis en la fase arterial (B) e hipodenso en la fase tardía –lavado– (C). Confirmado quirúrgicamente.

Fuente: Diagnóstico Médico Oroño. Servicio de Medicina Nuclear y PET-CT. Rosario, Argentina.

Para minimizar el riesgo de pasar por alto tejido paratiroideo supernumerario, es necesario respetar los patrones de búsqueda de lesiones, incluso si se identifica una lesión paratiroidea obvia al principio del estudio. Para la búsqueda de las glándulas superiores, se comienza a lo largo de las caras posteriores de los lóbulos tiroideos superiores (80% a 95%) y luego se continúa con las posiciones retrofaríngea y retroesofágica (3%). Con mucha menos frecuencia, las glándulas superiores estarán ubicadas dentro de la vaina carotídea (<1%), dentro del parénquima tiroideo (<1%) o en la almohadilla grasa

escalena (<1%). Para la búsqueda de las glándulas inferiores, se comienza junto al lóbulo tiroideo inferior (50%-60%) y luego se observa a lo largo del ligamento tirotímico (25%) y dentro del mediastino (3%). Con mucha menos frecuencia, las glándulas inferiores estarán dentro de la vaina carotídea (<1%) o intratiroides (<1%)¹¹.

Beneficios y riesgos de la TCMS 4D en el AP

Beneficios

- Tiene una gran capacidad para localizar el AP, con mejor performance en el acto quirúrgico, evitando cirugías más invasivas y sus complicaciones asociadas y mejorando los tiempos quirúrgicos.
- Tiene una resolución de imagen más alta que cualquier otro tipo de exploración de la paratiroides.
- Es particularmente útil cuando otros estudios por imágenes han fallado en la identificación de una glándula paratiroides anormal.

Riesgos

- El riesgo de reacciones alérgicas graves al material de contraste yodado, si bien hoy en día es extremadamente raro, puede ocurrir; sin embargo, los departamentos de Diagnóstico por Imágenes, en su mayoría, están preparados para tratarlas.
- Los pacientes sometidos a una exploración TCMS 4D reciben una cantidad mayor de radiación que los que son sometidos a una TC del cuello de rutina. La dosis de radiación para este proceso puede variar: la dosis de radiación a la tiroides es aproximadamente 92 miligreys (mGy) con TCMS 4D en comparación con 1.6 mGy con ^{99m}Tc-MIBI (aproximadamente 57 veces más radiación^{12,13}).
- Las mujeres siempre deben informar a sus médicos y a los tecnólogos la posibilidad de estar embarazadas. En general, no se recomienda la realización de este método en mujeres embarazadas, salvo que el beneficio sea mayor que el riesgo potencial.
- Los laboratorios fabricantes de sustancia de contraste yodada EV indican que las madres no deben amamantar a sus bebés durante la 24-48 horas siguientes a la administración del medio de contraste. No obstante, el más reciente Manual sobre Materiales de Contraste del Colegio Americano de Radiología (ACR) reporta que la cantidad de contraste absorbido por el niño durante el amamantamiento es extremadamente bajo¹⁴.
- A los pacientes con una función renal comprometida se les debería prestar especial atención antes de administrarles material de contraste EV en base a yodo, si bien los estudios recientes han hallado que no hay un aumento del riesgo de nefropatía inducida por contraste (CIN) en pacientes que reciben contrastes yodados del tipo no iónico.
- En los pacientes con insuficiencia renal o alérgicos al contraste yodado EV, la TCMS sin contraste puede ser útil en identificar el AP cuando se emplea

junto a los estudios ecográficos y gammagráficos. Los AP retrofaríngeos y retroesofágicos se encuentran en regiones que no son el sitio habitual de asiento de los ganglios linfáticos, por lo que un nódulo identificado en estas localizaciones en el contexto del HPT suele sugerir el agrandamiento de la glándula paratiroides⁶.

Capacidad operativa de la TCMS 4D para el diagnóstico de AP

Aunque la capacidad de la TCMS 4D para diagnosticar AP únicos se informó hasta el 94% en el estudio de Bahl y col (2015), cuando se encuentra afectada más de una glándula (una presentación bastante común), la sensibilidad fue inferior al 60%⁸. Sho y col (2017) también informaron que la sensibilidad de TCMS 4D en casos de AP múltiples es baja (32-53%)¹⁵. Es posible que factores independientes de la modalidad, como el campo de visión o la habilidad profesional para identificarlos, contribuyan en parte a estos resultados.

Varios grupos intentaron optimizar el número de fases de TC y la precisión de la prueba: Rodgers y col (2006) encontraron que tres fases redundaron en una mayor precisión de detección (sensibilidad: 98%, especificidad: 97%) en comparación con solo una fase arterial (sensibilidad: 52%, especificidad: 75%) en 120 lesiones⁵. Por el contrario, Raghavan y col (2014) sugirieron que realizar sólo la fase arterial (sin siquiera una fase sin contraste) era significativamente similar a la combinación de imágenes de 2, 3 o 4 fases en una cohorte más pequeña de 29 pacientes, con una precisión de alrededor del 91%¹⁶.

Para abordar este enigma, un gran metaanálisis de 2.563 pacientes encontró que más fases posteriores a la inyección del contraste EV en la TCMS 4D, además de la fase sin contraste, condujeron a mejores detecciones, concluyendo que la fase sin contraste más dos fases posteriores al contraste eran óptimas (contraste único: 71%; dos fases de contraste: 76%; tres fases de contraste: 80%)¹⁷. Sin embargo, sigue habiendo controversia sobre el número óptimo de fases de adquisición de las imágenes, particularmente debido a la alta dosis de radiación de TCMS 4D¹⁸.

Se podría considerar eliminar la fase sin contraste; sin embargo, se debe recordar que esta fase proporciona las mayores diferencias en UH entre la tiroides y el AP⁸. También se ha sugerido que la TC de energía dual es capaz de reducir la dosis en un 50%¹⁹. Aunque hay evidencia limitada con respecto a su utilidad en la enfermedad paratiroidea, la TC de energía dual podría disminuir la exposición a la radiación mediante la incorporación de una fase virtual sin contraste³⁰.

Además de las características cinéticas, el signo del vaso polar se puede ver en TCMS 4D en la fase arterial y es el hallazgo de un vaso de alimentación agrandado de un AP (generalmente la arteria tiroidea inferior) (Figura 2)²¹.

No siempre hay claramente una hendidura grasa entre la tiroides y el AP y ese es el caso de la paratiroides subcapsular²². En una gran revisión sistemática de pacientes con HPT primario no familiar sometidos a cirugía después de la localización por medio de la TCMS 4D, la sensibilidad general agrupada

fue del 73% (IC.95%: 69-78%) para la localización del cuadrante correcto y del 81% (IC.95%: 75-87%) para la localización a la lateralidad correcta¹⁷.

La ventaja práctica de la TCMS 4D radicaría como prueba de segunda línea en el contexto de un examen discordante o no concluyente del Centellograma Tc ^{99m} MIBI y la ecografía, después de una cirugía inicial fallida o cuando hay una anatomía distorsionada del cuello²³⁻²⁶. Para evaluar la utilidad de TCMS 4D como prueba de segunda línea, Tian y col (2018) incluyeron 104 pacientes con imágenes de primera línea no concluyentes y demostraron una sensibilidad del 73% y una especificidad del 86%, en comparación con la sensibilidad del Tc ^{99m} MIBI (48%) y de la ecografía (52%)²⁷.

Para evaluar el rendimiento de TCMS 4D en las reoperaciones, el estudio prospectivo de Mortenson y col (2008), que incluyó 45 pacientes, mostró una sensibilidad del 88% en comparación con el 54% con Tc ^{99m} MIBI²⁶.

RMI / RMI dinámica con contraste (RMI 4D)

La RMI clásica llamó la atención en la localización de la etiología del HPT primario debido a su capacidad para obtener imágenes multiplanares confiables del cuello y del mediastino, sin emplear radiación ionizante y con alta resolución de contraste de tejidos blandos²⁸⁻³⁰, aunque no con la misma efectividad que la TCMS 4D.

Un protocolo típico de RMI para patología paratiroidea implica la adquisición de imágenes desde el hueso hioides hasta los ápices pulmonares, en los planos axial, coronal y sagital, empleando una bobina de superficie para el cuello y una bobina de tórax para el mediastino, con cortes de 3 mm de espesor de sección⁶.

Las glándulas paratiroideas normales generalmente no son visibles en la RMI. Los AP se identifican como masas de tejido blando en la localización esperada de las glándulas paratiroides, con una señal T1 baja (hipointensos), un realce ávido con gadolinio EV y una señal T2 alta –hiperintensos– (Figura 4).

Aproximadamente el 30% de los AP pueden presentar patrones atípicos: 1) hiperintensidad en imágenes ponderadas en T1 e intensidad de señal baja a media en imágenes ponderadas en T2; 2) baja intensidad de señal tanto en T1 como en T2; 3) alta intensidad de señal en imágenes ponderadas en T1 y T2. La intensidad de la señal en las imágenes ponderadas en T1 y T2 refleja la degeneración celular: alta intensidad de señal en imágenes ponderadas en T1 y T2 se ha asociado con hemorragia sin signos degenerativos o fibróticos significativos⁶.

En los protocolos de estudio actuales, la RMI se utiliza principalmente como una modalidad de segunda línea para la detección del AP; sin embargo, la RMI 4D podría ser una modalidad de elección para pacientes con enfermedad multiglandular o con una utilidad similar a TCMS 4D, evitando la exposición a la radiación. Pero, aún hay pocos datos que respalden a la RMI 4D (con contraste dinámico)³¹.

La RMI 4D muestra un patrón de realce rápido del AP en las imágenes T1 posteriores al contraste¹², con lavado del mismo en la fase venosa temprana.

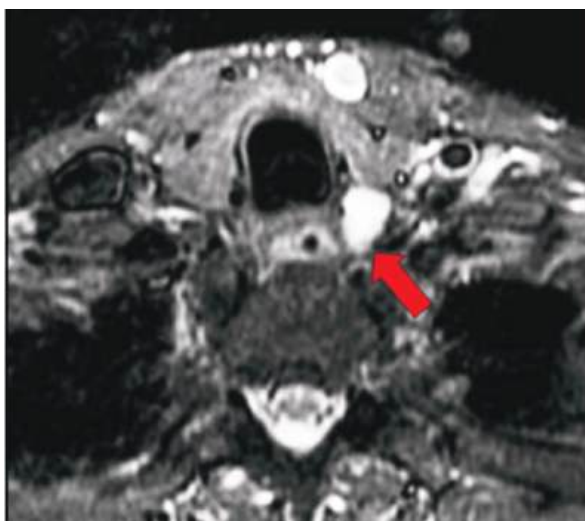


Figura 4. RMI de cuello. Secuencia STIR ponderada en T2, plano axial, que muestra una lesión hiperintensa (flecha roja) en el receso traqueoesofágico izquierdo, que corresponde a un AP, confirmado quirúrgicamente

Fuente: Sakr M. Hyperparathyroidism. En: M. Sakr (ed) Parathyroid Glands Disorders. Controversies and debates. Cham (Switzerland): Springer Nature Switzerland AG, 2022. ISBN 978-3-031-07417-2, ISBN 978-3-031-07418-9 (eBook). Chapter 7, pp 99-148.

La evaluación del rendimiento de la RMI 4D realizada por Hanninen y col (2000) encontró una sensibilidad del 82% para la localización de glándulas paratiroides anormales o glándulas ectópicas en el mediastino y la región submandibular³². Sin embargo, en 2003, Wakamatsu y col encontraron una menor sensibilidad de esta prueba diagnóstica en la detección de AP (43%) cuando se utiliza un imán de 0,5 Tesla con los protocolos convencionales³³.

Más recientemente, Argiro y col (2018) y Becker y col (2020) encontraron una excelente sensibilidad (hasta 97,8%) y especificidad (hasta 97,5%) para la RMI 4D en la detección de AP, lo que podría deberse a una mayor optimización del equipo, como al uso de un imán de 3 Tesla y protocolos de imagen más modernos^{34, 35}.

En la detección de AP múltiples, Argiro y col (2018) también encontraron un buen rendimiento en AP múltiples con 8/8 glándulas agrandadas detectadas y 6/7 glándulas paratiroides ectópicas detectadas en su serie³⁴. Unos años antes, Merchavy y col (2016) encontraron una sensibilidad del 100% para AP en una serie de 11 pacientes que usaron RMI 4D³⁶.

En el futuro, 18 F-Colina PET fusionada con RMI podría aumentar el rendimiento diagnóstico de las imágenes estructurales dinámicas. Huber y col (2018) encontraron que 18 F- Colina PET/RMI fueron capaces de lograr una precisión del 96,2% en la detección de PA en 25/26 pacientes³⁷.

Ventajas y limitaciones

Ventajas

Las imágenes multifásicas en la RMI 4D permiten un mejor diagnóstico diferencial con las lesiones nodulares tiroideas como con los ganglios linfáticos respecto a la RMI convencional³⁸.

La ventaja de la RMI 4D sobre la TCMS 4D radica en que la RMI puede obtener imágenes en múltiples fases en el tiempo mientras que, la exposición a la radiación limita la TCMS 4D a dos, tres o cuatro fases de estudio.

Al no emplear radiación ionizante, el método es adecuado para mujeres embarazadas.

También puede ser una modalidad útil en la obtención de imágenes de casos reoperados, debido a su alta definición y diferenciación de los tejidos blandos⁶.

Limitaciones

Una limitación es la falta de homogeneidad de la supresión de grasa en el cuello necesaria para la detección de AP. La técnica de supresión de grasa de Dixon³⁹ puede mejorar esta deficiencia⁴⁰.

Los resultados falsos negativos pueden ocurrir y suelen deberse a glándulas paratiroides pequeñas. Se ha informado que el volumen medio de glándulas anormales detectadas es de 3,5 cc, mientras que el volumen medio de glándulas omitidas es de 1,4 cc⁶.

Otros falsos negativos se relacionan con enfermedad nodular tiroidea concomitante, distorsión anatómica debida a cirugía previa, glándulas ectópicas (particularmente glándulas intratiroides) y glándulas con señales atípicas.

No es posible llevarla a cabo en pacientes claustrofóbicos ni en pacientes portadores de marcapasos.

La duración del estudio es superior a la TCMS 4D, con la consiguiente fatiga del paciente y mayor riesgo de movimientos involuntarios dentro de la gantry. En nuestro medio, en el cual contamos con todos los métodos diagnósticos mencionados en este capítulo, la RMI ha quedado rezagada sólo para casos excepcionales.

A modo de síntesis

Los estudios morfológicos como la TCMS 4D y la RMI-RMI 4D son métodos de segunda línea en la detección del AP.

Si bien la TCMS 4D es rápida de realizar y con alta performance para detectar AP únicos, múltiples y ectópicos, emplea radiación ionizante y no está libre de reacciones adversas. Así, la RMI 4D es una opción atractiva alternativa a la TCMS 4D, con una detección ligeramente superior del AP, que aprovecha las características de hiperperfusión vascular de la lesión, obteniendo imágenes anatómicas de alta resolución, sin los riesgos derivados de la exposición a la radiación, detectando lesiones pequeñas y ectópicas.

Bibliografía

1. McClellan WS, Hannon RR. A Case of Osteitis Fibrosa Cystica (Osteomalacia)? With Evidence of Hyperactivity of the Parathyroid Bodies. *Metabolic Study III. J Clin Invest* 1930; 8: 249-58. doi: 10.1172/JCI100263
2. Hannon RR, Shorr E, McClellan WS, Dubois EF. A Case of Osteitis Fibrosa Cystica (Osteomalacia)? With Evidence of Hyperactivity of the Para-Thyroid Bodies. *Metabolic Study I. J Clin Invest* 1930; 8: 215-27. doi: 10.1172/JCI100261
3. Bauer W, Albright F, Aub JC. History of Parathyroid Gland Surgery: An Historical Case Series. *J Clin Invest* 1930; 8: 229-48. doi: 10.1172/JCI100262
4. Petranović Ovčariček P, Giovanella L, Carrió Gasset I, Hindié E, Huellner MW, Luster M, Piccardo A, Weber T, Talbot J-N, Verburg FA. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2021; 48: 2801-2822. doi: 10.1007/s00259-021-05334-y
5. Rodgers SE, Hunter GJ, Hamberg LM, Schellingerhout D, Doherty DB, Ayers GD et al. Improved Preoperative Planning for Directed Parathyroidectomy With 4-Dimensional Computed Tomography. *Surgery* 2006; 140: 932-40; discussion 940-1. doi: 10.1016/j.surg.2006.07.028
6. Sakr M. Hyperparathyroidism. En: M. Sakr (ed) *Parathyroid Glands Disorders. Controversies and debates*. Cham (Switzerland): Springer Nature Switzerland AG, 2022. ISBN 978-3-031-07417-2, ISBN 978-3-031-07418-9 (eBook). Chapter 7, pp 99-148.
7. Zafereo M, Yu J, Angelos P, Brumund K. American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section Update on Parathyroid Imaging for Surgical Candidates With Primary Hyperparathyroidism. *Head & Neck* (2019). Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.25781?casa_token=UFRUrx1A1McAAAAA:2k6ON0-QtBWQzIIDLj7h9aSG8KJYUcqLwb7XkLKcRnrd92ZnybWHpV8xJ1LIVkzmz-rVQ6TQFeGmg5PM (Consultado el 09/07/2023)
8. Bahl M, Sepahdari AR, Sosa JA, Hoang JK. Parathyroid Adenomas and Hyperplasia on Four-Dimensional CT Scans: Three Patterns of Enhancement Relative to the Thyroid Gland Justify a Three-Phase Protocol. *Radiology* 2015; 277: 454-62. doi: 10.1148/radiol.2015142393
9. Vu TH, Guha-Thakurta N, Harrell RK, Ahmed S, Kumar AJ, Johnson VE et al. Imaging Characteristics of Hyperfunctioning Parathyroid Adenomas Using Multiphase Multidetector Computed Tomography: A Quantitative and Qualitative Approach. *J Comput Assist Tomogr* 2011; 35: 560-7. doi: 10.1097/RCT.0b013e31822a1e70
10. Beland MD, Mayo-Smith WW, Grand DJ, Machan JT, Monchik JM. Dynamic MDCT for Localization of Occult Parathyroid Adenomas in 26 Patients with Primary Hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 61-5. doi: 10.2214/AJR.10.4459
11. Bunch PM, Randolph GW, Brooks JA, George V, Cannon J, Kelly HR. Parathyroid 4D CT: What the Surgeon Wants to Know. *Radiographics*. 2020; 40(5): 1383-1394. doi:10.1148/rq.2020190190
12. Mahajan A, Starker LF, Ghita M, Udelsman R, Brink JA, Carling T. Parathyroid Four-Dimensional Computed Tomography: Evaluation of Radiation Dose Exposure During Preoperative Localization of Parathyroid Tumors in Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg* 2012; 36(6): 1335-9. doi: 10.1007/s00268-011-1365-3
13. Chang LA, Miller DL, Lee C, Melo DR, Villoing D, Drozdovitch V et al. Thyroid Radiation Dose to Patients from Diagnostic Radiology Procedures over

- Eight Decades: 1930-2010. *Health Phys* (2017) 113(6): 458-73. doi: 10.1097/HP.0000000000000723
14. American College of Radiologist. ACR Manual on Contrast Media 2023. Disponible en: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf (Consultado el 09/07/2023)
 15. Sho S, Yuen AD, Yeh MW, Livhits MJ, Sepahdari AR. Factors Associated with Discordance Between Preoperative Parathyroid 4-Dimensional Computed Tomographic Scans and Intraoperative Findings During Parathyroidectomy. *JAMA Surg* 2017; 152: 1141-7. doi: 10.1001/jamasurg.2017.2649
 16. Raghavan P, Durst CR, Ornan DA, Mukherjee S, Wintermark M, Patrie JT et al. Dynamic CT for Parathyroid Disease: Are Multiple Phases Necessary? *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 1959-64. doi: 10.3174/ajnr.A3978
 17. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Beninato T, Drake FT, Gosnell JE, Shen WT, et al. Diagnostic Performance of Computed Tomography for Parathyroid Adenoma Localization; A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Radiol* 2017; 88: 117-28. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.01.004
 18. Hoang JK, Williams K, Gaillard F, Dixon A, Sosa JA. Parathyroid 4d-CT: Multi-Institutional International Survey of Use and Trends. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 155: 956-60. doi: 10.1177/0194599816655311
 19. Leiva-Salinas C, Flors L, Durst CR, Hou Q, Patrie JT, Wintermark M et al. Detection of Parathyroid Adenomas Using a Monophasic Dual-Energy Computed Tomography Acquisition: Diagnostic Performance and Potential Radiation Dose Reduction. *Neuroradiology* 2016; 58(11): 1135-41. doi: 10.1007/s00234-016-1736-4
 20. Forghani R, Mukherji SK. Advanced Dual-Energy CT Applications for the Evaluation of the Soft Tissues of the Neck. *Clin Radiol* 2018; 73: 70-80. doi: 10.1016/j.crad.2017.04.002
 21. Bahl M, Muzaffar M, Vij G, Sosa JA, Choudhury KR, Hoang JK. Prevalence of the Polar Vessel Sign in Parathyroid Adenomas on the Arterial Phase of TCMS 4D. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 578-81. doi: 10.3174/ajnr.A3715
 22. Hoang JK, Sung W-K, Bahl M, Phillips CD. How to Perform Parathyroid TCMS 4D: Tips and Traps for Technique and Interpretation. *Radiology* 2014; 270: 15-24. doi: 10.1148/radiol.13122661
 23. Lubitz CC, Hunter GJ, Hamberg LM, Parangi S, Ruan D, Gawande A et al. Accuracy of 4-Dimensional Computed Tomography in Poorly Localized Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Surgery* 2010; 148: 1129-37; discussion 1137-8. doi: 10.1016/j.surg.2010.09.002
 24. Cham S, Sepahdari AR, Hall KE, Yeh MW, Harari A. Dynamic Parathyroid Computed Tomography (TCMS 4D) Facilitates Reoperative Parathyroidectomy and Enables Cure of Missed Hyperplasia. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 3537-42. doi: 10.1245/s10434-014-4331-0
 25. Hinson AM, Lee DR, Hobbs BA, Fitzgerald RT, Bodenner DL, Stack BC Jr. Preoperative TCMS 4D Localization of Nonlocalizing Parathyroid Adenomas by Ultrasound and SPECT-CT. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 153: 775-8. doi: 10.1177/0194599815599372
 26. Mortenson MM, Evans DB, Lee JE, Hunter GJ, Shellingerhout D, Vu T et al. Parathyroid Exploration in the Reoperative Neck: Improved Preoperative Localization With 4D-Computed Tomography. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 888-95; discussion 895-6. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.044

27. Tian Y, Tanny ST, Einsiedel P, Lichtenstein M, Stella DL, Phal PM et al. Four-Dimensional Computed Tomography: Clinical Impact for Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 117-21. doi: 10.1245/s10434-017-6115-9
28. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR et al. Comparison between MR imaging and 99mTc MIBI scintigraphy in the evaluation of recurrent of persistent hyperparathyroidism. *Radiology* 2001; 218:783-90 10.1148/radiology.218.3.r01fe38783
29. Lee VS, Spritzer CE, Coleman RE et al. The complementary roles of fast spin-echo MR imaging and double-phase 99m Tc-sestamibi scintigraphy for localization of hyperfunctioning parathyroid glands. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 1555-62 10.2214/ajr.167.6.895659
30. Grayev AM, Gentry LR, Hartman MJ et al. Presurgical localization of parathyroid adenomas with magnetic resonance imaging at 3.0 T: an adjunct method to supplement traditional imaging. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 981-89 10.1245/s10434-011-2046-z
31. Becker JL, Pawha PS, Nael K. MRI for Imaging Parathyroid Disease. En: Shifrin A, Neistadt L, Thind P (eds) *Atlas of Parathyroid Imaging and Pathology*. Cham (Switzerland): Springer Nature Switzerland AG, 2020. ISBN 978-3-030-40958-6 ISBN 978-3-030-40959-3 (eBook). Chapter 26, pp. 273-279.
32. Hänninen EL, Vogl TJ, Steinmüller T, Ricke J, Neuhaus P, Felix R. Preoperative Contrast-Enhanced MRI of the Parathyroid Glands in Hyperparathyroidism. *Invest Radiol* 2000; 35: 426. doi: 10.1097/00004424-200007000-00005
33. Wakamatsu H, Noguchi S, Yamashita H, Yamashita H, Tamura S, Jinnouchi S, et al. Parathyroid Scintigraphy with Tc-99m-MIBI and I-123 Subtraction: A Comparison with Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 755-62. doi: 10.1097/00006231-200307000-00004
34. Argiro R, Diacinti D, Sacconi B, Iannarelli A, Diacinti D, Cipriani C et al. Diagnostic Accuracy of 3T Magnetic Resonance Imaging in the Preoperative Localisation of Parathyroid Adenomas: Comparison with Ultrasound and 99mtc-Sestamibi Scans. *Eur Radiol* 2018; 28: 4900-8. doi: 10.1007/s00330-018-5437-8
35. Becker JL, Patel V, Johnson KJ, Guerrero M, Klein RR, Ranvier GF et al. 4d-Dynamic Contrast-Enhanced MRI for Preoperative Localization in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 41: 522-8. doi: 10.3174/ajnr. A6482
36. Merchavy S, Luckman J, Guindy M, Segev Y, Khaffif A. 4d MRI for the Localization of Parathyroid Adenoma: A Novel Method in Evolution. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 154: 446-8. doi: 10.1177/0194599815618199
37. Huber GF, Hüllner M, Schmid C, Brunner A, Sah B, Vetter D et al. Benefit of 18F-Fluorocholine PET Imaging in Parathyroid Surgery. *Eur Radiol* (2018) 28:2700-7. doi: 10.1007/s00330-017-5190-4
38. Nael K, Hur J, Bauer A et al. Dynamic 4D MRI for Characterization of Parathyroid Adenomas: Multiparametric Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015; 36(11): 2147-2152. doi:10.3174/ajnr. A4425
39. Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology* 1984; 153: 189-94. doi: 10.1148/radiology.153.1.6089263
40. Barger AV, DeLone DR, Bernstein MA et al. Fat signal suppression in head and neck imaging using fast spin-echo-IDEAL technique. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1292-94.

18F-COLINA PET-CT EN ADENOMAS PARATIROIDEOS NO HALLADOS O RECURRENCIAS

Stella Maris Batallés

Generalmente hay dos pares de glándulas paratiroides que se originan en el endodermo dorsal de la tercera y cuarta bolsas branquiales, respectivamente. Sin embargo, es relevante saber que hasta el 20% de los individuos pueden tener menos o más de cuatro glándulas y localizarse en sitios normales y/o ectópicos. Recordar estos conceptos es clave a la hora de interpretar las imágenes de paratiroides ya que la utilidad de los estudios reside en identificar la o las glándulas hiperfuncionantes.

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es causado, en el 80% de los casos, por un único adenoma de paratiroides (AP), un tumor benigno que se origina en una proliferación de células paratiroides (células principales –las más abundantes–, oxifilas y células claras –aún no está claramente comprendida la función de estas dos últimas–)¹.

La cirugía es el único tratamiento curativo en pacientes con HPTP². Y como el diagnóstico del HPTP es fundamentalmente clínico y bioquímico, la localización quirúrgica de estas glándulas es indispensable.

Las pruebas diagnósticas empleadas para este fin son la ecografía (US) junto a alguna de las variantes disponibles de estudios de Medicina Nuclear (centellograma planar, SPECT o SPECT-CT con Tecnecio ^{99m}MIBI –Tc^{99m}MIBI–), tal como lo respaldan las guías actuales³.

Sin embargo, en muchos casos, la US y/u otros estudios diagnósticos no logran detectar el tejido paratiroideo hiperfuncionante o generan imágenes equívocas, llevando a resultados discordantes entre sí o con los de la clínica y del laboratorio. En estas circunstancias, otras pruebas han sido sugeridas como modalidades de imagen de segunda línea (tomografía computada *multislice* 4D –TCMS 4D– y resonancia magnética por imágenes –RMI–), pero aún no hay suficiente evidencia para recomendarlas de rutina⁴⁻⁶.

En 2013, Elske Quak y col, realizando una tomografía por emisión de positrones/tomografía computada con 18 Fluorocolina (18F-Colina PET-CT) a un paciente con antecedente de neoplasia de próstata, incidentalmente descubrieron una intensa captación de colina en una pequeña lesión adyacente al polo inferior derecho de la glándula tiroides; los autores sugirieron entonces que el 18F-Colina PET-CT podría ser una nueva herramienta prometedora en imágenes de AP, como prueba diagnóstica de segunda línea, cuando otras pruebas proveyeran resultados discrepantes o no fuesen concluyentes⁷.

Desde entonces, varios estudios clínicos recientes mostraron que el 18F-Colina PET-CT es una óptima modalidad para la detección de HPTP, incluso en pacientes con enfermedad multiglandular.

Por lo tanto, la utilidad del PET-CT radica en la localización de una o más glándulas paratiroides hiperfuncionantes en pacientes con HPTP y antes del tratamiento quirúrgico en el hiperparatiroidismo secundario (HPTS) debido a la posible detección de glándulas ectópicas y supernumerarias.

Las imágenes de paratiroides con radionúclidos son especialmente útiles en pacientes con enfermedad recurrente ya que la segunda cirugía suele ser técnicamente más desafiante que la primera y, por ende, se requiere una localización preoperatoria más precisa de las glándulas paratiroides hiperfuncionantes³.

¿En qué consiste el 18F-Colina PET-CT?

El cloruro de fluorocolina (18F-Colina) es un análogo de la colina en el que un átomo de hidrógeno ha sido sustituido por flúor 18 (18F).

En las células paratiroides existe una enzima con actividad colina-cinasa para la secreción de parathormona (PTH). Después de cruzar la membrana celular por un mecanismo mediado por un transportador, la colina es fosforilada por esta enzima.

La fosforilcolina se convierte en citidina-difosfato-colina y posteriormente se incorpora a la fosfatidilcolina, un fosfolípido necesario para la síntesis de la membrana celular.

Un aumento de la proliferación celular o de su metabolismo conduce a una mayor captación/absorción de colina en relación a los tejidos sanos, permitiendo la identificación y localización de las lesiones.

La 18F-Colina se acumula en las células del cáncer de próstata, pero también en lesiones benignas con una alta síntesis de membranas celulares, como en el caso del AP.

La mayor resolución de las imágenes PET-CT podría mejorar la detección de las glándulas patológicas más pequeñas, no visualizadas por SPECT, SPECT-CT. Las guías recomiendan emplear el escáner con la mayor sensibilidad del sistema y aplicar protocolos de reconstrucción optimizados para la detección de lesiones de menor tamaño. Siempre que se combinen imágenes PET con TC, es recomendable utilizar la dosis de TC más baja que sea compatible con el propósito³.

Actualmente, no existen protocolos estandarizados de adquisición de imágenes para trazadores PET en imágenes de paratiroides.

En líneas generales, se inyecta al paciente una dosis de 100 a 300 MBq (megabecquerel) o 1.5 a 3.2 MBq/kg de peso (equivalente a 2.7 a 8.1 mCi –milicurie–; 1 mCi = 37 MBq) de 18F-Colina por vía intravenosa. La distribución y concentración de este radiofármaco en los tejidos sanos y patológicos se produce de manera inmediata a la inyección.

De acuerdo con algunos protocolos, el tiempo de imagen recomendado es una hora después de la administración endovenosa del radiofármaco, precedido preferentemente por imágenes adquiridas 5 minutos después de la inyección (comenzando como adquisición dinámica y seguida de imágenes estáticas), ya que algunas lesiones pueden mostrar captación solo en la fase temprana⁸. Otros protocolos abogan por las primeras mediciones realizadas entre 15 y 20 minutos después de inyectado el material radiactivo⁹.

En el primer barrido, el campo de visión puede limitarse desde la región nasal hasta el tórax (hasta la base del corazón), como en el caso de la gammagrafía, para obtener una baja exposición a la radiación de la TC. En el segundo barrido se cubre toda la región cérvico-torácica. Gracias a la adquisición más rápida con PET-CT que con SPECT-CT, puede extenderse fácilmente a todo el torso o a todo el cuerpo según los antecedentes del paciente (neoplasia, enfermedad esquelética, infección) o hallazgos incidentales.

Aquellos AP que se revelan en los estudios con 18F-Colina PET-CT suelen ser los localizados en sitios de acceso dificultoso para la US y para los estudios de medicina nuclear (Figuras 1 a 3).

Los análogos de colina marcados con 18F también se pueden utilizar en sistemas PET-RMI. Este es un método prometedor en pacientes con resultados no concluyentes de las técnicas de imagen estándar¹⁰.



Figura 1. PET-CT con 18F-Colina, vistas coronales. **A.** Tomografía Computada *Multislice*. **B.** Medicina Nuclear. **C.** Fusión de imágenes PET-CT. Lesión sólida de 12 mm de diámetro mayor, con actividad metabólica (SUV máximo 9.4), por detrás y a la derecha de la tráquea, a 2.5 cm por debajo del polo inferior del lóbulo derecho tiroideo (flechas rojas), confirmada histológicamente como adenoma paratiroideo. Fuente: Diagnóstico Médico Oroño. Servicio de Medicina Nuclear y PET-CT. Rosario, Argentina.

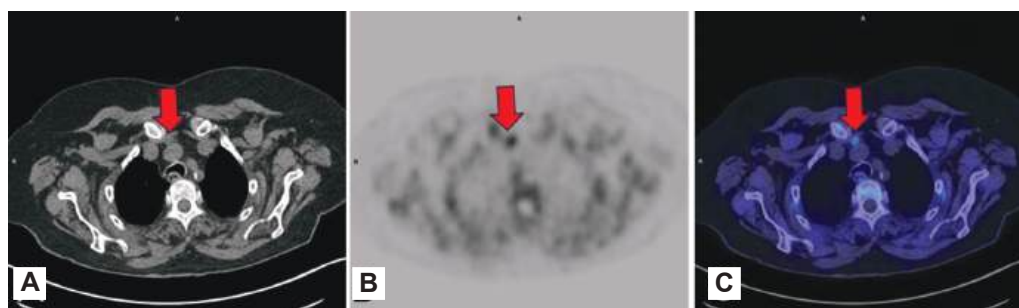


Figura 2. PET-CT con ^{18}F -Colina, vistas axiales. **A.** Tomografía Computada *Multislice*. **B.** Medicina Nuclear. **C.** Fusión de imágenes PET-CT. Lesión sólida de 7 mm de diámetro mayor, con actividad metabólica (SUV máximo 4.2) por delante del tronco arterial braquiocefálico, inmediatamente por detrás del nivel de las articulaciones esterno-claviculares (flechas rojas), confirmada histológicamente como adenoma paratiroideo.

Fuente: Diagnóstico Médico Oroño. Servicio de Medicina Nuclear y PET-CT. Rosario, Argentina.

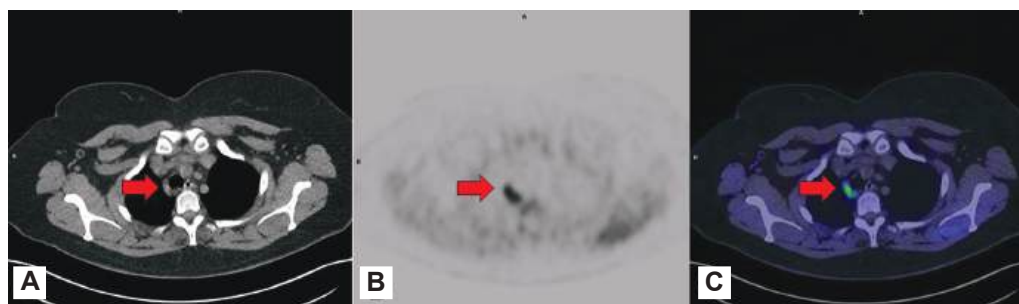


Figura 3. PET-CT con ^{18}F -Colina, vistas axiales. **A.** Tomografía Computada *Multislice*. **B.** Medicina Nuclear. **C.** Fusión de imágenes PET-CT. Lesión sólida de 20 mm de diámetro mayor, con actividad metabólica (SUV máximo 8.7), a la derecha de la tráquea (al nivel de las articulaciones esterno-claviculares), en íntimo contacto con la pared traqueal (flechas rojas), confirmada histológicamente como adenoma paratiroideo.

Fuente: Diagnóstico Médico Oroño. Servicio de Medicina Nuclear y PET-CT. Rosario, Argentina.

Precauciones a considerar con el empleo de ^{18}F -Colina

Es necesario excluir el embarazo en mujeres en edad fértil. Los estudios con radiotrazadores en pacientes embarazadas deben realizarse solo si se consideran absolutamente necesarios, según lo decida un equipo de atención multidisciplinario. Las alternativas diagnósticas sin riesgo de irradiación son la US y la RMI¹¹.

Con referencia a la lactancia, se desconoce si la ^{18}F -Colina se excreta por la leche materna. No hay ninguna recomendación de pausarla cuando se inyecten los análogos de colina marcados con ^{18}F en la publicación 128 de la *International Commission on Radiological Protection (ICRP)*¹². Sin embargo, algunas recomendaciones de comités de expertos en protección radiológica recomiendan postergar la lactancia unas 12 hs³.

Capacidad diagnóstica del 18F-Colina PET-CT para identificar glándulas paratiroides

La evidencia científica actual avala el uso de la técnica de 18F-colina PET-CT para la identificación de los AP.

Precisar la capacidad diagnóstica en dígitos es difícil, pues existe una importante heterogeneidad entre los estudios en sus respectivas estimaciones de sensibilidad y especificidad. Es probable que esta heterogeneidad refleje la diversidad en los aspectos metodológicos entre ellos, en las diferencias básicas entre los pacientes incluidos en cada investigación; pero incluso después de aplicar pruebas específicas, ninguna variable pudo ser definida como la fuente de heterogeneidad¹³.

Fischli y col (2017) y Grimaldi y col (2018) reportaron que la tasa de detección de PET-TC en este entorno clínico alcanza el 91% y el 89%, respectivamente^{14,15}. El estudio APACH1 llevado a cabo por Quak y col (2018), que incluyó a 25 pacientes con HPTP con pruebas de imágenes convencionales negativas o no concluyentes, arrojó una sensibilidad del 90,5% y un valor predictivo positivo (VPP) del 86,4%¹⁶. Una revisión sistemática y posterior metaanálisis realizado por Kim y col (2018) evaluó el desempeño diagnóstico de 18F-colina PET-CT en el HPTP y estimó una sensibilidad y especificidad del 90% y 94%, respectivamente¹³. Treglia y col (2019) también informaron una óptima sensibilidad, VPP y precisión del 95%, 97% y 91%, respectivamente¹⁷. En el estudio de Mazurek y col (2021) el 93% de los pacientes que fueron negativos y/o con resultados discordantes en la US y centellografía con SPECT-CT Tc 99m MIBI fueron detectados por la prueba 18F-colina PET-TC¹⁸.

Ventajas

En comparación con otras pruebas de imágenes clásicamente usadas en el diagnóstico de HPTP, se han publicado varios estudios clínicos sobre el rol que ocupa el 18F-colina PET-CT, demostrando un mejor rendimiento diagnóstico, con mayor sensibilidad e igualmente alta especificidad¹⁹⁻²¹.

Creemos que la resolución espacial superior de la tecnología PET sobre SPECT es uno de los factores importantes que influyen en el mejor rendimiento diagnóstico de 18F-colina PET-CT.

Actualmente, también la 11C-metionina (Carbono 11 metionina) se considera como la alternativa de radiotrazadores para la detección de adenomas paratiroides, con una sensibilidad agrupada basada en el paciente del 81% y una tasa de detección del 70% según un metaanálisis reciente. Sin embargo, la logística de los trazadores marcados con 11C- es muy exigente y su uso rutinario en la práctica clínica se limita actualmente a unos pocos servicios²²⁻²⁴. Mathey y col (2022) investigaron el rendimiento diagnóstico del 18F-colina PET-CT, en comparación con la 11C-metionina PET-CT para la localización del tejido paratiroideo hiperfuncionante en pacientes con HPTP y hallazgos negativos o no concluyentes del SPECT Tc ^{99m} MIBI; estos autores

concluyeron que, en presencia de evidencia bioquímica de HPTP con hallazgos negativos o no concluyentes de Tc ^{99m} MIBI, 18F-colina PET-CT funciona mejor que la 11C-metionina PET-CT para la detección de tejido paratiroideo patológico, permitiendo la localización del AP o hiperplasia en el 96% de los pacientes²⁵.

Las diferencias en las propiedades moleculares y los mecanismos de absorción de fluorcolina y MIBI pueden ser responsables de la superioridad de 18F-colina PET-CT; por lo tanto, se debe dilucidar el potencial molecular adicional de fluorcolina en términos de su mecanismo de absorción en el HPTP. MIBI es un derivado de isonitrilo catiónico lipofílico que se acumula en células oxifílicas ricas en mitocondrias²⁶. Por el contrario, el aumento de la captación de fluorcolina en el HPTP puede estar relacionado con el recambio acelerado de fosfatidilcolina o la regulación positiva de la actividad de la colina-quinasa dependiente de fosfolípidos²⁷.

El 18F-colina PET-CT, al igual que la centellografía, permiten la detección de AP ectópicos, pero la superior resolución espacial del 18F-colina PET-CT es una ventaja adicional, especialmente en lesiones pequeñas. También es menor la exposición a la radiación (cuando se compara con el SPECT-CT con Tc ^{99m} MIBI) y el tiempo de exploración (20 min vs. 120 min)^{28,29}.

En contraste con los estudios que muestran que MIBI es acumulado preferentemente por las células oxifílicas, aún no hay estudios que demuestren el tipo de células paratiroideas que acumulan preferentemente fluorcolina. Como propuesta, si la fluorcolina fuera capaz de acumularse en células principales en lugar de células oxifílicas, entonces podría tener una ventaja molecular sobre MIBI en la detección del HPTP. Se necesita más investigación para dilucidar los procesos biológicos exactos que subyacen a la absorción de fluorcolina en HPTP³⁰.

Recientemente, Patel y col (2023) compararon la capacidad diagnóstica de 18F-colina PET-CT con la PET-CT 4D en pacientes con HPT. Los autores concluyeron que ambos estudios diagnosticaron óptimamente en pacientes recién diagnosticados, pacientes con enfermedad persistente y en aquellos con resultados de imágenes convencionales no concluyentes, y que la exploración con 18F-colina PET-CT tuvo una mayor sensibilidad en la detección de pacientes con HPTP³¹.

También hay evidencia publicada de las ventajas de la prueba 18F-colina PET-CT en otras circunstancias de HPT. En el trabajo de Uslu-Beşli y col (2020) se incluyeron dos pacientes con insuficiencia renal crónica como posibles casos de HPT terciario, ya que tanto el 18F-colina PET-CT como la US demostraban un único AP (uno de ellos mostró tumores que fueron identificados también por centellografía con Tc ^{99m} MIBI)³⁰. Chen y col (2020) también informaron los beneficios de esta prueba en pacientes con HPT secundario y terciario³². Por su parte, Sara de Lucas-Volle y col (2022) presentaron el primer caso de AP localizado mediante 18F-colina PET-CT en infantes. Los autores refirieron que es un procedimiento útil y seguro en niños con enfermedad renal crónica y HPT terciario³³.

Otra ventaja del 18F-colina PET-CT es el menor tiempo para la obtención de imágenes. En el trabajo de Uslu-Bešli y col (2020), sugieren obtener imágenes tempranas a los 15 minutos e imágenes tardías a los 45-60 minutos para pacientes seleccionados con imágenes tempranas no concluyentes o negativos³⁰. Lezaic y col (2014) también informaron una mejor visualización de la lesión a los 60 minutos, en comparación con la exploración a los 5 minutos³⁴.

Desventajas

La principal desventaja del 18F-colina PET-CT es su alto costo, en comparación con los estudios nucleares con Tc 99m MIBI; es más factible considerarla una herramienta de imagen de segunda línea para cuando los hallazgos de imagen convencionales son negativos o discordantes.

Otro inconveniente potencial del 18F-colina PET-CT es que la fluorcolina no es un marcador específico para el tejido paratiroideo. Por lo tanto, puede identificarse captación fisiológica de esta sustancia en el parénquima tiroideo y acumulación preferencial en cánceres de tiroides bien diferenciados y ganglios linfáticos metastásicos o inflamatorios. Aunque no se recomienda la administración sistemática de medios de contraste intravenoso para las imágenes de 18F-colina PET-CT, su uso puede mejorar aún más los resultados en casos seleccionados con resultados no concluyentes.

Es necesario estandarizar la indicación del 18F-colina PET-CT como un estudio de identificación de las paratiroides cuando otras pruebas son no concluyentes en el diagnóstico. También deberían considerarse protocolos específicos para pacientes pediátricos.

A modo de síntesis

El 18F-colina PET-CT es una modalidad de imagen efectiva para la localización del HPT, con la mayor sensibilidad entre las técnicas de imagen disponibles. Por lo tanto, esta prueba diagnóstica puede desempeñar un papel clave como modalidad de imagen de resolución de problemas en casos difíciles como los que muestran hiperparatiroidismo recurrente, adenomas múltiples, hiperplasia o localizaciones ectópicas de las glándulas.

Bibliografía

1. Brown MB, Limaiem F. Histology, Parathyroid Gland. StatPearls Publishing; 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31536203> (Consultado el 04/12/2023)
2. Pulgar BD, Jans BJ, D'Aguzan N, León RA, Goñi EI, González VG, González H. Hiperparatiroidismo primario: manejo quirúrgico. Rev Chil Cir. 2014; 66(4): 313-319. doi:10.4067/S0718-40262014000400004
3. Petranović Ovčariček P, Giovanella L, Carrió Gasset I, Hindié E, Huellner MW, Luster M, Piccardo A, Weber T, Talbot J-N, Verburg FA. The EANM practice

- guidelines for parathyroid imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2021; 48: 2801-2822. doi: 10.1007/s00259-021-05334-y
4. Nael K, Hur J, Bauer A et al. Dynamic 4D MRI for Characterization of Parathyroid Adenomas: Multiparametric Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015; 36(11): 2147-2152. doi:10.3174/ajnr.A4425
 5. Hunter GJ, Schellingerhout D, Vu TH, Perrier ND, Hamberg LM. Accuracy of four-dimensional CT for the localization of abnormal parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism. *Radiology*. 2012; 264(3): 789-795. doi:10.1148/radiol.12110852
 6. Mahajan A, Starker LF, Ghita M, Udelsman R, Brink JA, Carling T. Parathyroid four-dimensional computed tomography: evaluation of radiation dose exposure during preoperative localization of parathyroid tumors in primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2012; 36(6): 1335-1339. doi:10.1007/s00268-011-1365-3
 7. Quak E, Lheureux S, Reznik Y, Bardet S, Aide N. F18-choline, a novel PET tracer for parathyroid adenoma? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(8): 3111-3112. doi:10.1210/jc.2013-2084
 8. Rep S, Lezaic L, Kocjan T, Pfeifer M, Sever MJ, Simoncic U, Tomse P, Hocevar M. Optimal scan time for evaluation of parathyroid adenoma with [(18)F]-fluorocholine PET/CT. *Radiol Oncol*. 2015; 49: 327-33. doi: 10.1515/raon-2015-0016
 9. Dudoignon D, Delbot T, Cottureau AS et al. 18F-fluorocholine PET/CT and conventional imaging in primary hyperparathyroidism. *Diagn Interv Imaging*. 2022; 103(5): 258-265. doi:10.1016/j.diii.2021.12.005
 10. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Gosnell JE et al. ¹⁸F Fluorocholine PET/MR Imaging in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Inconclusive Conventional Imaging: A Prospective Pilot Study. *Radiology*. 2017; 284(2): 460-467. doi:10.1148/radiol.2016160768
 11. American College of Radiology. Practice guideline for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing radiation. Revised 2023 (Resolution 31). Disponible en: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/Pregnant-Pts.pdf> (Consultado el 04/12/2023).
 12. Mattsson S, Johansson L, Leide Svegborn S et al. ICRP Publication 128: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: a Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. *Annals of the ICRP*. 2015; 44(2_suppl): 7-321. doi:10.1177/0146645314558019
 13. Kim SJ, Lee SW, Jeong SY, Pak K, Kim K. Diagnostic Performance of F-18 Fluorocholine PET/CT for Parathyroid Localization in Hyperparathyroidism: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Cancer*. 2018; 9(6): 440-447. doi:10.1007/s12672-018-0347-4
 14. Fischli S, Suter-Widmer I, Nguyen BT et al. The Significance of 18F-Fluorocholine-PET/CT as Localizing Imaging Technique in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Negative Conventional Imaging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017; 8: 380, doi: 10.3389/fendo.2017.00380
 15. Grimaldi S, Young J, Kamenicky P et al. Challenging pre-surgical localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: the added value of F-Fluorocholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45(10): 1772-1780, doi: 10.1007/s00259-018-4018-z
 16. Quak E, Blanchard D, Houdu B et al. F18-choline PET/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism when ultrasound and MIBI SPECT/CT are negative or inconclusive: the APACH1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45(4): 658-666, doi: 10.1007/s00259-017-3911-1

17. Treglia G, Piccardo A, Imperiale A et al. Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; 46(3): 751-765. doi:10.1007/s00259-018-4123-z
18. Mazurek A, Dziuk M, Witkowska-Patena E et al. The utility of 18F-fluorocholine PET/CT in the imaging of parathyroid adenomas. *Endokrynol Pol*. 2022; 73(1): 43-48. doi:10.5603/EP.a2021.0107
19. Thanseer N, Bhadada SK, Sood A et al. Comparative Effectiveness of Ultrasonography, 99mTc-Sestamibi, and 18F-Fluorocholine PET/CT in Detecting Parathyroid Adenomas in Patients With Primary Hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med*. 2017;42(12):e491-e497. doi:10.1097/RLU.0000000000001845
20. Hocevar M, Lezaic L, Rep S et al. Focused parathyroidectomy without intra-operative parathormone testing is safe after pre-operative localization with ¹⁸F-Fluorocholine PET/CT. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(1): 133-137. doi:10.1016/j.ejso.2016.09.016
21. Huber GF, Hüllner M, Schmid C et al. Benefit of ¹⁸F-fluorocholine PET imaging in parathyroid surgery. *Eur Radiol*. 2018; 28(6): 2700-2707. doi:10.1007/s00330-017-5190-4
22. Michaud L, Burgess A, Huchet V et al. Is 18F-fluorocholine-positron emission tomography/computerized tomography a new imaging tool for detecting hyperfunctioning parathyroid glands in primary or secondary hyperparathyroidism? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(12): 4531-4536. doi:10.1210/jc.2014-2821
23. Caldarella C, Treglia G, Isgrò MA, Giordano A. Diagnostic performance of positron emission tomography using ¹¹C-methionine in patients with suspected parathyroid adenoma: a meta-analysis. *Endocrine*. 2013; 43(1): 78-83. doi:10.1007/s12020-012-9746-4
24. Chicklore S, Schulte KM, Talat N, Hubbard JG, O'Doherty M, Cook GJ. 18F-FDG PET rarely provides additional information to ¹¹C-methionine PET imaging in hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med*. 2014; 39(3): 237-242. doi:10.1097/RLU.0000000000000340
25. Mathey C, Keyzer C, Blocklet D et al. ¹⁸F-Fluorocholine PET/CT Is More Sensitive Than ¹¹C-Methionine PET/CT for the Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Tissue in Primary Hyperparathyroidism. *J Nucl Med*. 2022; 63(5): 785-791. doi:10.2967/jnumed.121.262395
26. O'Doherty MJ, Kettle AG, Wells P, Collins RE, Coakley AJ. Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: preoperative localization and tissue uptake studies. *J Nucl Med*. 1992; 33(3): 313-318.
27. Glunde K, Bhujwala ZM, Ronen SM. Choline metabolism in malignant transformation. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11(12): 835-848. doi:10.1038/nrc3162
28. Quak E, Blanchard D, Houdu B et al. F18-choline PET/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism when ultrasound and MIBI SPECT/CT are negative or inconclusive: the APACH1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45(4): 658-666, doi: 10.1007/s00259-017-3911-1
29. Rep S, Hocevar M, Vaupotic J, Zdesar U, Zaletel K, Lezaic L. ¹⁸F-choline PET/CT for parathyroid scintigraphy: significantly lower radiation exposure of patients in comparison to conventional nuclear medicine imaging approaches. *J Radiol Prot*. 2018; 38(1): 343-356. doi:10.1088/1361-6498/aaa86f
30. Uslu-Beşli L, Sonmezoglu K, Teksoz S et al. Performance of F-18 Fluorocholine PET/CT for Detection of Hyperfunctioning Parathyroid Tissue in Patients

- with Elevated Parathyroid Hormone Levels and Negative or Discrepant Results in conventional Imaging. *Korean J Radiol.* 2020; 21(2): 236-247. doi:10.3348/kjr.2019.0268
31. Patel DD, Bhattacharjee S, Pandey AK et al. Comparison of 4D computed tomography and F-18 fluorocholine PET for localisation of parathyroid lesions in primary hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2023; 99(3): 262-271. doi:10.1111/cen.14875
 32. Chen YH, Chen HT, Lee MC et al. Preoperative F-18 fluorocholine PET/CT for the detection of hyperfunctioning parathyroid glands in patients with secondary or tertiary hyperparathyroidism: comparison with Tc-99m sestamibi scan and neck ultrasound. *Ann Nucl Med.* 2020; 34(8): 527-537. doi:10.1007/s12149-020-01479-2
 33. de Lucas Volle S, Álvarez Blanco O, Martínez López AB, Barraca Núñez D, Zamudio Rodríguez D. PET-TC 18F-colina para la localización de un adenoma paratiroideo en un niño con enfermedad renal crónica. *NefroPlus* 2022; 14(2): 90-94. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X1888970022035500> (Consultado el 04/12/2023).
 34. Lezaic L, Rep S, Sever MJ, Kocjan T, Hocevar M, Fettich J. ¹⁸F-Fluorocholine PET/CT for localization of hyperfunctioning parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41(11): 2083-2089. doi:10.1007/s00259-014-2837-0

Capítulo 10

IDENTIFICACIÓN INTRAOPERATORIA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES: AUTOFLUORESCENCIA CON INFRARROJO CERCANO (FLUOBEAM®) Y CON VERDE DE INDOCIANINA

Marco Aurélio Vamondes Kulcsar
Luiz Paulo Kowalski

La identificación y preservación intraoperatoria de las glándulas paratiroides (PT) es un aspecto importante y desafiante de la cirugía del compartimento central del cuello, particularmente en las tiroidectomías. Anatómicamente, la glándula tiroides y la PT tienen una estrecha relación, siendo la tiroides de mayor tamaño que la PT, la cual está posicionada pósterolateralmente, compartiendo el mismo riego vascular. Las PT varían en número de dos a once, pero generalmente son cuatro glándulas^{1,2}. Durante un procedimiento sobre la tiroides o en el compartimento central, puede ocurrir devascularización o incluso extirpación inadvertida de las PT, debido a su pequeño tamaño, color y forma, lo que dificulta su identificación en relación con los tejidos adyacentes, como el tejido adiposo y los ganglios linfáticos cervicales. Además, existe variabilidad en la posición de las PT debido al desarrollo embrionario, especialmente en los inferiores, lo cual aumenta la dificultad de identificación^{1,3}.

Cuando ocurre la devascularización o eliminación de las PT, puede resultar en un hipoparatiroidismo transitorio o definitivo, afectando aproximadamente al 5% de los casos, conduciendo a una hipocalcemia severa que, en algunos casos, es difícil de controlar².

A lo largo de los años se han desarrollado varias técnicas para la localización intraoperatoria de las PT con el objetivo de preservarlas. Sin embargo, el conocimiento de la anatomía topográfica, la vascularización de la PT y sus variantes anatómicas sigue siendo el factor más importante para evitar la hipocalcemia y, por lo tanto, se considera el estándar de oro en tiroidectomías y otros procedimientos del compartimento central^{1,2}.

Métodos de identificación y preservación de las paratiroides

Azul de metileno y las paratiroides: en el pasado, se usaban inyecciones intravenosas de tinta azul de metileno para aumentar el contraste entre las PT y los tejidos circundantes. Sin embargo, este método no se considera confiable y puede tener efectos adversos, como interferencia con la monitorización intraoperatoria de oxígeno en sangre, neurotoxicidad y toxicidad de serotonina en pacientes que usan inhibidores de la recaptación de serotonina⁴.

Angiografía Intraoperatoria con Verde de Indocianina (ICG): la angiografía con ICG es una metodología ampliamente estudiada y considerada confiable para identificar las PT. El ICG es un agente fluorescente exógeno y no tóxico que emite fluorescencia cuando se expone a luz infrarroja de baja frecuencia (806 nm). Aunque el ICG no se dirige específicamente a los tejidos paratiroides, las glándulas tienen un mayor flujo sanguíneo en comparación con los tejidos adyacentes, lo que resulta en una señal de contraste más intensa. Durante la cirugía, a menudo se inyecta ICG después de la retracción del lóbulo tiroideo y se aplica luz infrarroja para detectar la señal fluorescente de las PT. El ICG también se puede inyectar nuevamente después de la resección del lóbulo tiroideo para evaluar la perfusión de la PT⁵.

En la revisión de la literatura realizada por Spartalis et al⁶, donde evaluaron 612 pacientes sometidos a cirugías en el compartimento central, 71 paratiroidectomías y 541 tiroidectomías asociadas al uso de angiografía ICG, concluyeron que la angiografía ICG intraoperatoria es una herramienta más confiable para detectar adenomas paratiroides en comparación con las modalidades de imagen preoperatoria en paratiroidectomía. Además, es una técnica sencilla y reproducible para visualizar las PT y evaluar su perfusión durante las tiroidectomías⁷.

Autofluorescencia

La autofluorescencia de las PT inducida por infrarrojo cercano (NIRAF) es un fenómeno en el que emiten luz natural cuando se exponen a una longitud de onda adecuada, sin necesidad de agentes exógenos como el ICG. Esta tecnología ha demostrado resultados prometedores para ayudar a los cirujanos a identificar y preservar las PT.

Fueron Paras et al en 2011 de la Universidad de Vanderbilt⁸ quienes observaron la autofluorescencia de las PT; a partir de este descubrimiento hubo un aumento en el uso de la tecnología NIRAF en la cirugía de tiroides. Se demostró que las PT, al ser estimuladas por luz infrarroja de 785 nm, emiten una fluorescencia de 820 nm de manera espontánea sin necesidad de un fluoróforo, como el ICG, con un contraste importante en relación con los tejidos adyacentes, incluido el tejido adiposo, tiroides y ganglios linfáticos. Este alto contraste permite una identificación y visualización más precisa de las glándulas paratiroides durante la cirugía del compartimento central^{8, 9}.

La autofluorescencia paratiroidea reside en el hecho de que el fluoróforo natural son los receptores sensibles al calcio (CaSR), los cuales responden a la estimulación NIRAF. Estos receptores están altamente concentrados en las células de las glándulas paratiroides, ligeramente concentrados en las células C de la glándula tiroidea y no se encuentran en los ganglios linfáticos, el tejido adiposo ni los músculos del cuello^{8,9}.

Sistemas de captación NIRAF

Sistemas de autofluorescencia por cámara

Existen tres sistemas para NIRAF acoplados a cámaras: EleVision IR, Spy (Stryker, EUA), Fluobeam® 800 (Fluoptics, Francia) y Storz (NIR/ICG, Alemania). Todos los sistemas cuentan con una cámara portátil con un láser de baja frecuencia de 785 nm, acoplado a un sistema de video y una computadora para procesar la imagen¹⁰.

Sistemas de autofluorescencia con sonda de contacto

Los sistemas basados en sondas constan de una sonda desechable estéril, operada por el pedal del cirujano y una consola con procesador y pantalla visual. El láser de infrarrojo cercano y el espectrómetro de fluorescencia están integrados en la sonda portátil y, una vez activados, proporcionan un nivel de detección cuantitativo, una relación de detección y una señal audible correspondiente a la intensidad relativa de la luz fluorescente, en comparación con una línea de base. La relación se calcula dividiendo el nivel de detección del tejido explorado por el nivel basal medido en la glándula tiroidea. Establecer con precisión la línea de base con mediciones del tejido tiroideo normal minimiza los falsos positivos y los falsos negativos. Este sistema se llama PTeye (Medtronic, EUA)^{11,12}.

Kim y col¹³ realizaron un metanálisis que incluyó diecisiete estudios con la participación de 1.198 pacientes. La identificación de glándulas paratiroides basada en autofluorescencia infrarroja de baja frecuencia mostró un odds ratio (razón de probabilidades) diagnóstico de 228,8759 (intervalo de confianza del 95%: 134,1099 a 390,6063). El área bajo la curva característica operativa del receptor fue 0,967. En cuanto a sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo, los valores fueron 0,9693 (intervalo de confianza del 95%: 0,9491 a 0,9816), 0,9248 (intervalo de confianza del 95%: 0,8885 a 0,9499), 0,9517 (intervalo de confianza del 95%: 0,8981 a 0,9778) y 0,9488 (intervalo de confianza del 95%: 0,9167 a 0,9689), respectivamente. Se realizaron análisis de subgrupos para comparar dos métodos de detección de autofluorescencia debido a la alta heterogeneidad en los resultados. La precisión del diagnóstico fue mayor en la detección basada en sondas que en la detección basada en imágenes de cámaras. Por lo tanto, la identificación basada en autofluorescencia infrarroja es valiosa para localizar las PT en pacientes sometidos a tiroidectomía, paratiroidectomía o cualquier otro procedimiento en el compartimento central del cuello¹³.

Cómo proceder con la tiroidectomía mediante autofluorescencia¹⁴

- La operación se puede realizar cráneo-caudalmente o viceversa, según la preferencia del cirujano. La cámara NIRAF debe orientarse hacia el área de mayor probabilidad de ubicación anatómica de la PT (Figura 1).

- Se realiza disección tiroidea lateral y se coloca la cámara NIRAF para identificar y preservar las PT superiores, que son más superficiales y tienen menos tejido graso circundante. Se aplica la misma técnica para disecar el ligamento tiro-tímico para identificar y preservar la PT inferior (Figura 2).

- Durante la extirpación de la glándula tiroides, la cámara NIRAF se coloca directamente encima del área para identificar las PT que pueden estar en esa región, a menudo cubiertas por tejido adiposo

- En la disección del compartimento central, se disecciona el nervio laríngeo recurrente y se coloca la cámara o sonda para visualizar la PT inferior (Figura 3).

- Antes de enviar la pieza quirúrgica a patología, se sugiere colocar la cámara sobre el tejido para identificar si se ha resecado alguna PT sin darse cuenta.

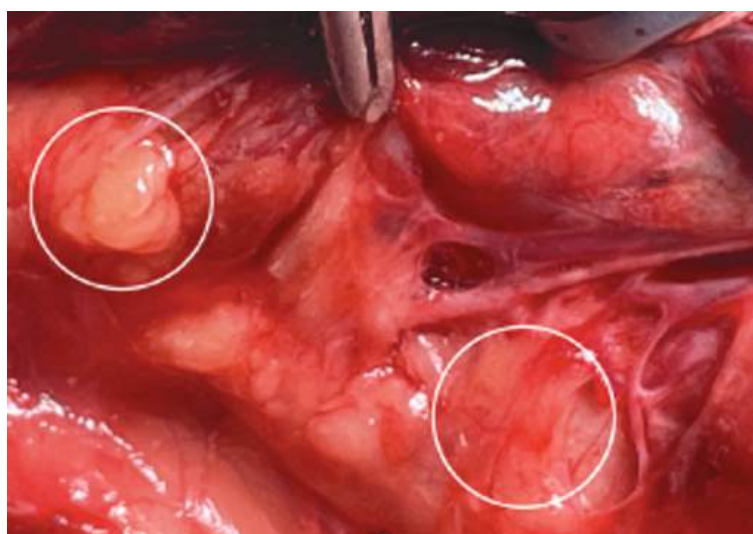


Figura 1. Exposición cráneo caudal de la tiroides con identificación de las PT superior e inferior (círculos blancos).

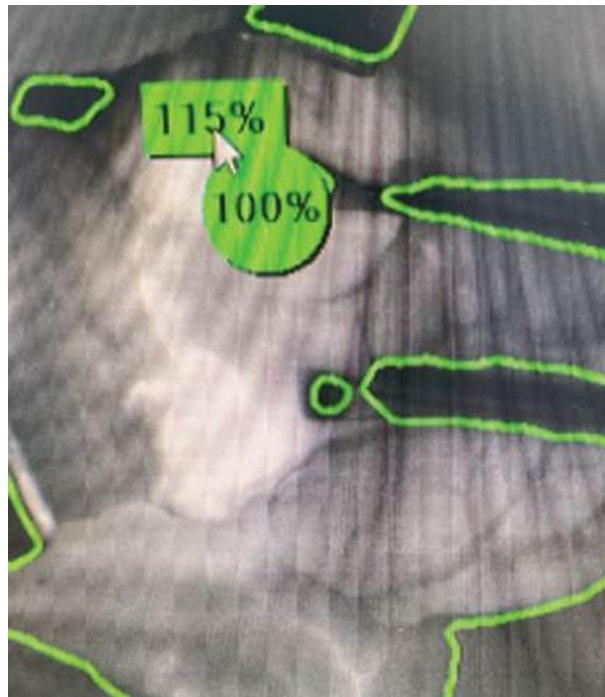


Figura 2. Autofluorescencia de PT superior con 115% de captación, tiroides con 100% de captación y flecha que indica la paratiroides inferior. Sistema utilizado: SpyTM.

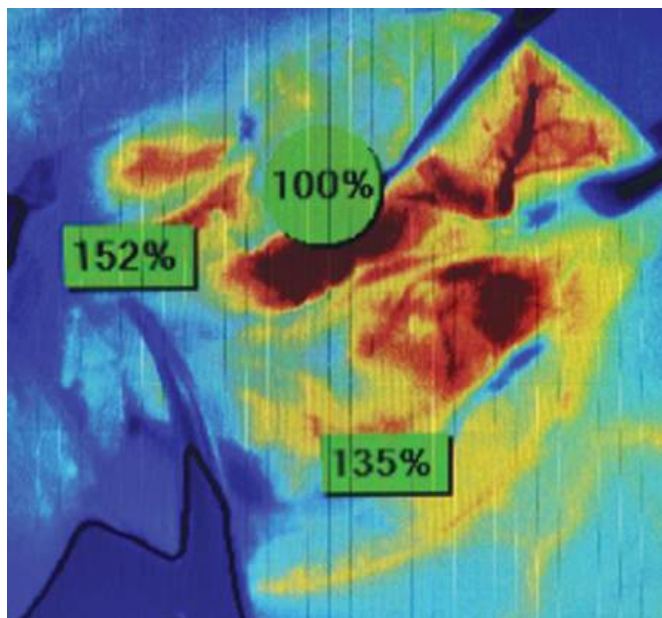


Figura 3. Autofluorescencia con ICG de PT superior con captación del 152%, tiroides con captación del 100% y PT inferior con captura del 135%. Sistema empleado: SpyTM.

Comparación entre los dos sistemas NIRAF⁹⁻¹⁶

Sonda de contacto infrarroja

Ventajas

- Uso intraoperatorio repetitivo.
- Evaluación del tejido PT en tiempo real.
- Nivel de detección, tasa de detección y señal auditiva.
- Evita la biopsia por congelación de tejido sospechoso de PT.
- Sin contraste ni tinte.
- Dispositivo compacto, adecuado para incisiones pequeñas.
- Medición únicamente del área de interés; no se ve afectado por la fluorescencia de otros tejidos.
- Un sistema único en el mercado.

Desventajas

- Detección basada en sondas.
- Curva de aprendizaje para establecer una línea base de fluorescencia para evitar falsos positivos o negativos.
- No hay una visión quirúrgica global amplia.
- El usuario debe correlacionar con la anatomía en tiempo real.

Cámara infrarroja

Ventajas

- Uso intraoperatorio repetitivo.
- Evaluación de tejidos en tiempo real.
- Vista global o amplia del campo quirúrgico (PT en el contexto de las estructuras circundantes).
- Evita la biopsia por congelación de tejido sospechoso de PT.
- Sin contraste ni tinte.
- Sin contacto.
- Puede combinarse con sistemas de ICG.

Desventajas

- Los datos cuantitativos aún no están estandarizados ni disponibles en tiempo real.
- Curva de aprendizaje para la posición correcta de la cámara (distancia, ángulo, profundidad del tejido objetivo superior a 25 mm).
- El usuario debe correlacionar el campo quirúrgico y la anatomía con la imagen en el monitor remoto.
- Requiere cubierta de plástico estéril desechable.
- Los hilos de Vicryl, las esponjas quirúrgicas y la pintura quirúrgica pueden interferir con la fluorescencia.
- La cámara no está optimizada para incisiones quirúrgicas más pequeñas.

Desventajas comunes a ambos sistemas⁹⁻¹⁶

- Falsos positivos: causados por tejido adiposo marrón o tejido fibroadiposo. ganglios linfáticos metastásicos y nódulos tiroideos de tipo coloide.
- Falsos negativos: campo quirúrgico con sangre.
- Calibración inadecuada de la sonda (para este tipo de sistema)
- Interpretación inexacta de datos cualitativos en el sistema de cámara
- Difícil localizar la PT debido a una profundidad superior a 25 mm.
- PT normal de baja intensidad.
- Hiperparatiroidismo secundario.
- PT intratiroidea profunda.

Problemas al capturar la imagen

- La biopsia por congelación (o aspiración de PTH) puede diferenciar la PT devascularizada en la disección del cuello.
 - Recalibrar el dispositivo.
 - Disección meticulosa adicional.
 - Sumergir la punta de la sonda en solución salina o agua esterilizada para mantenerla limpia; el secado del tejido en la punta provocará una alta fluorescencia.

Cuidados adicionales⁹⁻¹⁶

- No se pueden identificar las PT más profundas, ocultas o ya resecaadas. No proporciona evaluación de la perfusión vascular de la PT ni de la función posoperatoria de la PT.
 - El hiperparatiroidismo puede alterar la señal NIRAF.
 - NIRAF debe realizarse solo antes de la inyección de agentes / tintes de contraste (es decir, azul de metileno para la vigilancia del ganglio linfático centinela o imágenes de fluorescencia ICG) ya que la interpretación de NIRAF se ve comprometida después de la inyección de ICG.
 - La evaluación ex vivo se realiza mejor sobre un fondo sin teñir (las sábanas / paños quirúrgicos azules / verdes y los tintes quirúrgicos pueden interferir con la detección NIRAF).
 - Dispositivos aún no validados en pacientes pediátricos.

La identificación de las PT siempre ha sido un punto de atención debido a las complicaciones del hipoparatiroidismo en las cirugías del compartimento central del cuello. El conocimiento de la anatomía se considera el estándar de oro, pero como se describió anteriormente, el uso de NIRAF en estas operaciones ha demostrado resultados prometedores para ayudar a los cirujanos a identificar y preservar las PT. Al proporcionar visualización en tiempo real de la autofluorescencia del tejido permite, sin necesidad de biopsia por congelación, una identificación más precisa de las PT, diferenciándolas de los tejidos circundantes y reduciendo potencialmente el riesgo de extracción o daño inadvertido^{1, 2, 4-16}.

Cuando se retira accidentalmente, NIRAF puede facilitar la identificación y reimplantación ex vivo. Aunque se necesitan estudios adicionales para validar la tecnología para resultados clínicos a largo plazo, actualmente parece reducir la incidencia de hipoparatiroidismo temporal. La tecnología tiene el potencial de mejorar los resultados quirúrgicos y reducir las complicaciones postoperatorias en pacientes sometidos a cirugías de tiroides, paratiroides y disección del compartimiento central del cuello^{1, 2, 4-16}.

Consideraciones finales

- El uso de sistemas NIRAF en tiroidectomía puede ser una herramienta valiosa para identificar y preservar las PT, minimizando el riesgo de hipoparatiroidismo postoperatorio.
- La elección entre una sonda de contacto infrarroja y una cámara de infrarrojos dependerá de las preferencias del cirujano y de las características del procedimiento.
- La combinación de técnicas, como el uso de ICG y sistemas NIRAF, puede proporcionar un enfoque más completo y preciso para identificar las PT durante la cirugía de tiroides.
- Vale destacar que la adopción de estas tecnologías debe realizarse con discreción, luego de una capacitación adecuada y siempre en conjunto con la evaluación clínica y experiencia quirúrgica del profesional.

Traducción del portugués Stella M. Batallés

Bibliografía

1. Shaari AL, Spaulding SL, Xing MH, Yue LE, Machado RA, Moubayed SP, Mundi N, Chai RL, Urken ML. The anatomical basis for preserving the blood supply to the parathyroids during thyroid surgery, and a review of current technologic advances. *Am J Otolaryngol*. 2022 Jan-Feb; 43(1): 103161. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103161. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34375794.
2. Gonçalves Filho J, Kowalski LP. Surgical complications after thyroid surgery performed in a cancer hospital. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Mar; 132(3): 490-4. doi: 10.1016/j.otohns.2004.09.028. PMID: 15746868.
3. Mansberger AR Jr, Wei JP. Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Surg Clin North Am*. 1993 Aug; 73(4): 727-46. doi: 10.1016/s0039-6109(16)46082-2. PMID: 8378818.
4. Patel HP, Chadwick DR, Harrison BJ, Balasubramanian SP. Systematic review of intravenous methylene blue in parathyroid surgery. *Br J Surg*. 2012 Oct; 99(10): 1345-51. doi: 10.1002/bjs.8814. PMID: 22961511.
5. Moreno-Llorente P, García-Barrasa A, Pascua-Solé M, Videla S, Otero A, Muñoz de Nova JL. Usefulness of ICG Angiography-Guided Thyroidectomy for Preserving Parathyroid Function. *World J Surg*. 2023 Feb; 47(2): 421-428. doi: 10.1007/s00268-022-06683-x. Epub 2022 Aug 9. PMID: 35945357.
6. Spartalis E, Ntokos G, Georgiou K, Zografos G, Tsourouflis G, Dimitroulis D, Nikiteas NI. Intraoperative Indocyanine Green (ICG) Angiography for the Identification of the

- Parathyroid Glands: Current Evidence and Future Perspectives. *In Vivo*. 2020 Jan-Feb; 34(1): 23-32. doi: 10.21873/invivo.11741. PMID: 31882459; PMCID: PMC6984100.
7. Kim DH, Kim SH, Jung J, Kim SW, Hwang SH. Indocyanine green fluorescence for parathyroid gland identification and function prediction: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2022 Mar; 44(3): 783-791. doi: 10.1002/hed.26950. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34908194.
 8. Paras C, Keller M, White L, Phay J, Mahadevan-Jansen A. Near-infrared autofluorescence for the detection of parathyroid glands. *J Biomed Opt*. 2011 Jun; 16(6): 067012. doi: 10.1117/1.3583571. PMID: 21721833.
 9. Tjahjono R, Nguyen K, Phung D, Riffat F, Palme CE. Methods of identification of parathyroid glands in thyroid surgery: A literature review. *ANZ J Surg*. 2021 Sep; 91(9): 1711-1716. doi: 10.1111/ans.17117. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34414647.
 10. Lykke E, Christensen A, Juhl K, Feldt-Rasmussen U, Friberg Hitz M, Svenningsen Sjøstedt SM, Holst Hahn C, Kraik Svensson DM, Kanstrup Springborg K, Stage MG, Bjørn Hvilsum G, Hilsted LM, Dahl M, Lelkaitis G, Kjaer A, Homøe P, von Buchwald C. Effect of near infrared autofluorescence guided total thyroidectomy on postoperative hypoparathyroidism: a randomized clinical trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023 May; 280(5): 2593-2603. doi: 10.1007/s00405-023-07867-4. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36853388; PMCID: PMC9971666.
 11. Kiernan CM, Thomas G, Baregamian N, Solórzano CC. Initial clinical experiences using the intraoperative probe-based parathyroid autofluorescence identification system-PTeye™ during thyroid and parathyroid procedures. *J Surg Oncol*. 2021 Sep; 124(3): 271-281. doi: 10.1002/jso.26500. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33866558; PMCID: PMC8319062.
 12. Karcioğlu AS, Hartl D, Shonka DC Jr, Slough CM, Stack BC Jr, Tolley N, Abdelhamid Ahmed AH, Randolph GW. Autofluorescence of Parathyroid Glands: A Review of Methods of Parathyroid Gland Identification and Parathyroid Vascular Assessment. *Otolaryngol Clin North Am*. 2023 Aug 25: S0030-6665(23)00131-7. doi: 10.1016/j.otc.2023.07.011. Epub ahead of print. PMID: 37634981.
 13. Kim DH, Lee S, Jung J, Kim S, Kim SW, Hwang SH. Near-infrared autofluorescence-based parathyroid glands identification in the thyroidectomy or parathyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2022 Mar; 407(2): 491-499. doi: 10.1007/s00423-021-02269-8. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34322746.
 14. Huang J, He Y, Wang Y, Chen X, Zhang Y, Chen X, Huang Z, Fang J, Zhong Q. Prevention of hypoparathyroidism: A step-by-step near-infrared autofluorescence parathyroid identification method. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 30; 14: 1086367. doi: 10.3389/fendo.2023.1086367. PMID: 36793275; PMCID: PMC9922903.
 15. Silver Karcioğlu AL, Triponez F, Solórzano CC, Iwata AJ, Abdelhamid Ahmed AH, Almquist M, Angelos P, Benmiloud F, Berber E, Bergenfelz A, Cha J, Colaianni CA, Davies L, Duh QY, Hartl D, Kandil E, Kim WW, Kopp PA, Liddy W, Mahadevan-Jansen A, Lee KD, Mannstadt M, McMullen CP, Shonka DC Jr, Shin JJ, Singer MC, Slough CM, Stack BC Jr, Tearney G, Thomas G, Tolley N, Vidal-Fortuny J, Randolph GW. Emerging Imaging Technologies for Parathyroid Gland Identification and Vascular Assessment in Thyroid Surgery: A Review From the American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section. *JAMA Otolaryngol*

- Head Neck Surg. 2023 Mar 1; 149(3): 253-260. doi: 10.1001/jamaoto.2022.4421. PMID: 36633855.
16. St Amour TC, Demarchi MS, Thomas G, Triponez F, Kiernan CM, Solórzano CC. Educational Review: Intraoperative Parathyroid Fluorescence Detection Technology in Thyroid and Parathyroid Surgery. Ann Surg Oncol. 2023 Feb; 30(2): 973-993. doi: 10.1245/s10434-022-12807-3. Epub 2022 Dec 8. PMID: 36481865.

CIRUGÍA RADIOGUIADA MÍNIMAMENTE INVASIVA DE PARATIROIDES

Ana María Ciscar Belles y María de Bonilla Candau
Xavier Serres Créixams

El hiperparatiroidismo primario (HPTp) es un desorden del metabolismo mineral caracterizado por una sobreproducción anómala de parathormona (PTH) y consecuentemente hipercalcemia, por parte de unas glándulas paratiroides (GPs) patológicas¹.

La cirugía es el único tratamiento definitivo para todos aquellos pacientes sintomáticos o aquellos asintomáticos con ciertas particularidades^{1,2}.

Un conocimiento anatómico exquisito y una adecuada sistematización del estudio preoperatorio son las claves para conseguir el éxito en la paratiroidectomía (en términos de seguridad y curación definitiva)³.

La utilización de técnicas de imagen es indispensable para una correcta planificación quirúrgica pero no deberá ser una herramienta diagnóstica de HPTp. Por ello, a un paciente que no tenga indicación quirúrgica no se le deberán realizar pruebas de localización^{1,3}.

Dado que el 85% de casos HPTp será debido a un adenoma solitario y que su resección quirúrgica será curativa², se ha definido una serie de técnicas alternativas a la exploración cervical bilateral (ECB) y que se consideran mínimamente invasivas.

La paratiroidectomía selectiva mínimamente invasiva (PSMI) es el conjunto de técnicas diseñadas con el objetivo de limitar la disección, optimizar y acortar la recuperación, disminuir el malestar postoperatorio, la longitud de la incisión y las complicaciones en el momento de la exéresis uniglandular³⁻⁵. Si la comparamos con la ECB, vemos que la PSMI tiene iguales tasas de recurrencia, persistencia y reintervención, pero a cambio presenta menos complicaciones y menor tiempo quirúrgico^{3,5}. La cirugía radioguiada de paratiroides (CRP) así como la exploración unilateral o la cirugía endoscópica serían ejemplos de PSMI. Este conjunto de técnicas quirúrgicas debe ir siempre acompañado de una correcta estrategia diagnóstica preoperatoria^{3,5}. Así, la PSMI será la técnica

de elección exclusivamente en aquellos casos en los que se haya identificado previamente la lesión mediante pruebas de imagen preoperatorias⁴.

La cirugía radioguiada (CR) es una vertiente dentro de la especialidad de Medicina Nuclear. Su principal cometido es el de localizar una lesión diana previamente marcada con un radioisótopo, para guiar mediante un dispositivo de detección de radiación gamma, en el procedimiento quirúrgico de su extirpación⁵.

Los inicios de la CR datan de finales de 1940. Su primera descripción utilizando una sonda de detección gamma fue en 1956 de la mano de Harris y col⁶ en un paciente con cáncer de tiroides, en el que lograron localizar y reseca restos de tejido tiroideo. Desde entonces, la CR se ha expandido enormemente y se aplica en el manejo y tratamiento quirúrgico de múltiples neoplasias malignas, como el cáncer de mama o melanoma, así como en lesiones no oncológicas, como los adenomas hiperfuncionantes de paratiroides.

La CR ofrece al cirujano información en tiempo real sobre la ubicación exacta y extensión de la enfermedad, minimizando el grado de invasión quirúrgica asociada con los múltiples procedimientos diagnósticos y terapéuticos habituales.

Se incluye dentro de las técnicas GOSTT (*Guided intraoperative Scintigraphic Tumor Targeting*), que constan de dos fases: la primera o preoperatoria, en la que tras la administración de un radiofármaco se obtienen imágenes para la localización de la lesión diana y, la segunda o intraoperatoria, en la que una sonda de detección gamma guía al cirujano en la localización y extirpación de la lesión⁵. La primera exéresis mediante CR de un adenoma de paratiroides fue en el año 1984, información aportada por Ubhi y col⁷, utilizando cloruro de Talio 201 y una sonda gamma para localizar un adenoma ectópico mediastínico.

Técnicas de imagen para la localización preoperatoria

Es imprescindible, para establecer la indicación del procedimiento radioguiado, una valoración exhaustiva de la imagen prequirúrgica del paciente. La valoración preoperatoria se debe hacer según el protocolo convencional, incluyendo la gammagrafía paratiroidea en dos fases con [^{99m}Tc] Sestamibi (MIBI) y ecografía cervical.

Existen diversas técnicas de imagen que permiten la localización de los adenomas paratiroideos hiperfuncionantes, como los estudios gammagráficos convencionales (gammagrafía o SPECT), técnicas híbridas (SPECT-TC, PET-TC y PET-RMI), ultrasonidos, etc. Pero la técnica de elección es el uso de MIBI asociado a SPECT-TC, que permite localizar las paratiroides hiperfuncionantes y su correlación anatómica con estructuras adyacentes, con una sensibilidad del 85%⁸.

La paratiroidectomía radioguiada con MIBI está indicada cuando se identifica un adenoma solitario con suficiente captación de este radiotrazador y preferentemente en ausencia de patología tiroidea subyacente, que ocurre en un 70% de los casos⁹.

La indicación de la CR con MIBI es más controvertida cuando se trata de pacientes con enfermedad multiglandular o si coexiste patología tiroidea, pues

se da una menor eficiencia de localización de lesiones y riesgo de falsos positivos debido a nódulos tiroideos hipercaptantes¹⁰.

En aquellos pacientes con MIBI negativo, se propone el uso del PET-TC con 18F Colina (18F-CH), con sensibilidades superiores al 95%¹¹ ya que el elevado flujo de fotones de la 18F-CH y la gran resolución de los tomógrafos PET permiten visualizar lesiones más pequeñas.

Marcaje de la lesión

Una vez identificada la lesión diana se procede a su marcaje. Cuando la gammagrafía con MIBI ha identificado la glándula paratiroides patológica, su marcaje es muy sencillo, ya que este mismo trazador se inyecta el día de la cirugía por vía intravenosa. Las lesiones paratiroides suelen ser metabólicamente muy activas y con un gran suministro sanguíneo, por lo que el trazador, que es lipofílico, es atraído por la membrana mitocondrial de las células paratiroides rápidamente. El MIBI desaparece gradualmente de la glándula tiroidea y queda retenido en las paratiroides, por lo que es más fácil identificar una glándula paratiroides hiperfuncionante sobre el fondo de la tiroidea.

El marcaje con MIBI se puede realizar siguiendo diversos protocolos, en función de la dosis a administrar y el momento de la cirugía. Uno de los más conocidos por su rentabilidad es el de Norman¹² que consiste en administrar por vía intravenosa una dosis de 20-25 mCi de ^{99m}Tc-MIBI y realizar la intervención a las tres horas de la inyección. En algunos centros se realiza la gammagrafía diagnóstica con una dosis alta de 20-25 mCi y la intervención con dosis bajas de 1-4 mCi hasta una hora antes, en días diferentes, analizando las imágenes para determinar el momento de la administración del trazador antes de la intervención quirúrgica.

En los casos en los que el diagnóstico con MIBI es negativo, la 18F-CH podría emplearse como trazador en la cirugía radioguiada. El marcaje de la lesión es también rápido y fácil, pues el trazador se administra por vía intravenosa, sin embargo, no en todos los centros hay disponibilidad de este radiofármaco, su periodo de semidesintegración es sólo de dos horas, tiene un coste mayor y para realizar la cirugía es necesaria una sonda con una colimación especial para el 18F, que tiene mayor grosor y hace muy difícil su uso en el cuello.

En estos casos son útiles dos técnicas ROLL (*Radioguided Occult Lesion Localization*), en los que se marca por punción directamente la lesión mediante la ecografía o TC: [^{99m}Tc] macroagregados de albúmina (MAA) y semillas de ¹²⁵I.

Se puede realizar el marcaje directo intralesional con MAA, estas partículas son relativamente grandes y tienen baja difusión a través del intersticio, por lo que quedan retenidas en el sitio de inyección. Es posible marcar más de una lesión, por lo que esta técnica resulta útil en la sospecha de adenomas múltiples. Las lesiones, por lo general los adenomas de paratiroides, deben ser accesibles a punción por el radiólogo, es importante que éste tenga alta experiencia en punción de lesiones del cuello. Dependiendo del momento de la cirugía (habitualmente al día siguiente de la punción) se administrará

una dosis percutánea de 1 a 4 mCi, con un volumen de 0.1-0.2 mL de suero salino fisiológico. Antes de la inyección de los MAA marcados, se deben revisar las imágenes previas para una correcta localización de la lesión. El paciente debe tener el cuello en hiperextensión y se hará en condiciones de esterilidad. Aconsejamos que la inyección de los MAA se haga con una aguja de 22G de 4 cm de largo y una jeringa de 1 ml. Se debe asegurar que la aguja perfora la cápsula de la glándula paratiroides para depositar el radiofármaco en una localización intraglandular. Se puede utilizar un acceso transtiroideo. Si se accede por debajo del polo inferior de la glándula tiroidea se debe tener en cuenta la trayectoria de las venas tiroideas inferiores. Siempre que se pueda, es mejor evitar el extremo distal del músculo esternocleidomastoideo. Cuando se adquiere experiencia se puede hacer la punción con una aguja de 22G más larga, de 9 cm, para poder aplicar la *técnica del contravolante* que consiste en poder arquear levemente la aguja para sortear vasos que se interponen a la trayectoria directa y acceder a lesiones más profundas o bien corregir ligeramente el ángulo de incidencia para alinear la aguja con el eje máximo del adenoma. También podemos utilizar la técnica del *pivot point*, sobre todo con las agujas cortas y rígidas, para posicionar y anclar la punta de la aguja en el polo del adenoma y levantar la punta de la aguja discretamente, ejerciendo una leve rotación del adenoma, hasta que su eje máximo quede alineado con el eje de la aguja, momento en el que se introduce la aguja en el interior del adenoma. No utilizamos anestesia local para evitar la parálisis transitoria del nervio recurrente siempre muy pegado a la glándula paratiroides, salvo en las lesiones en localizaciones profundas y de difícil acceso. En determinados casos, puede ser muy útil hacer una hidrodissección que consiste en la inyección de suero fisiológico en los tejidos blandos de la trayectoria de la aguja para separar estructuras que no deberíamos de atravesar. Es conveniente tener en cuenta que existe un desplazamiento de las diferentes estructuras del cuello gracias al deslizamiento que hay entre las fascias que limitan los distintos compartimentos del cuello en los pacientes que no han sido previamente operados. La hiperextensión y la rotación del cuello, la presión con el transductor y la acción de desplazar y relajar la musculatura, así como un buen control de la respiración y de la presión endotorácica ayuda a una mejor visualización de glándulas paratiroides situadas en la encrucijada cervicotorácica. Aconsejamos hacer siempre las punciones guiadas por ecografía en el plano de sección ecográfico, a pesar de que en punciones comprometidas nos pueda ser de utilidad hacer una comprobación de la aguja con el plano de sección ecográfico perpendicular a la trayectoria de la aguja. Se puede dejar la aguja y la copa de la aguja con aire, sin purgar. Cuando se inyecta el aire nos permite asegurar que estamos dentro de la glándula y que no hay fuga a través de ningún vaso. Posteriormente se realizará una gammagrafía o SPECT/TC de control, para confirmar que hay un depósito focal y que su localización coincide con la lesión diana, además podremos identificar una pequeña cantidad de aire dentro de la glándula. En las figuras 1 y 1' presentamos el caso de un adenoma paratiroides inferior izquierdo al que hicimos una cirugía radioguiada y en las figuras 2,

2', 2'' un caso de un adenoma inferior y posterior derecho en una localización profunda como ejemplo de las grandes posibilidades de la guía ecográfica para hacer una cirugía radioguiada.

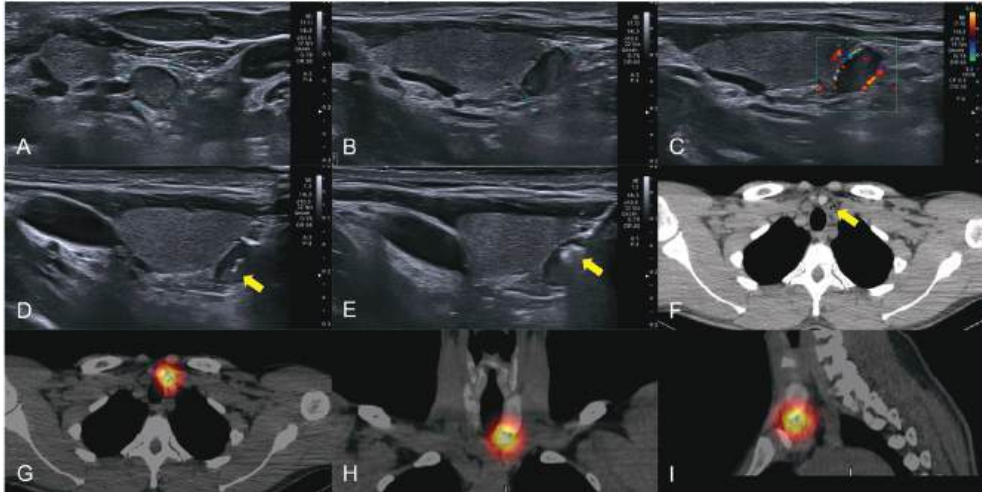


Figura 1. Imágenes del proceso de administración de los MAA marcados bajo control ecográfico en un paciente con un adenoma paratiroideo inferior izquierdo. **A.** Sección ecográfica oblicua del adenoma inferior izquierdo con una extensa área levemente ecógena y homogénea central en su interior. **B.** Sección ecográfica en el plano sagital. **C.** Sección ecográfica sagital con Doppler que muestra una vascularización periférica. **D.** Sección ecográfica oblicua con la aguja en el interior del adenoma (flecha amarilla). **E.** Sección ecográfica con una pequeña cantidad de aire (ecorrefringerancia marcada con una flecha amarilla) en el interior del adenoma que permite confirmar la correcta localización de la aguja y que permite asegurar que los MAA están bien depositados. **F.** La TC en el plano axial, inmediatamente después de la administración de los MAA marcados muestra el aire (flecha amarilla) en el interior del adenoma. **G, H, I.** Secciones de fusión del SPECT/TC inmediatamente después de la inyección en los planos axial, coronal y sagital respectivamente, con burbujas de aire en su interior.

Aunque su disponibilidad en un servicio de medicina nuclear es más limitada, la lesión también se puede marcar con una semilla radioactiva, con una actividad aproximada de 0.1-0.3 mCi de $^{125}\text{I}^{13}$. La dosis está encapsulada en la semilla, sólida y de aproximadamente 4.5 mm de tamaño y el marcaje se puede realizar hasta un mes antes de la intervención, ya que el periodo de semidesintegración del ^{125}I es de 60 días¹⁴. Utilizar semillas radiactivas conlleva una coordinación con el servicio de anatomía patológica, ya que será necesaria su recuperación tras la cirugía para introducirla de nuevo en el circuito de reciclaje o desecho radiactivo, además hay que tener en cuenta, que debido a su pequeño tamaño es posible que se pierda.

Blanco-Saiz y col¹⁰ proponen un algoritmo para la elección del procedimiento radioguiado, sugiriendo realizar CR con MIBI en las lesiones no visibles en la ecografía, pero con MIBI y PET/TC positivas y congruentes y en las MIBI

positivas, ecográficamente visibles pero inaccesibles, incluyendo las lesiones ectópicas. También recomienda la CR mediante la técnica ROLL, preferiblemente con MAA, en los casos MIBI negativos, ecográficamente accesibles y concordantes con PET. Por último, en los adenomas captantes de MIBI y aptos en la ecografía para la inyección del MAA, puede realizarse cualquiera de los dos procedimientos.

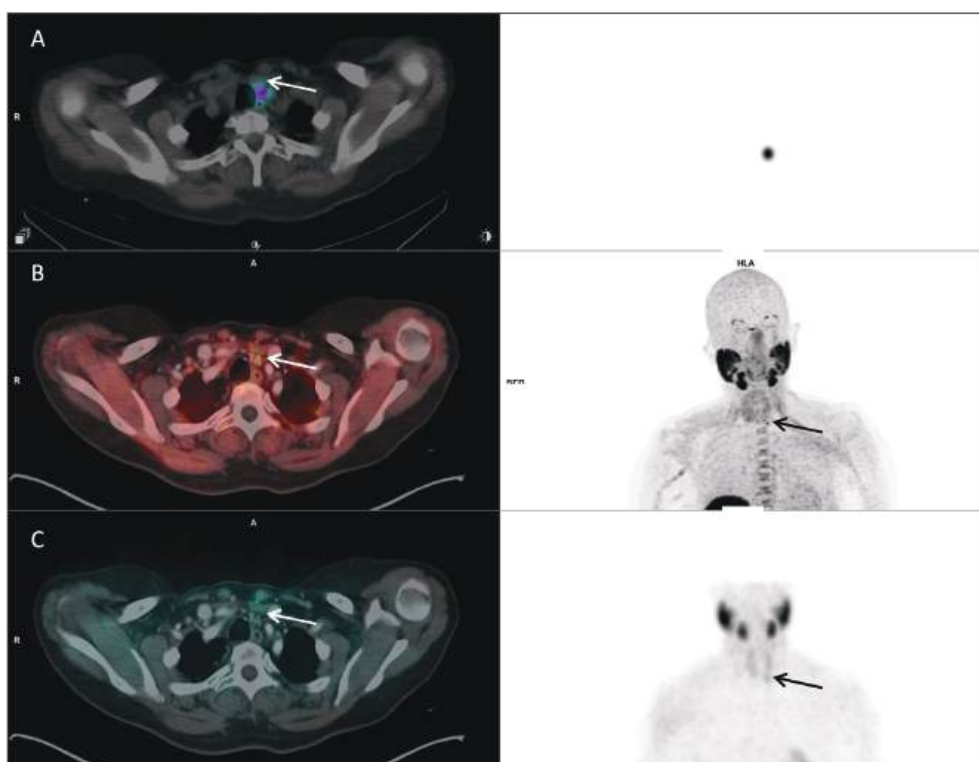


Figura 1'. Imágenes de Medicina Nuclear del mismo paciente con el adenoma inferior izquierdo. Fusión y MIP (*maximum intensity projection*) del SPECT/CT con MAA (A), PET/CT con 18F-CH (B) y SPECT/CT con MIBI (C). En la imagen PET con 18F-CH (B) se observa un adenoma de paratiroides inferior izquierdo hipercaptante (flecha), en la región anterolateral izquierda de la tráquea. En la imagen SPECT/CT (C) se observa esta misma lesión con mínima captación de MIBI, de similar intensidad a la captación tiroidea. En la imagen del ROLL (A) se observa depósito de MAA en la misma localización, con una pequeña burbuja de aire dentro de la glándula que nos ayuda a confirmar que la inyección se realizó en la lesión diana.

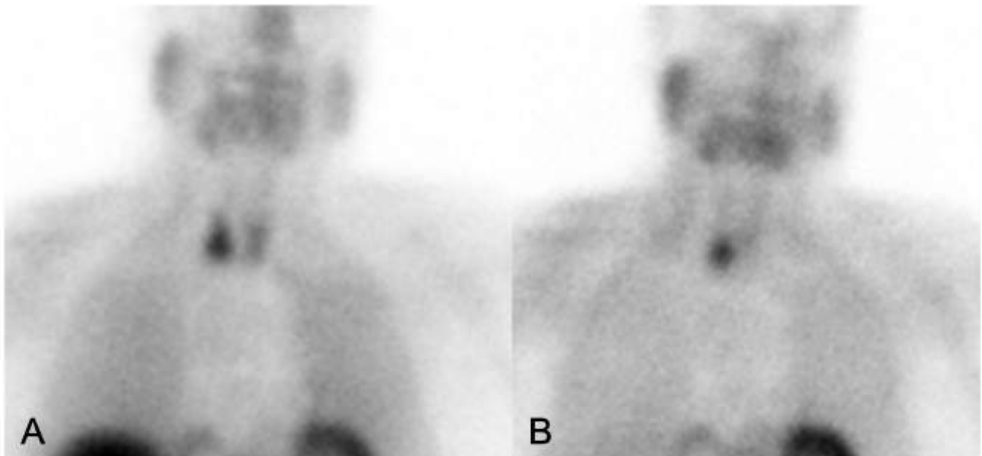


Figura 2. Imágenes gamagráficas planares en dos fases con MIBI de un paciente con un adenoma paratiroideo inferior y posterior derecho de localización profunda. En la imagen **A** se visualiza la glándula tiroides a los 10 min de la inyección del MIBI. A las dos horas en la imagen **B**, el tiroides se ha lavado y queda la actividad del adenoma de localización inferior y posterior derecha.

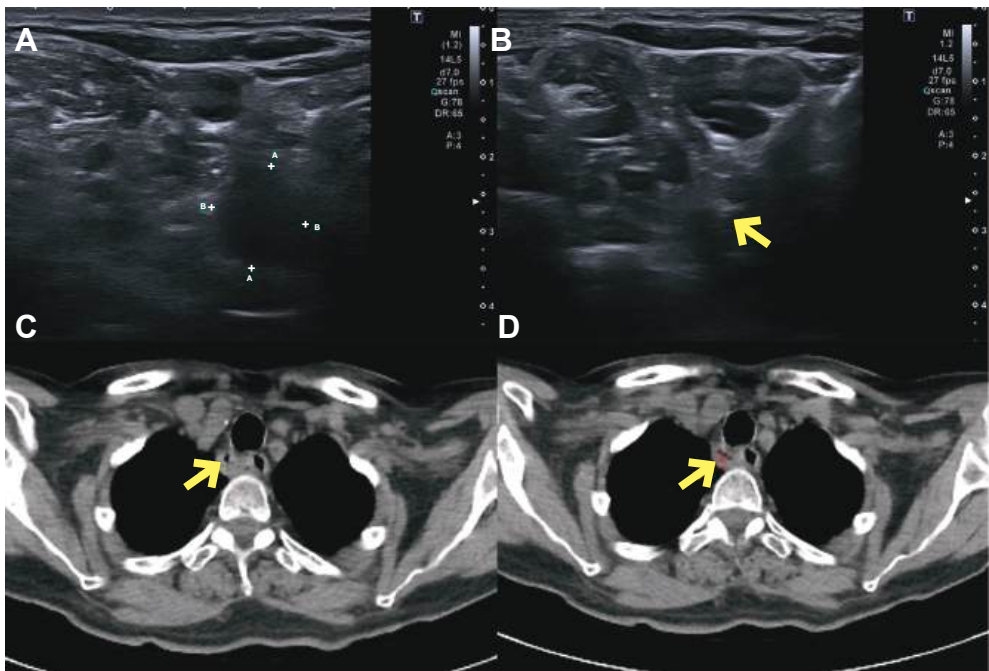


Figura 2¹. Imágenes del proceso de administración de los MAA marcados bajo control ecográfico de este mismo paciente con un adenoma inferior y posterior derecho profundo. **A.** Sección ecográfica axial del adenoma inferior y posterior derecho ejerciendo presión con el transductor. **B.** Sección ecográfica en el mismo plano axial con la punta de la aguja en el interior del adenoma (flecha amarilla) que produce una sombra posterior que limita su visualización. En este caso utilizamos una aguja fina de 22 g y de 9 cm debida a la profundidad a la que se encuentra el adenoma. **C.** Sección axial con la TC que muestra aire en su interior (flecha amarilla). **D.** Sección axial del SPECT-TC que también muestra el aire en su interior (flecha amarilla).

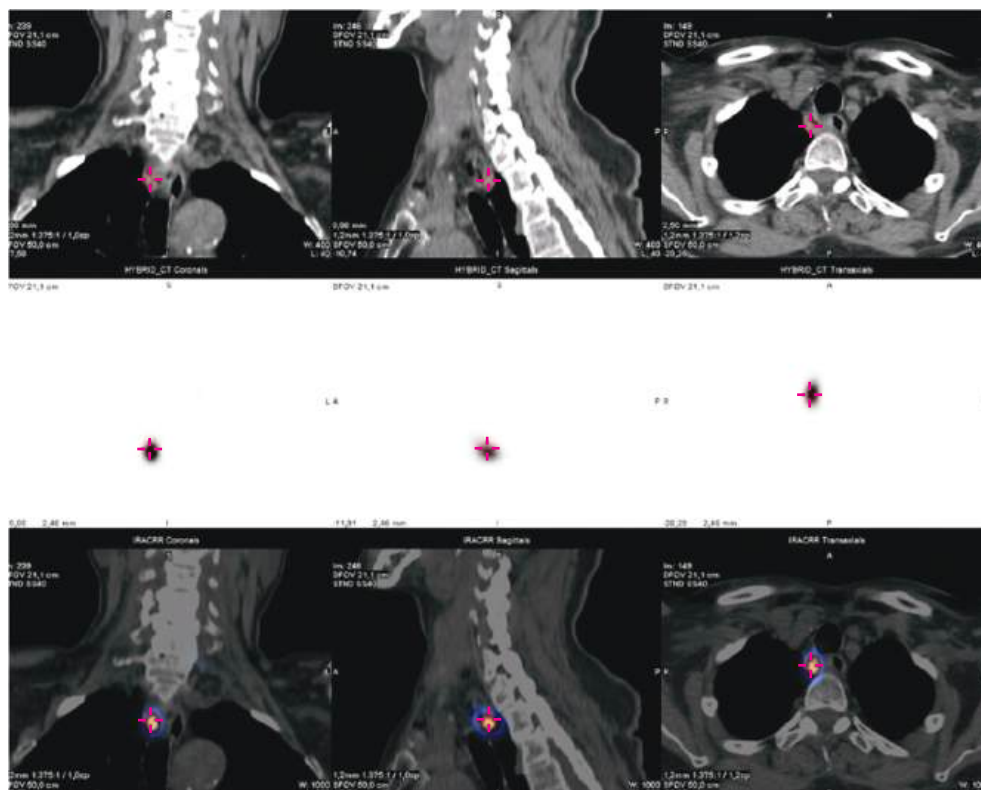


Figura 2". Imágenes de la TC en los tres planos del espacio, la información gamagráfica del SPECT y la fusión del SPECT-TC que muestra la actividad de los MAA marcados, localizada en el adenoma paratraqueal inferior y posterior derecho del mismo paciente.

Principios básicos de la paratiroidectomía selectiva mínimamente invasiva radioguiada (PSMI-R)

El único tratamiento definitivo para la curación del hiperparatiroidismo primario (HPTp) es la cirugía^{2, 3, 15-17}. Las claves para que el abordaje quirúrgico en el HPTp sea un éxito son una aproximación diagnóstica multidisciplinar y una estrategia de localización preoperatoria adecuada. Un exquisito conocimiento de la anatomía y embriología por parte del equipo serán indispensables para la correcta localización y exéresis de las glándulas paratiroides (GPs)³. Aun y así, la cirugía de las GPs sigue siendo un reto para los cirujanos más expertos¹⁸.

Existen múltiples opciones para la exéresis de las GPs. En términos generales podemos hablar de: exploración cervical bilateral (ECB), indicada fundamentalmente en pacientes con enfermedad multiglandular y/o recidivada que consiste en la exploración de las cuatro GPs y exéresis de aquellas patológicas y la paratiroidectomía selectiva mínimamente invasiva (PSMI), que engloba un número de procedimientos diversos, pero con la base común de ser menos invasivos, ir dirigidos a la exéresis de un único adenoma paratiroideo

y de requerir un diagnóstico preoperatorio más preciso^{3, 5, 16}. En este apartado trataremos la técnica quirúrgica de la paratiroidectomía selectiva mínimamente invasiva radioguiada (PSMI-R): método basado en la identificación y exéresis de las glándulas paratiroides patológicas localizadas mediante la captación de radioactividad con una gamma sonda^{3, 19, 20}.

Anatomía y embriología

Generalmente los seres humanos tenemos cuatro GPs (80-93%) aunque en un pequeño porcentaje podremos encontrar más o menos de cuatro^{18, 21} (tamaño y peso medio 5 mm y 7-60 mg respectivamente)^{5, 18}. Tienen forma esférica u oval y habitualmente un color amarillento pardo^{18, 22}.

La localización anatómica de las GPs dependerá de la migración ya sea congénita, durante el desarrollo embrionario o adquirida debido al peso alcanzado por condiciones patológicas. Las GPs superiores provienen embriológicamente de la porción dorsal de la cuarta bolsa faríngea y se localizan de forma general 1 cm por encima de la intersección entre la arteria tiroidea inferior (ATI), que proviene de la arteria subclavia, y el nervio laríngeo recurrente (NLR), que emerge del nervio vago. Un 80% se sitúa alrededor de este punto. Debido a la dinámica de la región (movimientos deglutorios, presión negativa intratorácica o la gravedad) las GPs superiores aumentadas de tamaño (especialmente los adenomas) se pueden encontrar desplazadas o descendidas (ectopia adquirida). Las GPs inferiores descienden desde la tercera bolsa faríngea y se localizan en un 60-70% en el área alrededor de un 1 cm posterior, lateral o anterolateral al polo inferior tiroideo. La localización adquirida de las GPs inferiores debido a su peso será generalmente en el ligamento tirotímico, el timo o el mediastino anterior. En caso de ectopia por migración incompleta se podrán encontrar en cualquier punto entre el pericardio y el ángulo mandibular, aunque será con menor frecuencia^{3, 5, 18}.

En general las GPs superiores e inferiores se pueden localizar de forma simétrica a ambos lados de la tráquea (en un 80 y 70% de casos respectivamente)²³. La mayoría de los estudios describe que las GPs superiores e inferiores reciben su vascularización de la ATI. Aunque algunas GPs superiores pueden recibir ramas de la arteria tiroidea superior (ATS)^{5, 18}.

Técnica quirúrgica

La anestesia general con intubación orotraqueal y ventilación mecánica es la técnica de referencia²⁴, aunque algunos grupos, y en pacientes seleccionados, utilizan la anestesia local y sedación o el bloqueo cervical⁶. El tubo orotraqueal permite la fijación de un electrodo que queda ubicado a nivel de las cuerdas vocales para permitir así la neuromonitorización vagorrecurrential intraoperatoria intermitente⁴.

La exposición cervical se consigue con la colocación del paciente decúbito supino con los brazos cerrados a los lados del cuerpo. Se coloca un rodillo entre las escápulas y un cojín redondo sobre el que reposa la región occipital favoreciendo así la hiperextensión cervical^{5, 24}.

Se coloca una vía periférica que esté accesible durante la cirugía (ejemplo dorso del pie) para facilitar la monitorización de la PTH intraperatoria (PTHio)⁴.

Posteriormente a la consecución de asepsia y entallaje del campo se procede a intervención.

La incisión quirúrgica se realiza con el bisturí frío, a lo largo de unos 1-3 cm de longitud⁶ (la extensión de la incisión debe adaptarse al tamaño de la lesión y facilitar su correcta extirpación sin que se produzca rotura capsular), se localiza a unos uno y medio a dos dedos por encima de la escotadura esternal⁴. Aunque también se puede localizar mediante ecografía^{5, 15} y sobre la zona de máxima captación del radioisótopo, determinada por la gammasonda. Se puede realizar una marca con rotulador previamente⁵ (Figura 3).



Figura 3. Referencias anatómicas cutáneas * Borde medial músculo esternocleidomastoideo (ECM), ** borde lateral musculatura pretiroidea (PT), *** escotadura esternal, **** cartílago tiroides

Con electrocauterio se incide en el músculo platisma seccionándolo perpendicularmente. Se confeccionan dos colgajos miocutáneos superior e inferior (Figura 4A).



Figura 4. A. Creación colgajo miocutáneo superior. B. Abordaje lateral: * Borde medial músculo esternocleidomastoideo (ECM), ** borde lateral musculatura pretiroidea (PT), *** Vena yugular anterior. C. Paquete vasculonervioso: * arteria carótida común, ** vena yugular interna, *** neuromonitorización del nervio vago.

Existen dos vías de abordaje de las glándulas paratiroideas: medial y lateral³. La elección de una u otra depende de aspectos como la localización de las GPs y de su patología y se debe decidir preoperatoriamente (guiados por la gammasonda y/o la exploración ecográfica)³. La vía de abordaje lateral es la que permite una mayor exposición de las GPs más posteriores y profundas^{3, 5, 15}. También es muy adecuada para pacientes intervenidos previamente de tiroidectomía o aquellos con HPTp recurrente o persistente⁵. Una vez expuesto el área subplatismal, se accede al espacio entre el borde anterior del músculo esternocleidomastoideo (ECM), que se separa lateralmente, y la musculatura pretiroidea (músculos esternotiroideo y esternohioideo), que se separa medialmente. (Figura 4B). En este punto se identifican: la vena yugular anterior (que discurre sobre el músculo esternohioideo y que podría ser seccionada); ramas del *asa cervicalis* (que inerva la musculatura infrahioidea y se debe preservar), la vena yugular interna y medialmente la arteria carótida. En este punto se realiza la primera detección de respuesta mediante la estimulación del nervio vago localizado entre vena y arteria (Figura 4C). Este espacio creado entre la vaina carotídea y la glándula tiroides permite acceder a las GPs superiores o inferiores, incluso aquellas localizadas más profundamente retrotraqueales o retroesofágicas. Puede ser necesaria la ligadura y sección de la vena tiroidea media para exponer un adenoma superior, ello contribuye a identificar, neuromonitorizar y proteger el NLR. Si la localización es inferior se debe identificar el polo inferior tiroideo, que puede liberarse para facilitar su retracción medial y craneal. En este punto también se debe identificar y preservar el NLR (no es mandataria su identificación sistemática pero su percurso nos puede servir de guía para la localización de las glándulas). La exploración del ligamento tirotímico o incluso el timo puede ser necesaria en caso de GPs inferiores ectópicas³⁻⁵.

En el abordaje medial se progresa en plano avascular hasta la identificación de los músculos pretiroideos. Se identifican las venas yugulares anteriores

y se preservan. Se incide sobre la línea alba separando a ambos lados la musculatura pretiroidea⁴. Este abordaje puede ser útil en caso de glándulas con patología conocida o bien GPs de localización ectópica en situación medial³. En cambio, no será tan ventajoso para la exploración cervical ipsilateral.

La sonda de detección gamma es un dispositivo de mano para uso intraoperatorio, tiene en la punta un cabezal con el elemento detector (normalmente un cristal de centelleo) y un blindaje lateral. La cabeza detectora tiene un campo de visión abierto direccional, que proporciona el valor de la actividad detectada. Esta actividad se mide en cuentas por segundo. Cuanto menor sea la distancia entre la sonda y la lesión diana, mayor será el número de cuentas por segundo. El conteo se muestra en un monitor o lector, que emite una señal acústica con un ritmo acorde al número de cuentas detectadas²⁵. De esta manera, la gammasonda detecta la radiación emitida por el ^{99m}Tc-MAA, y nos permite conocer la dirección donde se halla la glándula marcada, guiando la progresión de la disección gracias a la experiencia, en definitiva, del equipo y en especial del médico nuclear, siempre mediante una buena comunicación^{4, 19} (Figura 5).



Figura 5. A. Gammasonda guiando la disección. **B.** Conteo en monitor/lector.

Cuanto más cerca de la glándula tiroidea se realice la disección menos probable será su lesión. El tejido paratiroideo patológico emerge sutilmente identificándose un color más oscuro que el resto de los tejidos grasos circundantes³. Cuando se identifica éste, se debe disecar circunferencialmente de forma muy cuidadosa del resto de tejido graso circundante sin dañarlo⁵. Se identifica y liga el pedículo vascular durante la disección. Se debe extraer la estructura íntegra sin dañar su cápsula para evitar la diseminación celular especialmente en los casos con sospecha de malignidad y para evitar la recurrencia/persistencia del HPTp (Figura 6).

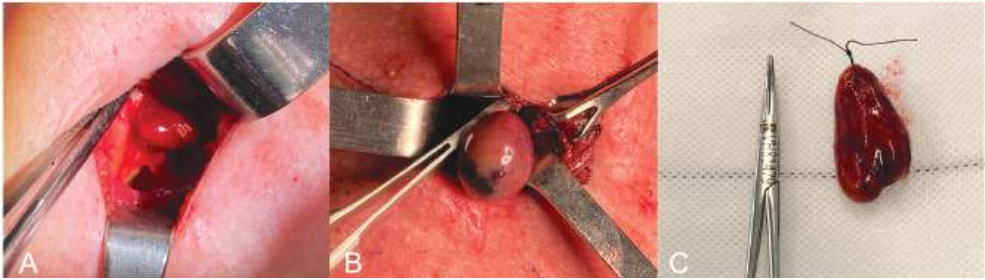


Figura 6. A. Adenoma paratiroideo inferior *in situ*. **B.** Disección y exéresis del adenoma. **C.** Adenoma paratiroideo (pieza quirúrgica).

Cuando se aplica la localización mediante la técnica de ROLL, la ubicación de máxima actividad de la lesión marcada es fácil, rápida y muy focal, ya que existe una óptima relación con la actividad de la lesión/fondo. Una vez extirpada la lesión marcada, comprobamos mediante la gammasonda que no se detectan cuentas en el lecho quirúrgico y que toda la señal se encuentra ahora en la pieza quirúrgica. En cambio, en caso de realizar la cirugía radioguiada con MIBI queda la actividad de fondo del tiroides. Las medidas obtenidas con la sonda en paratiroides, tiroides y fondo, establecen diferentes índices de captación (paratiroides/tiroides o paratiroides/fondo) y nos van a permitir conocer si estamos sobre la paratiroides patológica. Así, Murphy²⁶ propone la regla del 20% con el índice paratiroides/fondo y establece que captaciones >20% se asocian a adenomas de paratiroides (solo un 3.5% de los adenomas no cumplen este criterio), >10-16 % a hiperplasias y >10% con paratiroides normales¹⁹.

En el protocolo de baja dosis de MIBI se recomienda realizar la intervención a los 10-30 minutos de la inyección y considera realizar el conteo *in vivo* de la lesión paratiroidea en vez de la regla del 20%, ya que este momento es el de máxima captación en tiroides y paratiroides. El adenoma debe presentar un conteo promedio 2,5 veces superior al del fondo y 1,5 veces superior a la tiroides (midiendo la tiroides en la región del istmo)¹³.

Disponer de una gammacámara portátil puede facilitar la localización del adenoma paratiroideo cuando hay una alta actividad de fondo del tiroides, los equipos portátiles permiten obtener una imagen intraoperatoria y han demostrado su superioridad respecto al uso únicamente con gammasonda²⁷.

La comunicación del equipo multidisciplinar (radiólogo, endocrinólogo, médico nuclear y cirujano) pre, intra y postoperatoria es clave para el éxito de este tipo de cirugías.

La monitorización PTHio^{15, 28}, por ejemplo, la aplicación de los criterios de Miami que requieren un descenso $\geq 50\%$ del valor más alto de PTH preincisional o preexcisional a los 10 minutos de la exéresis de la GP, y/o el análisis anatomopatológico intraoperatorio¹⁵ son técnicas útiles para la confirmación de curación, aunque existen grupos que recomiendan su uso de forma exclusiva en casos seleccionados y no su uso rutinario por ser innecesario, costoso, alargar el tiempo quirúrgico y producir exploraciones contralaterales innecesarias¹⁵.

Se pueden aplicar según preferencias del equipo y según su disponibilidad^{1,24}. También el peso y la morfología glandular nos pueden ayudar a discernir entre adenomas y GPs normales [peso GPs 95% de la población 7-60 mg⁶].

Dando la cirugía por finalizada, se irriga el lecho quirúrgico con solución salina y se comprueba la hemostasia mediante maniobras de Valsalva (20 segundos, 20 mmHg). Se pueden utilizar materiales hemostáticos.

Se aproxima la musculatura pretiroidea y el músculo ECM con un punto reabsorbible. Se cierra el platisma con puntos sueltos reabsorbibles y se cierra la piel con una sutura intradérmica continua de sutura reabsorbible o irreabsorbible según preferencias.

En conclusión, la PSMI-R ofrece ventajas respecto al procedimiento convencional: es igual de efectiva en términos de recidiva y reintervenciones, e igualmente segura en términos de complicaciones. En nuestra experiencia disminuye los tiempos quirúrgicos y puede ser una herramienta muy útil durante la curva de aprendizaje del equipo. Además, cuenta con un amplio abanico de técnicas para el marcaje de la lesión. En nuestra experiencia, la técnica ROLL con MAA es una técnica más sencilla y eficaz que el marcaje con MIBI, siempre que un radiólogo experto pueda marcar la lesión previamente, ya que permite mayor flexibilidad de tiempos para la cirugía, sin la actividad de fondo del tiroides y con menor radiación para el paciente y el personal sanitario. La cirugía radioguiada con MIBI es de especial interés en los pacientes con adenomas ectópicos no accesibles por ecografía o con antecedentes quirúrgicos. En la cirugía para la curación de la patología paratiroidea, y en particular en la PSMI-R, el trabajo en equipo y la comunicación bidireccional entre radiólogo, endocrinólogo, médico nuclear y cirujano es la clave para el éxito.

Bibliografía

1. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016; 151(10): 959. doi:10.1001/jamasurg.2016.2310
2. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C et al. The Surgical Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(10): 3595-3606. doi:10.1210/jc.2014-2000
3. Uludag M. The Main Surgical Principles and Techniques In the Management of Primary Hyperparathyroidism. *SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital.* Published online 2019. doi:10.14744/SEMB.2019.67944
4. Burneikis T, Siperstein AE. Surgical Procedures. Parathyroidectomy: Indications, Operative Techniques, Management of Complications, Intraoperative PTH Monitoring, Role of Parathyroid Autofluorescence and ICG. In: *Endocrine Surgery Comprehensive Board Exam Guide.* Springer International Publishing; 2021: 405-434. doi:10.1007/978-3-030-84737-1_16
5. Sancho J. Técnica quirúrgica en la cirugía de las glándulas paratiroides. In: Gomez J, ed. *Cirugía Endocrina.* Vol 1. 3rd ed. Aran; 2020: 222-232.
6. Harris CBRFJKG. A CsI(Tl)-crystal surgical scintillation probe. *Nucleonics.* 1956; 14: 102-108.

7. Ubhi CS, Hardy JG, Pegg CAS. Mediastinal parathyroid adenoma: A new method of localization. *British Journal of Surgery*. 2005; 71(11): 859-860. doi:10.1002/bjs.1800711118
8. Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT. *Nucl Med Commun*. 2015; 36(4): 363-375. doi:10.1097/MNM.0000000000000262
9. Rubello D, Pelizzo MR, Boni G et al. Radioguided surgery of primary hyperparathyroidism using the low-dose 99mTc-sestamibi protocol: multiinstitutional experience from the Italian Study Group on Radioguided Surgery and Immunoscintigraphy (GISCRIS). *J Nucl Med*. 2005; 46(2): 220-226.
10. Blanco Saiz I, Salvador Egea P, Anda Apiñániz E, Rudic Chipe N, Goñi Gironés E. Procedimiento radioguiado en la cirugía mínimamente invasiva del hiperparatiroidismo primario. *Cir Esp*. 2023; 101(3): 152-159. doi:10.1016/j.ciresp.2022.07.008
11. Broos WAM, Wondergem M, Knol RJJ, van der Zant FM. Parathyroid imaging with 18F-fluorocholine PET/CT as a first-line imaging modality in primary hyperparathyroidism: a retrospective cohort study. *EJNMMI Res*. 2019;9(1):72. doi:10.1186/s13550-019-0544-3
12. Norman J, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery*. 1997; 122(6): 998-1004. doi:10.1016/S0039-6060(97)90201-4
13. Goñi-Gironés E, Fuertes-Cabero S, Blanco-Sáiz I et al. Cirugía radioguiada en el hiperparatiroidismo primario: revisión de las diferentes técnicas disponibles. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2021; 40(1): 57-66. doi:10.1016/j.rem.2020.11.003
14. Rayo-Madrid JI, Infante de la Torre JR, Martínez-Esteve A et al. Cirugía radioguiada de paratiroides con 18FCH. Mito o realidad. *Revista ORL*. Published online December 23, 2021: e27450. doi:10.14201/orl.27450
15. Perrier N, Lang BH, Farias LCB et al. Surgical Aspects of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2022; 37(11): 2373-2390. doi:10.1002/jbmr.4689
16. das Neves MC, Santos RO, Ohe MN. Surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab*. 2022; 66(5): 678-688. doi:10.20945/2359-3997000000557
17. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *The Lancet*. 2018; 391(10116): 168-178. doi:10.1016/S0140-6736(17)31430-7
18. Jason DS, Balentine CJ. Intraoperative Decision Making in Parathyroid Surgery. *Surgical Clinics of North America*. 2019;99(4):681-691. doi:10.1016/j.suc.2019.04.008
19. Rayo-Madrid Ji, Martínez-Esteve A, Infante de la Torre Jr, Jiménez-Granero P, Cobo-Rodríguez A, Serrano-Vicente J. Cirugía radioguiada de paratiroides. *Revista ORL*. 2019; 11(3): 14. doi:10.14201/orl.21693
20. Blanco Saiz I, Salvador Egea P, Anda Apiñániz E, Rudic Chipe N, Goñi Gironés E. Procedimiento radioguiado en la cirugía mínimamente invasiva del hiperparatiroidismo primario. *Cir Esp*. 2023; 101(3): 152-159. doi:10.1016/j.ciresp.2022.07.008
21. WANG CA. The Anatomic Basis of Parathyroid Surgery. *Ann Surg*. 1976; 183(3): 271-275. doi:10.1097/00000658-197603000-00010
22. Obara T, Fujimoto Y, Aiba M. Stromal Fat Content of the Parathyroid Gland. *Endocrinol Jpn*. 1990; 37(6): 901-905. doi:10.1507/endocrj1954.37.901

23. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*. 1984; 95(1): 14-21.
24. Brunel-Mercier MF, Guérin C, Bascou-Bussac M, Albanèse J. Anestesia y reanimación en la cirugía de las glándulas paratiroideas. *EMC - Anestesia-Reanimación*. 2017; 43(2): 1-8. doi:10.1016/S1280-4703(17)84133-5
25. Wendler T, Eberlein U, Lassmann M. Physics of Radioguided Surgery: Basic Principles and Methods of Radiation Detection. In: *Radioguided Surgery*. Springer International Publishing; 2016: 15-33. doi:10.1007/978-3-319-26051-8_2
26. Murphy C, Norman J. The 20% rule: A simple, instantaneous radioactivity measurement defines cure and allows elimination of frozen sections and hormone assays during parathyroidectomy. *Surgery*. 1999; 126(6): 1023-1029. doi:10.1067/msy.2099.101578
27. Casella C, Rossini P, Cappelli C, Nessi C, Nascimbeni R, Portolani N. Radioguided Parathyroidectomy with Portable Mini Gamma-Camera for the Treatment of Primary Hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015: 1-6. doi:10.1155/2015/134731
28. Irvin GL, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *The American Journal of Surgery*. 1991; 162(4): 299-302. doi:10.1016/0002-9610(91)90135-Z

ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA EN LA ENFERMEDAD PARATIROIDEA

Fermín Garrido Pareja
Carmen Pérez Valencia

Hiperparatiroidismo primario

El hiperparatiroidismo primario es un trastorno endocrinológico caracterizado por elevación de los niveles de calcio sérico y niveles disminuidos de fosfato sérico¹. Se produce a consecuencia de la excesiva liberación de hormona paratiroidea (PTH) por parte de las glándulas paratiroides, la cual eleva los niveles de calcio ocasionando una hipercalcemia. La prevalencia ajustada por edad es de 233/100.000 en mujeres y 85/100.000 en hombres, presentándose más frecuente en mujeres de edad superior a 45 años². Su incidencia ha ido en aumento durante los últimos años, tal vez debido al uso rutinario de pruebas bioquímicas y a la mejora de las técnicas de imagen, con una tasa de detección de incidentalomas paratiroides del 1,5%³.

Las principales causas de esta entidad son⁴:

Adenoma de glándulas paratiroides (80%)
Hiperplasia difusa de glándulas paratiroides (15%).

Los adenomas paratiroides están causados por una hiperproliferación de células paratiroides que se cree que sufren una deleción de locus cromosómicos tales como *1p-ter* (40% de los adenomas), *6q* (32% de los adenomas) y *11q* (25-30% de los adenomas)⁵.

La hiperplasia paratiroidea primaria esporádica tiene un origen desconocido, ya que no se han encontrado estímulos similares a aquellos presentes en la proliferación celular paratiroidea⁵.

Diagnóstico

La distinción entre adenoma e hiperplasia paratiroides presenta cierta dificultad anatomopatológica, pero es esencial en la clínica. Se precisa llevar a cabo un estudio ecográfico cervical que incluya los espacios paratraqueales, el eje carotídeo-yugular y la visualización completa de la glándula tiroidea⁶. Si nos centramos en el diagnóstico por imagen del adenoma paratiroideo, en condiciones normales las glándulas paratiroides tienen un tamaño de aproximadamente 5 mm, presentando cierta dificultad para su visualización mediante ultrasonidos al tener una ecogenicidad similar respecto al tiroides. Cuando se incrementa la proliferación celular, el adenoma aumenta de tamaño. En consecuencia se presenta como una estructura hipoecoica con forma ovalada y cápsula de ecogenicidad y Doppler aumentados, haciéndose evidenciable mediante ultrasonografía⁷. Dado que la PAAF paratiroidea puede ocasionar fibrosis circundante secundaria a hemorragia traumática y cambios histológicos que simulan carcinoma paratiroideo, se aconseja evitar la realización de esta prueba².

Tratamiento

El tratamiento del hiperparatiroidismo primario por adenomas paratiroides varía en función de la clínica. La extirpación quirúrgica de la glándula anómala ha sido durante años el tratamiento clásico de elección en aquellos pacientes sintomáticos y/o con al menos uno de los siguientes factores: edad inferior a 50 años, daño renal, nefrolitiasis, osteopatía sintomática o hipercalcemia grave (calcio corregido por albúmina mayor de 14 mg/dL)⁵.

Paratiroidectomía

La paratiroidectomía es una herramienta eficaz que continúa siendo el *Gold Standard*, pues resulta curativa en el 95% de los casos al conseguir aumentar la DMO y normalizar los niveles plasmáticos de calcio, fósforo y PTH⁸. Este procedimiento requiere de una técnica de imagen preoperatoria para localizar la/las glándulas patológicas mediante ultrasonidos o gammagrafía con Tecnecio-99 sestamibi, quedando la tomografía computarizada (TC) relegada a aquellos casos de difícil diagnóstico. En los casos en los que no logra identificarse el defecto, se procede a la exploración bilateral de ambas paratiroides mediante cirugía. Generalmente si se trata de un adenoma único, su exéresis mediante el abordaje lateral clásico presenta una excelente tasa de curación (>95%). En cambio, cuando se presenta una enfermedad multiglandular, esta suele requerir extirpación de todas las glándulas paratiroides, a excepción de un pequeño fragmento de al menos una de ellas, el cual se implanta en el brazo no dominante del propio paciente (técnica de autotrasplante paratiroideo)². Se aconseja monitorizar la PTH intraoperatoria, considerando la curación cuando se objetiva un descenso de PTH superior al 50% según los criterios de Miami².

Sin embargo, la intervención quirúrgica no se encuentra exenta de complicaciones, destacando la lesión del nervio recurrente y el hipoparatiroidismo permanente. Así pues, en pacientes de edad avanzada se podrían plantear otras opciones de tratamiento más seguras, pero que no proporcionan una curación definitiva, tales como la administración de calcimiméticos. Además, estos fármacos presentan limitaciones entre las que se encuentran el cumplimiento del paciente, los efectos secundarios gastrointestinales derivados de su ingesta y el coste asociado⁸.

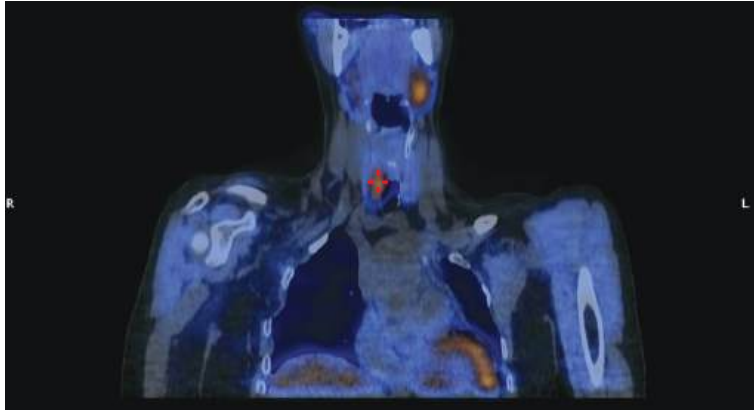


Figura 1. Estudio gammagráfico de paratiroides con Tc^{99m} -MIBI (23 mCi) evidenciándose un depósito anómalo focal de mayor intensidad localizado en polo inferior de lóbulo tiroideo derecho, que podría corresponder a un adenoma paratiroideo.

Nuevas técnicas mínimamente invasivas

En los últimos años, han surgido nuevos procedimientos mínimamente invasivos, pudiendo hacer una distinción entre aquellas técnicas que incluyen ablación química (etanol) y térmica (radiofrecuencia, láser, microondas, crioablación). La ablación por radiofrecuencia, la ablación mediante inyección de etanol o las microondas, que parecen ser opciones eficaces y seguras para pacientes con contraindicación para la cirugía o que rechazan la misma⁷. Aunque cabe destacar la escasez de estudios disponibles debido a la novedad de estos procedimientos, la ablación por radiofrecuencia sugiere presentar mejores datos terapéuticos y de seguridad en comparación con el resto de técnicas.

La ablación con microondas genera niveles más elevados de energía térmica, teniendo buenos resultados, pero ocasionando más lesiones del nervio recurrente.

Por otro lado, la inyección con etanol en el adenoma paratiroideo resulta inadecuada para lesiones inferiores a 5 mm, sólidas o vascularizadas. Presenta una mayor cantidad de efectos secundarios tales como la parálisis de cuerdas vocales a consecuencia de extravasación de etanol, hemorragia, fibrosis paratiroidea y mayor tasa de recurrencia⁹.

Ablación por radiofrecuencia

La ablación por radiofrecuencia (ARF) es una técnica que se implantó a principios de los años '90⁹ y que clásicamente se ha utilizado para ablación de nódulos tiroideos. En 2017, la Sociedad Coreana de Radiología de Tiroides propuso nuevas recomendaciones en cuanto al uso de ARF. En estas pautas figuraba el uso de dicha técnica como terapia de primera línea en sujetos de alto riesgo o que rechacen el tratamiento quirúrgico que presenten las siguientes enfermedades⁷:

- Nódulos tiroideos benignos
- Nódulos tiroideos de funcionamiento autónomo
- Cáncer de tiroides recurrente
- Ganglios linfáticos cervicales.

La ablación de adenomas paratiroides actualmente está en una fase inicial donde se pueden encontrar en la literatura series de casos, muchas de ellas de solo dos o tres pacientes.

En nuestro centro realizamos tratamiento de adenomas paratiroides de una manera reglada con unos resultados prometedores.

Selección de pacientes

Nuestros criterios de inclusión son: 1) pacientes con adenomas paratiroides únicos localizados previamente con ecografía cervical y gammagrafía con Sestamibi-^{99m}Tc; 2) con HPTP sintomático; 3) con HPTP asintomático + alguno de los siguientes: edad inferior a 50 años, niveles de calcio sérico superiores a 1 mg/dL por encima del límite superior de la normalidad, reducción de la DMO con *Tscore* inferior a -2.5 o fractura vertebral por radiografía/ TAC, aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/ min o antecedente de cálculo renal o nefrocalcinosis y/o hipercalciuria superior a 400 mg/24 horas); 4) alto riesgo quirúrgico o cirugía desestimada por otras causas (cirugía previa cervical, lesión laríngeo recurrente...); 5) elección propia del paciente de esta técnica frente a la cirugía.

Los criterios de exclusión fueron: 1) paciente sin criterios de tratamiento para el HPTP (descritos arriba); 2) adenoma paratiroideo no visualizable por ecografía; 3) adenoma paratiroideo no accesible por localización o estructuras interpuestas (bocio multinodular, nervio laríngeo recurrente, etc.); 4) coagulopatía no controlable; 5) comorbilidades graves (por ejemplo hipertensión no controlada, enfermedad renal crónica, etc.); 6) sospecha de malignidad; 7) parálisis contralateral del recurrente (contraindicación relativa)¹².

Fundamento de la ablación por radiofrecuencia

La ARF se trata de un procedimiento ambulatorio que emplea anestesia local y tiene como principio físico la administración de una corriente eléctrica

de alta frecuencia (200-1.200 kHz), que proviene de un generador eléctrico y que discurre a través del electrodo hasta su extremo más distal. Se produce el llamado *efecto Joule* o calor por fricción, gracias a la diferencia entre las resistencias del tejido glandular y el metal del electrodo. Se genera así una necrosis coagulativa y daño tisular irreversible debido a la disminución de actividad enzimática mitocondrial y citosólica, que varía en función de la potencia seleccionada y del tiempo de ablación⁷. Posteriormente, las células necróticas serán fagocitadas por macrófagos.

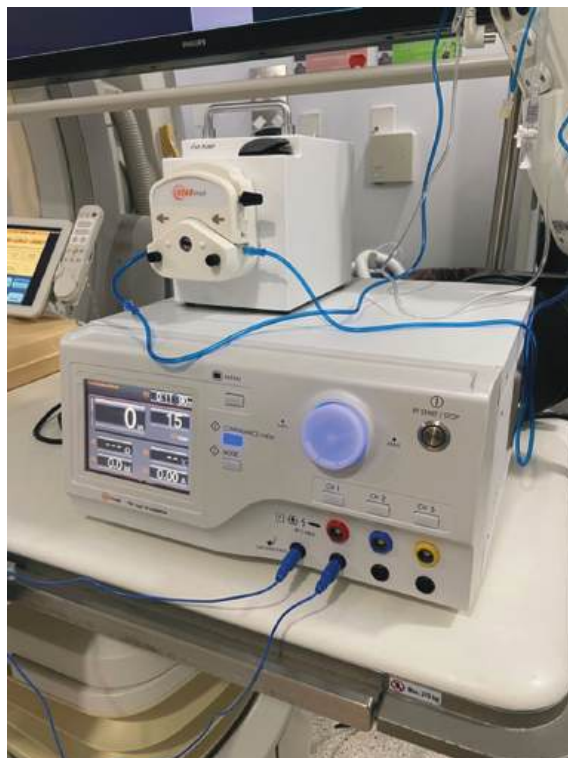


Figura 2. Generador eléctrico conectado a electrodo de ablación.

Preparación del paciente

Este procedimiento requiere de una consulta prequirúrgica del paciente en la que se explicarán la técnica y los riesgos implicados. Además, en ella se evaluarán las comorbilidades y se solicitará un estudio analítico completo en el que se incluyan los niveles séricos de calcio, parathormona, hemograma y coagulación sanguínea⁸.

El día de la intervención se precisa de quirófano/ salas de ecografía equipadas de dispositivos que permitan monitorizar al usuario de forma continua durante la operación⁷. Previo al procedimiento, el paciente debe firmar el consentimiento informado. Una vez cumplido todo lo anteriormente citado, el equipo de enfermería procederá a asegurar un acceso venoso periférico.

En la mesa de quirófano se posiciona al paciente en decúbito supino manteniendo extensión del cuello, mientras que el médico que realiza la intervención se coloca junto a la cabeza del paciente pudiendo también colocarse en el lado, según comodidad y pericia. Tras la limpieza aséptica de la zona de interés, se identifican tanto la lesión como los grandes vasos y el vago que se localiza usualmente entre la carótida y la yugular, usando una sonda lineal de alta frecuencia ecográfica⁷.

Procedimiento de ablación por radiofrecuencia

Para iniciar la intervención se inyectará anestésico local en piel y cara anterior del tiroides sin llegar a la paratiroides para evitar anestésiar el recurrente. La ablación de la glándula no suele ser dolorosa y si se quiere insensibilizar, cuando esté completamente hidrodiseccionada, se puede poner una mínima cantidad de anestésico intraglándula y periglándula, con cuidado de no romperla ni borrarla.

Con el objetivo de aumentar el perfil de seguridad de la intervención de ARF, se aconseja llevar a cabo un abordaje desde línea media e hidrodisección. Al comenzar la ablación, se introduce el electrodo de 5 mm a través del istmo tiroideo en línea media, tras lo cual se desvía lateralmente para el tratamiento de la lesión diana¹¹. La punta activa del electrodo debe dirigirse hasta la porción más medial y profunda del adenoma en cuestión, iniciándose la ablación a una potencia baja –usualmente de 15 W para puntas activas de 5 mm– y modificando ésta en función de la rapidez en la que se realiza la ablación y tolerabilidad⁸. Es importante destacar que se requiere la colaboración activa del paciente durante todo el procedimiento mediante monitorización por voz para detectar posibles lesiones del nervio laríngeo recurrente, así como controlar en todo momento la punta del electrodo. Dicho proceso se llevará a cabo de manera repetida mediante la técnica de *moving shot* descrita por Baek J et al, recolocando y revalorando, aunque al ser lesiones de pequeño tamaño generalmente no se requiere recolocar más de 4-5 veces. En general al ser los adenomas muy pequeños recomiendo realizar la ablación no moviendo la aguja mientras esté quemando, dado que se puede perder el control.

Es muy importante hidrodiseccionar el adenoma, la hidrodisección consiste en instilar suero glucosado frío (solución inyectable de dextrosa al 5%) en el espacio comprendido entre las estructuras sensibles como pueden ser el recurrente, el vago, la carótida etc. y el adenoma, aumentando la distancia de seguridad.

No existe un margen de seguridad establecido, cuanto más mejor, si bien con separarlo unos milímetros es suficiente, con el fin de aislar mejor la lesión y evitar daño térmico de las estructuras adyacentes durante el proceso⁷. La cantidad de suero glucosado usado a lo largo de la intervención es variable y puede repetirse, pudiendo llegar a usarse más 40 cc, no hay un límite, depende de lo que permita el territorio donde se esté. El suero tiende a disecar y reabsorberse por lo que se puede ir instilando conforme vaya desapareciendo, consiguiendo

ablaciones más efectivas y largas. Así pues, en nuestra práctica observamos que la tasa de éxito en la ablación del adenoma paratiroideo tras llevar a cabo la técnica de hidrodisección aumenta desde un 48% hasta un 87,5%. En estos datos podría influir la experiencia del radiólogo y el tamaño de la lesión. Como contrapartida, la instilación de suero glucosado puede borrar o dificultar la visualización del adenoma conforme avanza el procedimiento, debido a que el suero se contamina con el sangrado, pudiendo aumentar su ecogenicidad.

La ventaja técnica de la instilación suero glucosado al 5% consiste en que la glucosa no transmite la electricidad produciendo cierta protección frente a la acción de la radiofrecuencia, también el suero enfría la zona por lo que aumenta el margen hasta llegar a una temperatura que pueda ser dañina para las estructuras adyacentes sensibles pudiendo realizar ablaciones más efectivas.

El control de la ablación se realiza en tiempo real observando un aumento de la ecogenicidad del tejido coagulado, la intervención se para cuando la lesión queda ablacionada por completo. La ausencia de señal Doppler color en el interior del adenoma será considerada como el criterio ecográfico que confirmará el éxito de la técnica⁸, también se pueden realizar estudio ecográfico con contraste, pero en general al terminar la ablación el nódulo cambia su ecogenicidad a algo más ecogénico con microburbujas en su interior y un halo hiperecogénico.



Figura 3. Técnica de hidrodisección con suero glucosado.

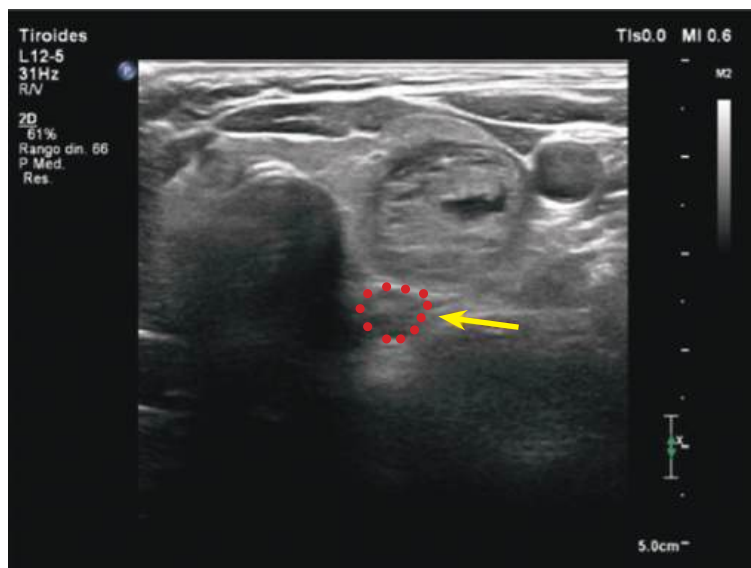


Figura 4. Adenoma paratiroideo con dimensiones aproximadas de 19 x 5.5 mm inmediatamente posterior al polo inferior del lóbulo tiroideo derecho (flecha adenoma, punteado en rojo).

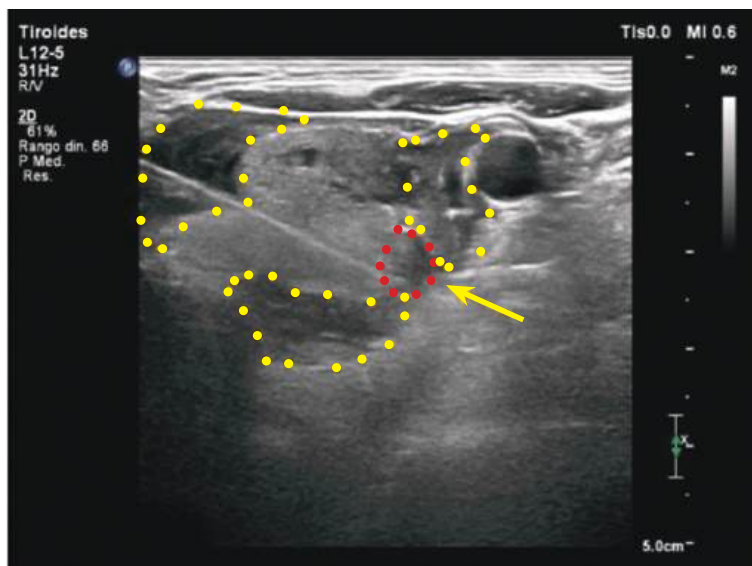


Figura 5. Colocación del electrodo en situación medial del adenoma paratiroideo correctamente hidrodiseccionado (flecha adenoma, punteado rojo, hidrodisección punteado amarillo).

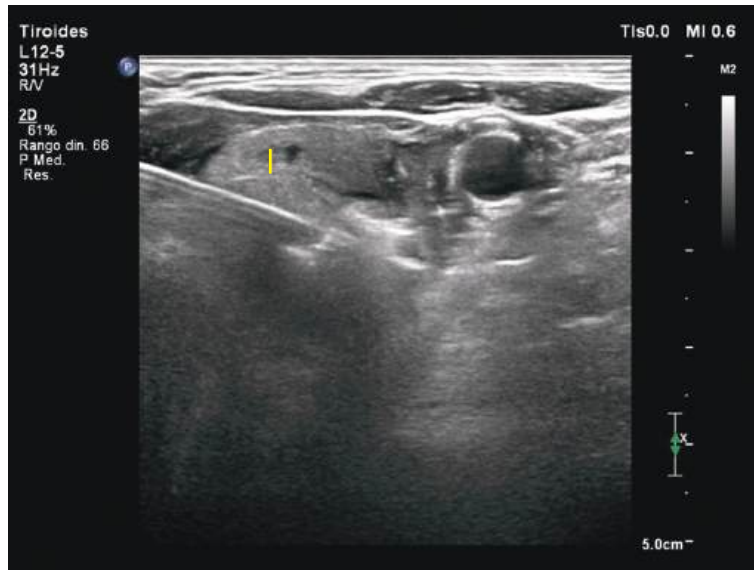


Figura 6. Aumento de la ecogenicidad del adenoma paratiroideo con lesión correctamente ablacionada.

Posibles complicaciones del procedimiento y manejo

Lesión del nervio recurrente

El abordaje transístmico tiene ciertas ventajas, entre ellas disminuir el riesgo de lesión del nervio laríngeo recurrente, ya que este transcurre lateralmente a la tráquea por detrás de la glándula tiroides. Desde ahí se dirige hacia los músculos internos de la laringe a los que dará inervación¹³. La incidencia de lesiones transitorias de este nervio presenta una incidencia del 6-36% y las definitivas del 2-6%, manifestándose como disfonía¹⁰. Si se realiza una buena hidrodissección las lesiones definitivas del nervio recurrente se pueden bajar por debajo del 1%.

La relación de las glándulas paratiroideas con el nervio recurrente en general va a ser igual que para el tiroides, quedando el nervio medial pegado a la tráquea y por delante del esófago, pero no siempre, pudiendo encontrarse el nervio por delante de la glándula sobre todo en el lado derecho en la porción inferior, donde el recurrente entra menos medializado. Dada esta característica cuando se trate un adenoma debemos separarlo con suero en toda su superficie de las estructuras adyacentes en la medida de lo posible.

Cuando hay signos de lesión del recurrente se apelará a la instilación de suero glucosado frío y se administrarán corticoides, inicialmente una dosis intravenosa y posteriormente una pauta descendente para tratamiento domiciliario.

En nuestro equipo no se prescriben corticoides si no hay síntomas.

Cuando se produzca una lesión del recurrente habrá que valorar si terminar la ablación o no, nosotros normalmente paramos, el seguir o no dependerá

de si el medico que esté realizando la técnica sepa o no cómo se ha producido la lesión y si puede seguir ablacionando sin lesionar más el recurrente. En caso de duda parar.

Por último, recordar que si se lesiona el nervio vago también se producirá entre otros síntomas disfonía, por eso es importante localizarlo, dado que es visible por ecografía.

Otras complicaciones

Daño vascular: hematomas (2%), pseudoaneurismas. El hematoma, puede tener una localización peritiroidea, subcapsular e intranodular y normalmente se resuelve al cabo de las primeras semanas tras la ablación. En el momento inmediato pos tratamiento, se maneja mediante una maniobra de compresión cervical y aplicación de hielo, durante un período de tiempo que puede variar entre treinta minutos y dos horas⁷.

Daño traqueal: edema de vías respiratorias, estridor o disnea.

Daño esofágico: a destacar la perforación.

Molestias gastrointestinales: náuseas y/o vómitos.

Complicaciones locales: quemaduras de la piel, edema y dolor asociado, siendo este último el evento adverso más frecuente. El dolor generalmente es bien tolerado y desaparece al poco tiempo¹².

Seguimiento del paciente

La ARF se considera exitosa cuando se consigue la ablación completa de la lesión diana sin ocasionar daño de las estructuras adyacentes, dado que se trata de lesiones funcionales. Tras la intervención se aconseja reposo en el hospital de día u observación durante al menos dos horas. Según clínica se administrarán 40 miligramos de metilprednisolona. Se puede observar la involución paulatina de la glándula a lo largo del primer año, alcanzando una reducción del volumen de aproximadamente entre 47-84% a los tres meses y 62-93% al año⁷. El protocolo de seguimiento de los adenomas paratiroides consiste en controles analíticos seriados de la PTH y el calcio sérico, siendo el objetivo de la intervención tratar de mantener los niveles de calcio sérico y PTH dentro de los rangos normales (8.5-10,5 mg/dl y 85 pg/ml de manera respectiva)¹¹. La primera muestra bioquímica se extrae en las 24 horas tras la ablación, normalmente en la primera hora y posteriormente se realiza otra determinación a los uno, tres, seis, doce y veinticuatro meses tras el procedimiento, ampliando en estas últimas la albúmina corregida y la vitamina D⁷. Generalmente los niveles de calcio sérico se normalizan en las primeras 72 horas tras el procedimiento, aunque se considera dentro de la normalidad la persistencia de niveles elevados de hormona paratiroidea durante el primer mes. Estos hallazgos podrían encontrarse en relación con el aumento de actividad del resto de glándulas paratiroides que responden aumentando la producción de PTH tras la caída del calcio sérico tras la ablación⁷.

Ventajas de la ARF

Entre las ventajas de esta técnica respecto a la cirugía, destaca su carácter mínimamente invasivo, la posibilidad de ser realizada en un entorno ambulatorio, el uso de anestesia local, la ausencia de cicatriz visible, la baja tasa de complicaciones descritas y la posibilidad de llevar a cabo en repetidas ocasiones el procedimiento en cuestión en caso de recurrencia.

Conclusiones

La ablación por radiofrecuencia es una terapia alternativa eficaz y segura respecto a la resección quirúrgica en el hiperparatiroidismo primario. Los resultados hasta ahora publicados muestran una disminución del tamaño de la lesión y estandarización de los niveles de calcio sérico y PTH en la mayoría de los pacientes, presentando un bajo porcentaje de complicaciones (2%). Con el fin de obtener resultados óptimos, debe realizarse una gran hidrodisección con suero glucosado. Así pues, a pesar de ser una técnica novedosa, debe ser tenida en cuenta como una opción terapéutica en pacientes seleccionados que no sean candidatos o no deseen someterse a una cirugía, buscando una ablación completa del adenoma paratiroideo, sin lesionar las estructuras adyacentes. Sin embargo, es un campo en desarrollo que aún requiere realizar más investigaciones para confirmar los prometedores hallazgos hasta ahora descritos, así como delimitar las particularidades de los pacientes que podrían beneficiarse de esta técnica y sus ventajas respecto a otros procedimientos.

Bibliografía

1. Mukherjee S, Bhadada SK, Arya AK, Singh P, Sood A, Dahiya D, Behera A. Primary hyperparathyroidism in the young: comparison with adult primary hyperparathyroidism. *Endocrine Practice*. 2018; 24(12): 1051.
2. Partida M, Allo Miguel G, Martínez Díaz-Guerra G. Metabolismo mineral. En: *Manual de Endocrinología y Nutrición*. SEEN; 2023.
3. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, Angelos P, Chen H, Doherty GM, Fahey TJ, Kebebew E, Livolsi VA, Perrier ND, Sipos JA, Sosa JA, Steward D, Tufano RP, McHenry CR & Carty SE. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Annals of Surgery*. 2020; 271(3). e21–e93. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000003580>
4. O'Neill R, Murphy R. Lo esencial en Endocrinología-Control endocrino de la homeostasis del calcio. 2023; 8: 83-93. <https://www.iberlibro.com/9788490223161/Esencial-Endocrinolog%C3%ADa-4%C2%AA-Edici%C3%B3n-StudentConsult-8490223165/plp>
5. Bringhurst F, Richard Demay MB & Kronenberg HM. Hormonas y trastornos del metabolismo mineral. *Williams. Tratado de Endocrinología*. 2020; 29, 1196-1255.
6. Morris MA, Saboury B, Ahlman M, Malayeri AA, Jones EC, Chen CC, Millo C. Parathyroid Imaging: Past, Present, and Future. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 25: 12:760419. doi: 10.3389/fendo.2021.760419. PMID: 35283807; PMCID: PMC8914059

7. Pareja FG, Naranjo PP, Olmedilla MDR & Peña AC. Ablación por radiofrecuencia en la enfermedad tiroidea y paratiroidea. *Radiología*. 2022; 64(4): 383-392. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2022.01.015>
8. Khandelwal AH, Batra S, Jajodia S, Gupta S, Khandelwal R, Kapoor AK et al. Radiofrequency ablation of parathyroid adenomas: Safety and efficacy in a study of 10 patients. *Indian J Endocr Metab*. 2020; 24: 543-50.
9. Sormaz IC, Poyanlı A, Açar S, İşcan AY, Ozgur İ, Tunca F & Senyürek YG. The results of ultrasonography-guided percutaneous radiofrequency ablation in hyperparathyroid patients in whom surgery is not feasible. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2017; 40(4): 596-602. <https://doi.org/10.1007/s00270-016-1544-6>
- 10.. León Utrero S, Garrido-Pareja F, López-Ibarra P, Quesada-Charneco M, López-Mezquita E, Ávila-Rubio V & Martín-Rodríguez JL. Effectiveness and safety of the radiofrequency ablation of single hyperfunctioning parathyroid lesions suggestive of adenomas in primary hyperparathyroidism. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2023; 46(11): 2269-2273. <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02078-4>
11. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Órganos y sus vías de conducción. En: *Texto y Atlas de Anatomía, Prometheus: Cabeza, cuello y neuroanatomía*. 3ª Edición. 2015; pp. 209-220.
12. Ebrahimi H, Chegeni H, Mosadegh Khah A, Salouti R, Ghomashchi G, Deldar Pasikhani M, Heydari I, Shamsi K, Beiranvand B, Azimi Aval MR, Mohammadi A, Mirza-Aghazadeh-Attari M & Fadaee N. Radiofrequency ablation of parathyroid adenomas causing primary hyperparathyroidism: A report of 27 patients. *Journal of Clinical Ultrasound: JCU*. 2022; 50(4): 540-546. <https://doi.org/10.1002/jcu.23181>

Capítulo 13

TRATAMIENTO MEDIANTE INYECCIÓN PERCUTÁNEA DE ETANOL EN ADENOMAS DE PARATIROIDES

Jordi Lluís Reverter Calatayud

El tratamiento habitual para el adenoma de paratiroides es la escisión quirúrgica. Sin embargo, puede no ser apropiado en algunos pacientes por el riesgo asociado. Por otra parte, los tratamientos farmacológicos como el cinacalcet o los bifosfonatos pueden ser eficaces, pero no suelen conseguir un control sostenido de la hipercalcemia a largo plazo y en todo caso se deben utilizar de forma prolongada en el tiempo, además de poder producir efectos adversos. Por este motivo los tratamientos mínimamente invasivos guiados por ecografía como la inyección percutánea de etanol (IPE) se ha postulado como técnica segura por el bajo riesgo de complicaciones, confortable para el paciente y de una significativa eficacia, para su aplicación como alternativa terapéutica a la cirugía. Otras ventajas que puede ofrecer la IPE son el bajo coste, el no precisar ingreso o anestesia general, la posibilidad de ser realizada en más de una ocasión y la ausencia de interferencia con otras técnicas de tratamiento como la radiofrecuencia o la cirugía. Además, la morbilidad descrita en la IPE es mucho menor que en la cirugía abierta.

Eficacia

Existe poca literatura en la aplicación de la IPE en el hiperparatiroidismo primario por adenoma de paratiroides. Principalmente se describen casos o series de pocos pacientes con la evolución analítica y ecográfica. En los casos descritos se indica la IPE como alternativa en pacientes con contraindicación para el abordaje quirúrgico, principalmente por comorbilidades o bien por dificultad de abordaje cervical. Los resultados de forma global reflejan una mejoría significativa de las concentraciones de calcio y PTH, llegando a casi el 65% de respuesta en seguimientos de hasta cinco años¹. La reducción de la concentración de PTH tras IPE se ha descrito en hasta un 58% con solamente un

7% de tratamientos ineficaces². Otra serie corta de dos casos obtuvo respuesta significativa en la sintomatología y en la analítica tras veinte meses de seguimiento³. En un estudio prospectivo con 39 pacientes afectados de adenoma de paratiroides hiperfuncionante⁴ no candidatos para cirugía, describen una reducción de volumen de $1,87 \pm 6,45 \text{ cm}^3$ a $0,38 \pm 0,48 \text{ cm}^3$, ($P < 0,001$) y de calcemia de $10,40 \pm 0,96 \text{ mg/dL}$ a $8,82 \pm 0,58 \text{ mg/dL}$ ($P < 0,001$) que permaneció estable durante doce meses. Las concentraciones de PTH disminuyeron de $129,85 \pm 63,37$ a $44,78 \pm 28,04 \text{ pg/mL}$ con una mejoría clínica global del 84% en el periodo de estudio. Se ha descrito el tratamiento mediante IPE de un carcinoma de paratiroides irresecable⁵. En este caso las concentraciones de PTH se redujeron de $2,990 \text{ pg/mL}$ a $1,104 \text{ pg/mL}$ tras dos inyecciones de etanol, con disminución de calcemia de $19,8 \text{ mg/dL}$ a $14,5 \text{ mg/dL}$.

En conjunto, los grupos con experiencia que han aplicado la IPE en el hiperparatiroidismo por adenoma de paratiroides concluyen que es una alternativa a considerar en pacientes no candidatos a la cirugía abierta, con un buen perfil de seguridad y baja incidencia de complicaciones entre las que destacan la necrosis incompleta del adenoma, la fibrosis periglandular, la lesión del nervio recurrente o la hipocalcemia cuya incidencia es menor en manos expertas⁶.

Existe una mayor literatura con series de casos mayores en el tratamiento mediante IPE por hiperparatiroidismo secundario, una complicación frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica. Se utilizan análogos de la vitamina D como terapia médica estándar, pero por lo general es difícil mantener las concentraciones séricas de calcio y fosfato dentro de los límites normales. En etapas avanzadas, las glándulas paratiroides presentan hiperplasia nodular y llegan a autonomizarse y pueden alcanzar un tamaño considerable. Además de las fracturas y el dolor óseo provocado por la osteítis fibrosa, esta condición causa calcificación ectópica asociada a la hipercalcemia y la intervención quirúrgica de exéresis viene condicionada por el estado físico de los pacientes con enfermedad renal avanzada en diálisis. La primera descripción de la aplicación de IPE en el hiperparatiroidismo secundario procede de 1985⁷, sobre doce pacientes de los cuales hubo respuesta positiva en siete, con disminución a los seis meses del volumen del adenoma en las imágenes ecográficas en cuatro casos, mejoría de las concentraciones de PTH en cinco pacientes y de fosfatasa alcalina en seis de los casos tratados. Desde entonces han aparecido descripciones de series con un número relativamente elevado de casos tratados mediante IPE por hiperparatiroidismo secundario, con reducción de PTH de más del 30% en el 40-60% de los casos, con una disminución de la concentración de PTH intacta en suero de 727 pg/mL a $< 200 \text{ pg/mL}$ en siete de nueve pacientes que se sometieron a IPE, y los dos pacientes restantes se mantuvieron dentro del rango objetivo durante el periodo posterior al procedimiento⁸. Las mejoras en los equipos ecográficos y sugerencias como la adición de tres pequeños agujeros en el costado de la aguja para aumentar la infiltración pueden mejorar los resultados. Se ha propuesto también la aplicación de la IPE en glándulas secundarias y terciarias

por tamaño. En este sentido⁹, se ha descrito una reducción de la concentración de PTH sérica de 226 pg/mL después de una sesión de IPE dirigida a todas las glándulas >5 mm de tamaño en la ecografía. Este abordaje tiene el inconveniente de que aumenta el número de procedimientos y, por tanto, las complicaciones también pueden aumentar.

Se ha propuesto un tratamiento secuencial mediante radiofrecuencia seguida de IPE en un caso recurrente de hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal y alto riesgo quirúrgico con concentraciones de PTH de más de 2.500 pg/mL. La ablación por radiofrecuencia guiada por ecografía consiguió una reducción del tamaño del adenoma y la PTH en un 50% y un mejor control de la hipercalcemia. La posterior IPE consiguió la normalización de la PTH y mejoría sintomática sustancial que persistió dos años después del tratamiento¹⁰.

Un tipo específico de lesión paratiroidea son los adenomas de paratiroides quísticos que pueden ser normofuncionantes o producir hiperparatiroidismo. En estos casos la lesión presenta un componente predominantemente líquido y puede alcanzar un tamaño significativo y producir síntomas de ocupación cervical. En un estudio prospectivo se practicaron IPE en ocho pacientes con quistes de paratiroides con los siguientes criterios de inclusión: 1) quistes paratiroides no funcionantes sin componente sólido, 2) síntomas cosméticos o presión cervical, 3) recurrencia después de una aspiración simple. Se excluyeron las lesiones de paratiroides con características ecográficas sospechosas (forma irregular, margen no circunscrito e invasión local) para descartar la posibilidad de malignidad y los pacientes con antecedentes de cirugía de tiroides o paratiroides¹¹. La duración del seguimiento fue de $5,6 \pm 8,4$ meses y tras una (seis casos) o dos (dos casos) sesiones de tratamiento, la IPE consiguió una disminución significativa de volumen, así como en las puntuaciones cosméticas.

Procedimiento de la inyección percutánea de etanol

Los principios fisiopatológicos de la IPE se basan en que la inyección de etanol al 95-99% en un tejido induce trombosis de los vasos pequeños y un área irregular de necrosis coagulativa rodeado por edema intersticial e inflamación granulomatosa. Con el tiempo, estos cambios histológicos son seguidos por fibrosis, contracción progresiva y reducción del volumen de la lesión tratada. En casos de lesiones quísticas, la contracción y fibrosis de la cápsula impide la recurrencia y en los adenomas de componente sólido la necrosis celular reduce la producción hormonal llegando incluso a su normalización.

El procedimiento para realizar la IPE de adenoma de paratiroides no está normalizado y es similar al utilizado para los quistes tiroideos¹² y pueden existir diferencias, en función de la experiencia propia de cada operador que no parece que afecten los resultados. A continuación se describe la técnica de IPE que realizamos en nuestro grupo con resultados muy satisfactorios en cuanto a eficacia y seguridad. El procedimiento se realiza de forma ambulatoria. Las

posiciones del paciente y del operador son similares a las adoptadas durante el procedimiento de punción aspiración con aguja fina para estudios citológicos, con el paciente en decúbito supino con el cuello en hiperextensión. Después de la esterilización cutánea, y bajo guía ecográfica, se utilizan agujas de 0,5 a 0,8 mm de diámetro montadas en un conector con prolongación de línea. Una vez localizada la lesión se inyecta anestesia local (lidocaína o mepivacaína) en la zona subcutánea y la cápsula tiroidea para minimizar el dolor. Posteriormente se introduce la aguja a través del tiroides colocando la punta preferentemente cerca del hilio vascular si éste se visualiza, y siempre bajo control ecográfico se inyecta etanol al 99% en cantidades sucesivas de 0,2-0,5 mL, con un movimiento lento de la aguja para alcanzar la mayor parte del adenoma evitando la extravasación. Se indica al paciente que refiera cualquier sensación de dolor. La inyección del etanol puede resultar difícil por la naturaleza sólida, densa de algunos adenomas. El procedimiento finaliza cuando se considera que la mayor parte de la lesión ha sido tratada.

En los adenomas quísticos el procedimiento es el mismo, pero una vez alcanzada la lesión se procede a la aspiración del líquido intraquístico. Posteriormente, sin extraer la aguja, se inyecta una cantidad de etanol de aproximadamente el 30% del volumen de líquido extraído, con un máximo de 2 ml. La punta de la aguja se monitoriza constantemente durante el procedimiento para asegurar que permanezca dentro del quiste. La utilización de anestesia local en el tratamiento de los quistes no es mandatoria y en nuestra experiencia la abandonamos al no observar una disminución significativa de dolor en un procedimiento en sí mismo bien tolerado. En nuestro protocolo de procedimiento el etanol no es extraído y los pacientes se dan de alta después de un período de observación de veinte a treinta minutos.

Las principales diferencias respecto a la técnica de IPE descrita respecto a otros autores con experiencia probada se basan en el diámetro de la aguja, la retención del alcohol o el volumen de etanol inyectado. La utilización de una extensión de línea permite flexibilidad para que la aguja se mueva sin dificultad y sin causar lesiones, al mismo tiempo que permite que se colapse para cambiar las jeringas de extracción y para la inyección del alcohol.

Los pacientes deben controlarse tras la IPE a intervalos que pueden ser semanales al principio con control ecográfico y determinación de calcemia y PTH. En cada cita se realiza una ecografía para evaluar las características y el volumen de la lesión residual. En los casos en que el quiste reaparezca o no se consiga la disminución hormonal o del calcio se realizarán nuevas IPE con el mismo protocolo. Este procedimiento se puede repetir hasta que se logre la reducción permanente y significativa de las concentraciones de PTH y/o calcemia o el paciente decida no repetir el procedimiento. En un principio no se establecen límites en el número de procedimientos.

Las complicaciones descritas del tratamiento mediante IPE de adenomas paratiroides sólidos o quísticos son similares a los registrados al ablacionar quistes tiroideos. El efecto adverso descrito con más frecuencia es el dolor en el momento de la introducción del etanol por difusión extracapsular, que tanto

en nuestra serie como en las descritas por otros autores es leve o moderado en la mayoría de los pacientes y transitorio, sin necesidad de analgésicos. Se han descrito mareos, hematoma local y casos puntuales de complicaciones relacionadas con la extravasación del etanol como parestia transitoria del nervio laríngeo recurrente, fibrosis periglandular, necrosis cutánea o síndrome de Claude-Bernard-Horner. La experiencia en la aplicación de la técnica minimiza en gran medida estos riesgos potenciales, pero pone de manifiesto que debe realizarse de forma muy cuidadosa por profesionales entrenados.

Indicaciones

No existe una guía que establezca las indicaciones para la aplicación de la IPE para el tratamiento de adenomas de paratiroides. Por las descripciones de las series de casos y en nuestra propia experiencia se podrían establecer las siguientes:

- Hiperparatiroidismo primario o secundario, con indicación de tratamiento producido por adenoma de paratiroides localizado mediante ecografía y pruebas funcionales, en pacientes con comorbilidades que contraindiquen la cirugía.

- Adenomas de paratiroides quísticos sintomáticos.

En todos los casos el paciente debe ser informado y debe aceptar los riesgos y beneficios de las alternativas que se le ofrecen.

Experiencia del Hospital Germans Trias i Pujol

En la Figura 1 se presenta la imagen ecográfica de un adenoma de paratiroides diagnosticado en una paciente de 63 años de edad que presentaba un hiperparatiroidismo primario sintomático, con hipercalcemia de entre 11 y 12 mg/dL y concentraciones séricas de paratirina de 199 pg/mL. Como afectación sistémica se diagnosticó osteopenia. Al presentar comorbilidades se le ofreció tratamiento percutáneo y tras explicación del procedimiento, riesgos y beneficios, decidió expresamente someterse a IPE. La Figura 2 muestra la evolución de las concentraciones de calcio sérico y PTH en el momento basal y tras dos IPEs sucesivas realizadas con un mes de diferencia sin complicaciones. Tras la primera la calcemia disminuyó a valores de normalidad persistiendo la PTH elevada. Tras la segunda IPE las concentraciones de calcio disminuyeron de forma progresiva dentro de límites normales y la PTH siguió también un curso descendente hasta valores discretamente elevados que se mantienen en la actualidad. En casos similares de IPEs practicadas por nuestro grupo hemos obtenido resultados superponibles, con normalización de calcemia que permite la supresión de tratamiento (cinacalcet), pero con concentraciones de paratirina que pueden mantenerse elevadas en algunos pacientes. A medio y largo plazo se mantiene la normocalcemia y en los casos en que la IPE se consideró un paso previo a la intervención que se retrasó por diversos motivos, no supuso ningún impedimento ni dificulta la paratiroidectomía.

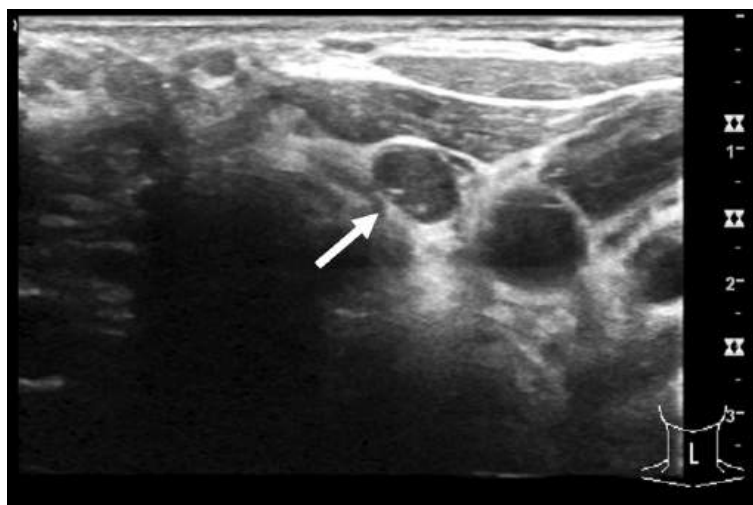


Figura 1. Imagen ecográfica del adenoma de paratiroides inferior derecho (flecha) en el caso de hiperparatiroidismo primario tratado mediante inyección percutánea de etanol descrito en el texto. Sus medidas eran de 1,0 x 0,9 x 1,2 cm y presentaba un aspecto hipoecoico heterogéneo, bien delimitado con un hilo vascular.

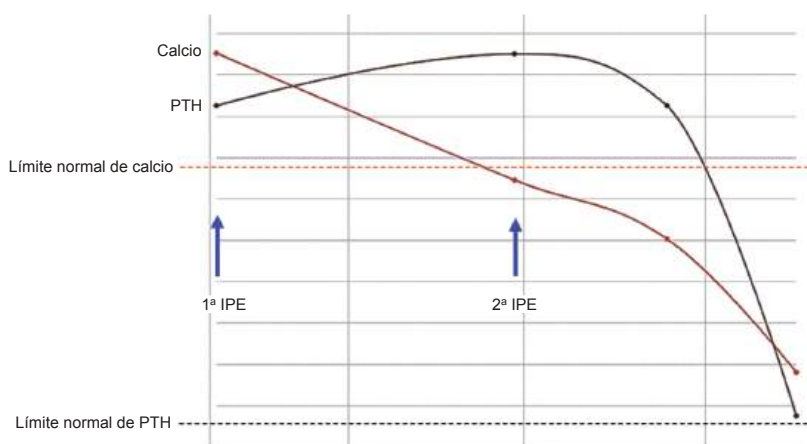


Figura 2. Concentraciones de calcio sérico (línea roja) y de parathormona (PTH) (línea gris), basales y tras inyección percutánea de etanol (IPE). Las líneas segmentadas representan los valores superiores de normalidad de calcio sérico (10,6 mg/dL) y de PTH (68 pg/mL) en nuestro laboratorio

Conclusiones

Se puede concluir que la inyección percutánea de etanol guiada por ecografía es un procedimiento que ha demostrado ser eficaz y seguro para el tratamiento de los quistes paratiroides sintomáticos y en el hiperparatiroidismo

primario por adenoma de paratiroides como alternativa a la cirugía, si ésta es de alto riesgo o es rechazada por el paciente. Su aplicación como primera opción aún debe ser valorada en función de los resultados obtenidos a medio y largo plazo. En todo caso su aplicación debe reservarse a las unidades con experiencia contrastada en tratamientos percutáneos mínimamente invasivos guiados por ecografía.

Bibliografía

1. Vergès B, Cercueil JP, Jacob D, Vaillant G, Brun JM. Traitement des adénomes parathyroïdiens par alcoolisation sous contrôle échographique [Treatment of parathyroid adenomas with ethanol injection under ultrasonographic guidance]. *Ann Chir.* 2000; 125(5): 457-60; discussion 460-1. French. doi: 10.1016/s0003-3944(00)00221-2. PMID: 10925488
2. Cercueil JP, Jacob D, Verges B, Holtzmann P, Lerais JM, Krause D. Percutaneous ethanol injection into parathyroid adenomas: mid- and long-term results. *Eur Radiol.* 1998; 8(9): 1565-9. doi: 10.1007/s003300050587. PMID: 9866762
3. Cappelli C, Pelizzari G, Pirola I, Gandossi E, De Martino E, Delbarba A, Agosti B, Agabiti Rosei E, Castellano M. Modified percutaneous ethanol injection of parathyroid adenoma in primary hyperparathyroidism. *QJM.* 2008; 101(8): 657-62. doi: 10.1093/qjmed/hcn062. Epub 2008 May 22. PMID: 18499732
4. Yazdani AA, Khalili N, Siavash M, Shemian A, Goharian AR, Karimifar M, Tavakoli B, Yazdi M. Ultrasound-guided ethanol injection for the treatment of parathyroid adenoma: A prospective self-controlled study. *J Res Med Sci.* 2020; 25: 93. doi: 10.4103/jrms.JRMS_553_19. PMID: 33273938; PMCID: PMC7698383
5. Montenegro FL, Chammas MC, Juliano AG, Cernea CR, Cordeiro AC. Ethanol injection under ultrasound guidance to palliate unresectable parathyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008; 52(4): 707-11. doi: 10.1590/s0004-27302008000400019. PMID: 18604386
6. Ha EJ, Baek JH, Baek SM. Minimally Invasive Treatment for Benign Parathyroid Lesions: Treatment Efficacy and Safety Based on Nodule Characteristics. *Korean J Radiol.* 2020; 21(12): 1383-1392. doi: 10.3348/kjr.2020.0037. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32767864; PMCID: PMC7689148
7. Giangrande A, Cantù P, Solbiati L, Ravetto C. Ultrasonically guided fine-needle alcohol injection as an adjunct to medical treatment in secondary hyperparathyroidism. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc.* 1985; 21: 895-901. PMID: 3991588
8. Koiwa F, Hasegawa T, Tanaka R, Kakuta T. Indication and efficacy of PEIT in the management of secondary hyperparathyroidism. *NDT Plus.* 2008;1(Suppl 3): iii14-iii17. doi: 10.1093/ndtplus/sfn081. PMID: 25983965; PMCID: PMC4421135
9. Kakuta T, Fukagawa M, Kitaoka M, Koiwa F, Onoda N, Tominaga Y, Akizawa T, Kurokawa K; Japanese Society for Parathyroid Intervention. Percutaneous ethanol injection therapy for advanced renal hyperparathyroidism in Japan: 2004 survey by the Japanese Society for Parathyroid Intervention. *NDT Plus.* 2008; 1(Suppl 3): iii21-iii25. doi: 10.1093/ndtplus/sfn082. PMID: 25983968; PMCID: PMC4421128

10. Shenoy MT, Menon AS, Nazar PK, Moorthy S, Kumar H, Nair V, Pavithran PV, Bhavani N, Menon VU, Abraham N, Jayakumar RV. Radiofrequency Ablation Followed by Percutaneous Ethanol Ablation Leading to Long-Term Remission of Hyperparathyroidism. *J Endocr Soc.* 2017; 1(6): 676-680. doi: 10.1210/js.2017-00094. PMID: 29264521; PMCID: PMC5686659
11. Sung JY, Baek JH, Kim KS, Lee D, Ha EJ, Lee JH. Symptomatic nonfunctioning parathyroid cysts: role of simple aspiration and ethanol ablation. *Eur J Radiol.* 2013; 82(2): 316-20. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.10.009
12. Reverter JL, Alonso N, Avila M, Lucas A, Mauricio D, Puig-Domingo M. Evaluation of efficacy, safety, pain perception and health-related quality of life of percutaneous ethanol injection as first-line treatment in symptomatic thyroid cysts. *BMC Endocr Disord.* 2015; 15: 73. doi: 10.1186/s12902-015-0069-3. PMID: 26610707; PMCID: PMC4661972

Capítulo 14

PARATIROIDECTOMÍA TRANSORAL VESTIBULAR ENDOSCÓPICA Y ROBÓTICA

Renan Bezerra Lira
Franco Novelli

A finales del siglo XIX, el pionero Theodor Kocher implementó y desarrolló la técnica convencional mediante acceso cervical anterior, que hasta el día de hoy se considera el estándar de oro para los procedimientos en enfermedades de la glándula tiroides y las glándulas paratiroides. El acceso garantiza una combinación de baja morbilidad y excelentes resultados, proporcionando una exposición óptima y visualización directa del compartimento central del cuello¹. La alta incidencia de enfermedades de la tiroides en mujeres, adolescentes y adultos jóvenes estuvo acompañado por una creciente demanda de mejores resultados cosméticos relacionados con la cicatriz cervical visible de las tiroidectomías y paratiroidectomías convencionales². Aunque una cicatriz en el cuello no constituye un problema importante para la mayoría de los pacientes, ciertamente hay un grupo de ellos que está motivado a evitar una cicatriz visible, ya sea por razones estéticas o psicosociales. También hay pacientes que, por pigmentación cutánea oscura o mayor predisposición a cicatrices hipertróficas o queloides, por muy minuciosa que sea la técnica de síntesis cutánea, se beneficiarían de técnicas que no requieran incisiones cutáneas en localizaciones visibles³⁻⁵.

Durante las últimas tres décadas, las técnicas mínimamente invasivas han pasado a formar parte del arsenal quirúrgico, en su inicio para cirugías ginecológicas y abdominales con posterior expansión a diversas subespecialidades quirúrgicas. Muchas de estas técnicas se consideran actualmente opciones terapéuticas estándar, incluso en tratamientos oncológicos. En cirugía de cabeza y cuello, esta tendencia ha permitido la consolidación de las técnicas endoscópicas y endolaríngeas transnasales para tumores de fosa nasal y senos paranasales, y la cirugía robótica transoral (TORS) para tumores de orofaringe y laringe supraglótica⁶⁻⁹. En cirugías de tiroides y paratiroides, esta tendencia también estuvo presente con el desarrollo y

descripción de diferentes opciones de acceso remoto endoscópico, videoasistido o robótico¹⁰⁻¹⁴.

Entre las patologías de la glándula paratiroidea, el hiperparatiroidismo representa el trastorno endocrino más común y la escisión quirúrgica de la lesión paratiroidea es hasta el día de hoy la opción curativa estándar de oro para el hiperparatiroidismo primario (HPTP)¹⁵. Avances en los exámenes de localización preoperatorios, como ecografía cervical de alta resolución, exploración MIBI / SPECT con radioisótopo de tecnecio 99, tomografía computarizada bifásica / tomografía computarizada multifásica / tomografía computarizada 4D, PET-CT con 18F-fluorocolina, resonancia magnética¹⁶ y la orientación sobre los exámenes intraoperatorios, así como la prueba rápida de PTH, permitieron consolidar la técnica de paratiroidectomía dirigida como tratamiento estándar para el diagnóstico del HPTP^{16, 17}. La incisión cervical anterior mediante la técnica abierta convencional es la más utilizada en la actualidad, sin embargo se comenzaron a explorar varias técnicas endoscópicas y robóticas a partir de los años '90 con altas tasas de curación pero aún con la presencia de una o más incisiones cervicales pequeñas¹⁸⁻²⁰.

En Japón, los primeros casos de paratiroidectomía endoscópica extracervical se desarrollaron mediante un abordaje transaxilar y mamario para el hiperparatiroidismo primario y secundario, pero con algunas limitaciones relacionadas con los ángulos de visión y la disección limitada de estructuras como el nervio laríngeo inferior y los vasos tiroideos superiores, espacio limitado, lo que provoca interferencias entre el endoscopio y los instrumentos quirúrgicos, además de la dependencia de varios asistentes²¹⁻²³. Estas limitaciones han propiciado la aparición de nuevos abordajes y accesos remotos como el transaxilar, axilo-mamario bilateral (BABA) y el retroauricular o *facelift*²⁴, que combinado con las plataformas robóticas quirúrgicas, mejoró la visualización y aumentó la destreza y accesibilidad al compartimento central en el cuello, sin necesidad de dejar una cicatriz visible en la región cervical anterior. Por lo tanto, la paratiroidectomía y la tiroidectomía mediante acceso remoto han mejorado en las últimas dos décadas. En 2016, la *American Thyroid Association* (ATA) clasificó los tratamientos de acceso remoto en cinco enfoques: abordaje bilateral axilo-mama, mamario, mediante acceso retroauricular o *facelift* y axilar. Sin embargo, aunque estuvieron bien difundidos e incorporados en algunos países, no todos los abordajes fueron ampliamente adoptados en el mundo, especialmente en Occidente, hasta que el acceso transoral por vía transvestibular fue descrito y comenzó a ser aplicado con éxito por grupos asiáticos y rápidamente difundido a grupos de cirujanos endocrinos y de cabeza y cuello en varios países occidentales. La paratiroidectomía subtotal mediante acceso endoscópico transoral transvestibular (TOEPVA) y robótico (TORPVA), que permite la exploración cervical del compartimento central bilateral, se convirtió entonces en una posibilidad técnica en algunos centros de referencia de Europa y América²⁵.

Paratireoidectomía transoral por acceso transvestibular (TOEPVA)

Fase pre-clínica

En 2008, Witzel K y col²⁶ iniciaron sus estudios en la fase preclínica de acceso remoto transoral utilizando un endoscopio rígido sublingual modificado en cerdos. En 2010 se publicó el primer caso con pacientes en Alemania²⁷ y la primera serie de casos del procedimiento endoscópico transoral en humanos que demuestra la reproducibilidad del procedimiento con tres trócares, dos transvestibulares y uno sublingual medial^{28, 29}. Al año siguiente, en EE UU, Richmon JD reprodujo satisfactoriamente el acceso transoral robótico en fase preclínica³⁰ y el vaciamiento del compartimento central junto con tiroidectomía robótica, lo que demostró la viabilidad del procedimiento³¹.

Karakas E y col³², en 2011, en fase pre-clínica, realizaron un abordaje transoral mediante acceso sublingual en aproximadamente veinte cadáveres porcinos y humanos para resección de la glándula tiroides con previa resección de la glándula paratiroidea y así fueron los primeros en realizar paratireoidectomía dirigida mediante acceso totalmente transoral mediante pruebas de localización previas en dos pacientes femeninas con hiperparatiroidismo primario esporádico. Karakas E y col³³ en 2014, publicaron una serie de cinco casos femeninos concluyendo que la técnica con acceso sublingual no representaba una alternativa segura para la cirugía de paratiroides debido a la aparición de diversas complicaciones como lesión del nervio hipogloso y lingual, hematoma del piso de boca que dificulta la deglución y presentar dolor postoperatorio excesivo, siendo en consecuencia abandonado.

Fase clínica y técnica quirúrgica

En 2016, se publicaron en Tailandia las primeras series de casos realizados por el profesor Anuwong con sesenta pacientes, con una modificación de la técnica endoscópica transoral, colocando los tres trócares en posición vestibular para evitar el riesgo de lesión del nervio hipogloso y del nervio lingual; describiendo también, los primeros resultados perioperatorios (estadía hospitalaria, tiempo del procedimiento quirúrgico) y las complicaciones postoperatorias³⁴. Posteriormente, la técnica continuó modificándose, posicionando los trócares laterales a 5 mm de la comisura labial en la región transvestibular para evitar aún más la probabilidad de parestesia de los nervios mentonianos^{35, 36}.

Después de la llegada de TOETVA, Sasanakietkul y col describen en una serie de doce casos con hiperparatiroidismo primario y secundario, la técnica quirúrgica para la exeresis de la glándula paratiroidea llamada *Transoral Endoscopic Parathyroidectomy Vestibular Approach* (TOEPVA)³⁷, siendo los diversos pasos quirúrgicos similares a los de TOETVA, pero la identificación de las glándulas paratiroides se obtiene luego de la luxación medial del lóbulo tiroideo ipsilateral, demostrando la factibilidad y seguridad de la técnica con baja morbilidad, presentándose un caso de ronquera transitoria que se resolvió después de un mes; no se presentó ninguna conversión a cirugía abierta, infección, hematomas o parestesias por lesión en el nervio mentoniano. La estadía

hospitalaria postoperatoria promedio fue de tres días, con resultados estéticos satisfactorios en todos los pacientes (Figura 1).

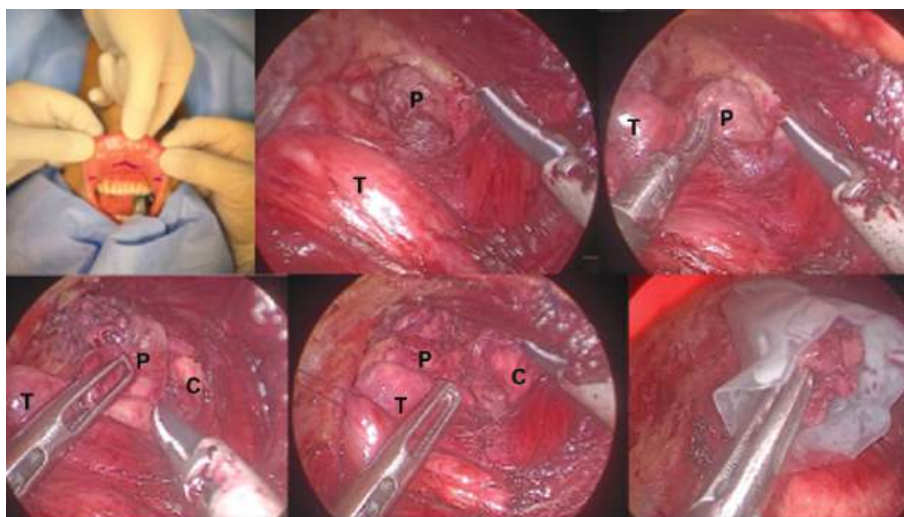


Figura 1. Paratiroidectomía inferior derecha por vía transoral endoscópica (TOEPVA). Paso a paso. **T:** Glándula Tiroides; **P:** Glándula Paratiroides; **C:** Arteria Carótida Común.

Indicaciones y contraindicaciones

Las indicaciones de TOEPVA son las mismas que las de la paratiroidectomía convencional para PHPT¹⁶, y puede ser una opción en pacientes motivados por evitar una cicatriz visible y que presentan examen de imagen de ubicación por alguna de las combinaciones de estudios de imagen preoperatorios propuestos por el Cuarto Seminario (*Workshop*) Internacional en 2014, y según las recomendaciones del *National Institutes of Health* sobre el manejo del hiperparatiroidismo primario asintomático como:

- Calcio sérico >1 mg/dL (0,25 mmol/L) por encima del límite superior normal
- Depuración de creatinina <60 ml/min/1,73 m²
- Edad <50 años
- Se reduce la medición de la densidad mineral ósea $>2,5$ DP en la columna, cadera o radio, o presencia de una fractura vertebral
- Orina de 24 horas con calcio >400 mg/d (10 mmol/d)
- Presencia de nefrolitiasis o nefrocalcinosis
- El paciente solicita cirugía o no es apto para vigilancia a largo plazo.

Entre las contraindicaciones absolutas estarían la disociación de exámenes de imagen de localización, intolerancia del paciente a soportar anestesia general, sospecha de enfermedad multiglandular, antecedentes médicos de irradiación en cabeza y cuello, antecedentes familiares de neoplasia endocrina múltiple (MEN), sospecha de cáncer de paratiroides. Dentro de las contraindicaciones relativas

se consideraría la anticoagulación, el antecedente de cirugía previa en el cuello y lesión documentada del nervio laríngeo inferior contralateral¹⁶.

Complicaciones y resultados

A pesar de haber escasa literatura asociado con TOEPVA, las complicaciones son similares a lo reportado en TOETVA. Razavi CR y col³⁸, en una serie de casos de trece mujeres que se sometieron a paratiroidectomía endoscópica dirigida, concluyeron que ninguna paciente experimentó parálisis permanente del nervio laríngeo inferior, lesión del nervio mentoniano o necesidad de drenaje. El tiempo quirúrgico promedio fue de 155 minutos (63-336 minutos) y el 85% de las pacientes fueron dadas de alta en menos de 24 horas después de la cirugía, con una tasa de éxito de respuesta bioquímica adecuada de PTH del 100% según los criterios de Miami.

Entezami P y col³⁹, publicaron una revisión con nueve artículos de series de casos que incluyeron setenta y ocho pacientes (79,5% de los casos fueron hiperparatiroidismo primario mientras que 20,5% fueron hiperparatiroidismo secundario) utilizando un protocolo operativo similar al descrito por Sasanakietkul y Anuwong³⁷. En esta revisión sólo se incluyeron cinco paratiroidectomías robóticas (6,4%). El autor reporta que el 80% de los casos fueron mujeres, con un Índice de Masa Corporal (IMC) promedio de 29 kg/m². La tasa de éxito informada fue del 96% mediante TOEPVA, y el 4% se convirtió a la técnica convencional debido a la dificultad para localizar el adenoma paratiroideo. El tiempo quirúrgico promedio fue de 149 minutos con una estadía hospitalaria de 2,6 días (0-11 días). Hubo tres casos (3,8%) que presentaron complicaciones transitorias, incluido un caso de paresia transitoria del nervio laríngeo inferior, un caso de síndrome de hueso hambriento y un caso de hipoparatiroidismo. No hubo informes de complicaciones permanentes de lesión de nervio mentoniano. En Tailandia, la primera serie la realizó el grupo de Anuwong en 2016³⁷ que incluyó a doce pacientes, lo que demuestra una tasa de éxito del 100% para los pacientes sometidos a paratiroidectomía total mediante TOEPVA. En la revisión, la serie más grande, de veintiun pacientes con único adenoma que se sometieron a cirugía TOEPVA, tuvo una tasa de curación del 95,2%; un caso fue convertido a cirugía convencional por un adenoma retroesofágico. El tiempo quirúrgico medio fue de 57,6 min (rango 40 a 90 min) incluyendo el protocolo de obtención de PTH intraoperatoria³⁹.

Grogan RH y col⁴⁰ en 2022, publicaron una serie prospectiva multicéntrica de ciento un paratiroidectomías transorales (TOEPVA) realizadas durante un período de dos años que incluyeron centros de basta experiencia de EE UU, Israel y Tailandia. Todos los pacientes tenían hiperparatiroidismo primario con dos estudios de imagen de localización preoperatoria concordantes. Después de la resección quirúrgica, noventa y nueve pacientes volvieron a los valores normales de PTH en el postoperatorio inmediato, lo que resultó en una tasa de éxito del 98%. La tasa de conversión fue del 3% debido a que no se logró reducir la PTH intraoperatoria debido a una enfermedad multiglandular. En cuanto al

tiempo quirúrgico, el promedio general para las cuatro instituciones fue de 112 minutos. En tres de las cuatro instituciones, se identificó una caída significativa en el tiempo operatorio entre la primera y la segunda mitad de los casos realizados en total por cada institución debido a la mayor experiencia en curva de aprendizaje. La resección de las glándulas paratiroides superiores tardó una media de 20 minutos más que las inferiores. No hubo lesiones permanentes del nervio laríngeo inferior, con sólo el 1% de paresia temporal. Tampoco hubo hipoparatiroidismo postoperatorio. Se reportó un caso de infección del sitio quirúrgico, el cual fue tratado con drenaje percutáneo y antibióticos.

Paratiroidectomía transoral robótica por acceso vestibular (TORPVA)

En las últimas décadas, en un intento por ampliar indicaciones y mejorar resultados y ergonomía de las cirugías endoscópicas y videoasistidas⁴¹, se han desarrollado plataformas quirúrgicas robóticas. El uso del sistema quirúrgico robótico da Vinci (*Intuitive Surgical*, Sunnyvale, EUA) respecto a las técnicas endoscópicas, aportó mayor destreza al incorporar más grados de movilidad (siete grados de libertad), la eliminación de temblores en las manos, además de visión tridimensional con aumento de hasta diez veces del campo operatorio, facilitando la identificación de las glándulas paratiroides y del nervio laríngeo inferior, asociado a la autonomía del cirujano en el manejo de la cámara y beneficios ergonómicos⁴².

Tras la gran aceptación del robot en diferentes especialidades y el aumento simultáneo de la experiencia de la técnica mínimamente invasiva en cirugía de la glándula tiroides²⁴, la cirugía robótica también comenzó a utilizarse para la escisión de las glándulas tiroides y paratiroides, siendo descrita por primera vez por Tolley en 2011 mediante una incisión torácica anterior (infraclavicular) con colocación de un retractor autostático⁴³, obteniendo resultados preliminares que demostraron que es una técnica segura y viable para la paratiroidectomía dirigida⁴⁴. Saito Y y col²⁵, en una revisión de 71 artículos publicados entre los años 2000 y 2022, demostraron la viabilidad y seguridad de la paratiroidectomía mediante diferentes accesos remotos asistidos por robot: abordaje axilo-mama bilateral, mediante acceso retroauricular o *facelift*, abordajes axilar y transoral.

A pesar de la difusión significativa de la tireoidectomía por vía transoral endoscópica y robótica (TOETVA y TORT), la paratiroidectomía transoral, ya sea robótica o endoscópica, aún no se ha convertido en un procedimiento de uso frecuente. Actualmente, hay publicada escasa literatura, entre ellas una serie de casos del abordaje robótico transoral publicado en 2018 por Ozdenkaya Y y col⁴⁵, fueron cuatro pacientes diagnosticados de hiperparatiroidismo primario, el 50% de los cuales requirió conversión a cirugía abierta debido a inconsistencias entre los estudios de imagen de localización preoperatorios y los hallazgos perioperatorios. En todos los casos se logró identificar adenoma paratiroideo con caída de PTH mayor al 50%. No presentaron complicaciones postoperatorias y los dos casos a los que se les realizó acceso remoto completo presentaron excelente satisfacción estética.

Uno de los autores del capítulo (Bezerra Lira), a la fecha tiene experiencia individual de más de trescientas tiroidectomías transorales, pero solo cinco casos de paratiroidectomía transoral, dos endoscópicas y tres robóticas, sin ninguna conversión y resolución del hiperparatiroidismo en todos los casos, sin otras complicaciones (Figura 2).



Figura 2. Treinta días de post operatorio de paratiroidectomia transoral robótica (TORPVA).

Consideraciones finales

En cuanto a los resultados quirúrgicos iniciales, la paratiroidectomía transoral tanto endoscópica como robótica demostró ser segura, viable y con resultados aceptables comparables a los del abordaje convencional, con amplia exposición del compartimento central⁴⁶⁻⁴⁹.

La experiencia con TORPVA aún es bastante limitada, con pocas series de casos reportadas en todo el mundo; se necesitarán más estudios para definir la reproducibilidad y los resultados a largo plazo de este enfoque. La paratiroidectomía robótica tiene un tiempo operatorio más largo relacionado con la creación de acceso remoto y el acoplamiento del carro del paciente con el robot quirúrgico (*docking*) constituyendo una desventaja respecto a la técnica abierta⁴¹, que es relativamente rápida, lo que lleva a algunos cirujanos a cuestionar la relación costo-beneficio de la técnica transoral. Otro punto importante a considerar para garantizar la seguridad de estos procedimientos es la necesidad de una curva de aprendizaje que debe cubrirse tras una formación específica y bajo la supervisión de un cirujano con experiencia en técnicas endoscópicas

y robóticas transorales. Según Grogan R y col⁴⁰, los cirujanos que tienen un alto volumen de cirugía abierta de paratiroides en su práctica diaria y desarrollan las habilidades para lograr al menos cincuenta casos transorales por año podrán realizar de forma rutinaria paratiroidectomía transoral en 60 minutos o menos a partir de veinte a treinta procedimientos. La combinación de una gran experiencia en el abordaje vestibular transoral asociado a un alto volumen de cirugía paratiroidea abierta parece ser el mejor camino hacia la competencia quirúrgica y la aplicación de la paratiroidectomía transoral robótica y endoscópica de forma segura y eficiente sin un aumento significativo en el tiempo quirúrgico. En muchos países, los costos relacionados con la cirugía robótica siguen siendo una barrera importante para una mayor adopción de esta técnica en paratiroidectomía.

Sin embargo, en los últimos años, con la optimización de la administración de insumos robóticos con la centralización de procedimientos en centros de alto volumen con cirujanos experimentados, el aumento de su eficiencia y la creciente competencia en el mercado de la cirugía automatizada, existe una tendencia hacia la reducción de costos que debe consolidarse en el futuro próximo⁵⁰. Actualmente la experiencia de paratiroidectomía robótica es limitada en algunos centros de alto volumen en USA, Reino Unido, China, Corea, Tailandia y Brasil con una calidad de estudios con un nivel de evidencia 2-3, aun así demuestra que la paratiroidectomía robótica es una técnica factible y segura con resultados equivalentes a casos de hiperparatiroidismo primario que requieren paratiroidectomía abierta. Sin embargo, es necesario recopilar y analizar series más grandes e impactantes para comprender mejor los resultados quirúrgicos y las posibles ventajas para los pacientes^{51, 25}.

Por lo tanto, TOEPVA representa un enfoque factible, seguro y eficaz para el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario en pacientes seleccionados, ofrecido a pacientes con una única glándula paratiroidea bien ubicada. Los beneficios potenciales de las ventajas tecnológicas que aporta el uso del robot a la hora de realizar paratiroidectomía transoral aún no están claros, por lo que requerirán más estudios en el futuro.

La satisfacción y motivación de los pacientes que desean evitar una cicatriz visible en el cuello representan actualmente un tema desafiante para los cirujanos de cabeza y cuello y brindan a los procedimientos quirúrgicos de acceso remoto mínimamente invasivos un futuro prometedor.

Bibliografía

1. Sarkar S, Banerjee S, Sarkar R, Sikder B. A Review on the History of 'Thyroid Surgery'. Indian J. Surg. 2016; 78, 32-6.
2. Miller KD et al. Cancer statistics for adolescents and young adults. CA. Cancer J. Clin. 2020; 70, 443-459.
3. Russell CF, Edis AJ. Surgery for primary hyperparathyroidism: Experience with 500 consecutive cases and evaluation of the role of surgery in the asymptomatic patient. Br. J. Surg. 2005; 69, 244-247.

4. Juarez MC et al. Objectively measuring social attention of thyroid neck scars and transoral surgery using eye tracking. *Laryngoscope*. 2019; 129, 2789-2794.
5. Arora A et al. The perception of scar cosmesis following thyroid and parathyroid surgery: A prospective cohort study. *Int. J. Surg*. 2016; 25, 38-43.
6. Holsinger FC, Ferris RL, Holsinger FC. Transoral Endoscopic Head and Neck Surgery and Its Role Within the Multidisciplinary Treatment Paradigm of Oropharynx Cancer: Robotics, Lasers and Clinical Trials. 2015; 33.
7. Smith RV. HHS Public Access. *Oncologic*. 2016. doi: 10.1001/jamaoto. 2015. 1508
8. Ansarin M et al. Endoscopic CO2 laser surgery for early glottic cancer in patients who are candidates for radiotherapy: results of a prospective nonrandomized study. 2006; 121-125. doi:10.1002/hed.20301
9. Robbins KT et al. Contemporary management of sinonasal cancer. 2011; 1352-1365. doi:10.1002/hed
10. Zhang D et al. Indications, benefits and risks of transoral thyroidectomy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2019; 33, 101280.
11. Lira RB, Kowalski LP. Robotic Head and Neck Surgery: Beyond TORS. *Curr. Oncol. Rep*. 2020; 22, 88.
12. Tae K, Ji YB, Song, CM, Ryu J. Robotic and Endoscopic Thyroid Surgery: Evolution and Advances. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol*. 2019; 12, 1-11.
13. Russell JO et al. Transoral thyroidectomy and parathyroidectomy - A North American series of robotic and endoscopic transoral approaches to the central neck. *Oral Oncol*. 2017; 71, 75-80.
14. Miccoli P et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy. *Am. J. Surg*. 2001; 181, 567-70.
15. Khan MAA et al. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: description of techniques and advances in the field. *Indian J. Surg*. 2014; 76, 308-15.
16. Ranganath R et al. Imaging and choosing the right patients for transoral endoscopic parathyroidectomy vestibular approach. *World J. Otorhinolaryngol - head neck Surg*. 2020; 6, 155-160.
17. Cohen O et al. Transoral endoscopic vestibular approach for thyroidectomy and parathyroidectomy-From promise to practice. *Am. J. Otolaryngol*. 2021; 42, 103022.
18. Miccoli P et al. Video-assisted parathyroidectomy: a series of 85 cases. *Chirurgie* 1999; 124, 511-5.
19. Henry JF, Defechereux T, Gramatica L, De Boissezon C. Endoscopic parathyroidectomy via a lateral neck incision. *Ann. Chir*. 1999; 53, 302-6.
20. Gagner, M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br. J. Surg*. 1996; 83, 875.
21. Ohgami M et al. Scarless endoscopic thyroidectomy: breast approach for better cosmesis. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech*. 2000; 10, 1-4.
22. Ikeda Y, Takami H. Endoscopic parathyroidectomy. *Biomed. Pharmacother*. 2000; 54 Suppl 1, 52s-56s.
23. Shimazu K et al. Endoscopic thyroid surgery through the axillo-bilateral-breast approach. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech*. 2003; 13, 196-201.
24. Russell JO, Noureldine SI, Al Khadem MG, Tufano RP. Minimally invasive and remote-access thyroid surgery in the era of the 2015 American Thyroid Association guidelines. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol*. 2016; 1, 175-179.
25. Saito Y et al. Scoping review of approaches used for remote access parathyroidectomy: A contemporary review of techniques, tools, pros and cons. *Head Neck* 2022; 44, 1976-1990.

26. Witzel K, von Rahden BHA, Kaminski C, Stein HJ. Transoral access for endoscopic thyroid resection. *Surg. Endosc.* 2008; 22, 1871-5.
27. Wilhelm T, Metzger A. Endoscopic minimally invasive thyroidectomy: first clinical experience. *Surg. Endosc.* 2010; 24, 1757-1758.
28. Wilhelm T, Metzger A. Endoscopic minimally invasive thyroidectomy (eMIT): some clarifications regarding the idea, development, preclinical studies, and application in humans. *Surg. Endosc.* 2010. doi:10.1007/s00464-010-1312-7
29. Wilhelm T, Harlaar JJ, Kerver A, Kleinrensink GJ, Benhidjeb T. Surgical anatomy of the floor of the oral cavity and the cervical spaces as a rationale for trans-oral, minimal-invasive endoscopic surgical procedures: results of anatomical studies. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2010; 267, 1285-90.
30. Richmon JD, Pattani KM, Benhidjeb T, Tufano RP. Transoral robotic-assisted thyroidectomy: a preclinical feasibility study in 2 cadavers. *Head Neck* 2011; 33, 330-3.
31. Richmon JD et al. Transoral robotic-assisted thyroidectomy with central neck dissection: preclinical cadaver feasibility study and proposed surgical technique. *J. Robot. Surg.* 2011; 5, 279-82.
32. Karakas E et al. Transoral thyroid and parathyroid surgery-development of a new transoral technique. *Surgery.* 2011; 150, 108-15.
33. Karakas E et al. Transoral parathyroid surgery--a new alternative or nonsense? *Langenbeck's Arch. Surg.* 2014; 399, 741-5.
34. Anuwong A. Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach: A Series of the First 60 Human Cases. *World J. Surg.* 2016; 40, 491-7.
35. Anuwong A et al. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA): indications, techniques and results. *Surg. Endosc.* 2018; 32, 456-465.
36. Anuwong A, Kim HY, Dionigi G. Transoral endoscopic thyroidectomy using vestibular approach: updates and evidences. *Gland Surg.* 2017; 6, 277-284.
37. Sasanakietkul T, Jitpratoom P, Anuwong A. Transoral endoscopic parathyroidectomy vestibular approach: a novel scarless parathyroid surgery. *Surg. Endosc.* 2017; 31, 3755-3763.
38. Razavi CR, Shaear M, Ranganath R, Russell JO, Tufano RP. Transoral Endoscopic Parathyroidectomy: Early Outcomes from a North American Series. *J. Am. Coll. Surg.* 2019; 229, S83.
39. Entezami P, Boven L, Ware E, Chang BA. Transoral endoscopic parathyroidectomy vestibular approach: A systematic review. *Am. J. Otolaryngol.* 2021; 42, 102810.
40. Grogan RH et al. One hundred and one consecutive transoral endoscopic parathyroidectomies via the vestibular approach for PHPTH: a worldwide multi-institutional experience. *Surg. Endosc.* 2022; 36, 4821-4827.
41. Tolley N et al. Long-term prospective evaluation comparing robotic parathyroidectomy with minimally invasive open parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Head Neck.* 2016; 38 Suppl 1, E300-6.
42. Zhou S, Zhang C, Li D. Approaches of robot-assisted neck dissection for head and neck cancer: a review. *Oral Surg. Oral Med. Oral Radiol.* 2016; 121, 353-359.
43. Tolley N et al. Long-term prospective evaluation comparing robotic parathyroidectomy with minimally invasive open parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Head Neck.* 2016; 38, E300-E306.
44. Paspala A et al. Robotic-assisted parathyroidectomy and short-term outcomes: a systematic review of the literature. *J. Robot. Surg.* 2020; 14, 821-827.

45. Ozdenkaya Y, Ersavas C, Arslan NC. Robotic transoral vestibular parathyroidectomy: Two case reports and review of literature. *World J. Clin.* 2018; cases 6, 542-547.
46. Anuwong A, Ketwong K, Jitpratoom P, Sasanakietkul T, Duh QY. Safety and Outcomes of the Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach. *JAMA Surg.* 2018; 153, 21-27.
47. You JY et al. Transoral Robotic Thyroidectomy Versus Conventional Open Thyroidectomy: Comparative Analysis of Surgical Outcomes in Thyroid Malignancies. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* 2019; A 29, 796-800.
48. Tae K et al. Safety and efficacy of transoral robotic and endoscopic thyroidectomy: The first 100 cases. *Head Neck.* 2020; 42, 321-329.
49. Sun H et al. Comparison Between Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach (TOETVA) and Conventional Open Thyroidectomy for Patients Undergoing Total Thyroidectomy and Central Neck Dissection: A Propensity Score-Matching Analysis. *Front. Oncol.* 2022; 12, 856021.
50. Wong KA et al. How can cardiothoracic and vascular medical devices stay in the market? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2016; 23, 940-948.
51. Arora A, Garas G, Tolley N. Robotic Parathyroid Surgery: Current Perspectives and Future Considerations. *ORL.* 2018; 80, 195-203.

Capítulo 15

PARATIROIDECTOMÍA MINI INVASIVA CLÁSICA

José Luis Novelli

La paratiroidectomía es el tratamiento estándar para el hiperparatiroidismo primario (HPT1). El objetivo es extirpar la glándula paratiroides que produce exceso de parathormona (PTH). También es el tratamiento quirúrgico para pacientes con enfermedad multiglandular y en pacientes donde la localización preoperatoria de la/s glándula/s afectada/s fue infructuosa.

En el caso del HPT producido por un adenoma, anteriormente se identificaban las cuatro paratiroides y se resecaba el adenoma. Este procedimiento cambió con los nuevos métodos de diagnóstico por imágenes que permitieron localizar la glándula afectada preoperatoriamente, permitiendo realizar una paratiroidectomía mínimamente invasiva unilateral (PMI)^{1, 2}.

La PMI permite una cervicotomía pequeña y menos disección de tejidos, favoreciendo el procedimiento, disminuyendo el dolor postquirúrgico y mejorando la estética de la cicatriz quirúrgica.

La paratiroidectomía total (las cuatro glándulas) y la paratiroidectomía subtotal (se deja un pequeño remanente de una glándula *in situ* o autotrasplantada) están indicadas en los casos de hiperplasias difusas de las glándulas, en el HPT secundario (HPT2) o terciario (HPT3). La paratiroidectomía total con autotrasplante conlleva un mayor riesgo de hipocalcemia permanente, mientras que en la paratiroidectomía subtotal el riesgo de recurrencia del HPT es mayor^{3, 4}.

Cualquiera fuera la extensión quirúrgica elegida, la localización preoperatoria de las glándulas enfermas es fundamental para la PMI. Los estudios de imágenes de identificación y localización han sido descriptos en capítulos anteriores.

Equipamiento específico

Además de los elementos convencionales para cualquier cirugía, para realizar una paratiroidectomía, eventualmente se requiere contar con electrocoagulador bipolar, bisturí armónico y/o dispositivos electrónicos de sutura

(según la preferencia del cirujano), disponibilidad para realizar biopsia anatomopatológica intraoperatoria por congelación y equipo para monitorizar la función del nervio laríngeo recurrente (a fin de reducir el riesgo de lesión nerviosa durante el procedimiento, especialmente en las reintervenciones)^{5, 6}.

La PMI con la resección solo del adenoma señalado se vio favorecida por la utilización del dosaje de PTH intraoperatoria (iPTH) (confirmando la extirpación de la glándula hiperfuncionante y descartando un segundo adenoma)⁷.

Cuando las glándulas son difíciles de localizar, en algunas oportunidades hemos utilizado la ecográfica intraoperatoria (no todos los servicios disponen de esta tecnología)⁸.

Técnica quirúrgica

Las dos opciones de abordaje quirúrgico para el tratamiento de HPT son la PMI y la exploración bilateral del compartimento anterior del cuello.

Aunque una proporción significativa de pacientes con HPT1 (80-85%) tiene un solo adenoma, se debe considerar la posibilidad de enfermedad de múltiples glándulas, tanto durante el proceso de planificación de la cirugía como durante el procedimiento.

Abordaje unilateral

La PMI es un enfoque que planifica la exploración unilateral del cuello. Los estudios de imagen preoperatorios que identifican una glándula paratiroides agrandada (presumiblemente un adenoma paratiroides único) permiten al cirujano reseccionar solo la glándula afectada con exploración limitada. Se utiliza como complemento la medición de iPTH para confirmar la resección adecuada.

El posicionamiento del paciente es crítico: se lo coloca en decúbito dorsal con ambos brazos a los lados. Una almohada inflable debajo de los omóplatos que se utiliza para extender el cuello. Se le colocan gafas protectoras⁹.

Una vía intravenosa periférica de gran calibre permite la administración de líquidos y medicamentos. Otra vía, generalmente del dorso del pie, permite la extracción de sangre periférica para obtener muestras de sangre seriadas para la medición de iPTH¹⁰. El primer dosaje sérico de iPTH se realiza antes de la manipulación del cuello (basal).

La PMI se puede realizar bajo anestesia general o regional. La anestesia general se usa comúnmente en la mayoría de los centros quirúrgicos. Se pueden realizar paratiroidectomías iniciales con glándulas bien localizadas y paratiroidectomías reoperatorias seleccionadas, con el paciente despierto. Consiste en un bloqueo nervioso cervical superficial adecuado. Es necesario para el éxito de este procedimiento que la sedación deba ser realizada con precisión por un equipo de anestesia experimentado. Nosotros no tenemos experiencia en este tipo de procedimiento anestésico.

Procedimiento quirúrgico

Se realiza una incisión cervical horizontal de unos 3-4 cm, a dos traveses (de dedo) por encima de la horquilla esternal, intentando seguir un pliegue cutáneo, para su mayor ocultamiento. Hay que recordar que la incisión es lo único que preocupará a lo largo del tiempo a muchos pacientes (Figura 1). Esta cirugía se facilita si el cirujano utiliza lentes de magnificación de 2x.



Figura 1. Individualización preoperatoria del adenoma, marcación cervical de la incisión. Glándula individualizada posterior al polo superior del lóbulo tiroideo.

Unidad de Tiroides del Grupo Oroño, Rosario, Argentina.

Una vez hecha la cervicotomía y tallado de colgajos cutáneos, se realiza un abordaje lateral del lado señalado por los estudios de localización por imágenes preoperatorios (en vez de abrir en la línea media como en una tiroidectomía) para exponer fácilmente la cara lateral y posterior de la tiroides y el surco tráqueo-faríngeo-esofágico. Se secciona la aponeurosis cervical superficial sobre el borde anterior del músculo esternocleidomastoideo (ECM) y se lo separa de los músculos pretiroideos. Se liga y se secciona el músculo omohioideo, se separan hacia afuera el músculo ECM y el paquete vásculo-nervioso, dejando ver la tiroides cubierta por los músculos pretiroideos. Queda un campo entre la carótida y la cara lateral y posterior de la tiroides, la tráquea y el esófago: en la profundidad de este espacio se encuentran la aponeurosis profunda y la grasa de la región, y por debajo, el plano prevertebral, atravesado por la arteria carotídea inferior y el nervio recurrente¹¹.

El adenoma único se encuentra como un nódulo bien diferenciado de la glándula y tejido circulante por su color. La glándula agrandada se disecciona y se separa del tejido circundante sin dañar el nervio laríngeo recurrente,

especialmente en la disección de las glándulas paratiroides inferiores (Figura 2). Es importante no romper la cápsula glandular en casos de neoplasia maligna, pero también en enfermedades benignas, para prevenir la paratiromatosis (diseminación de tejido paratiroides).

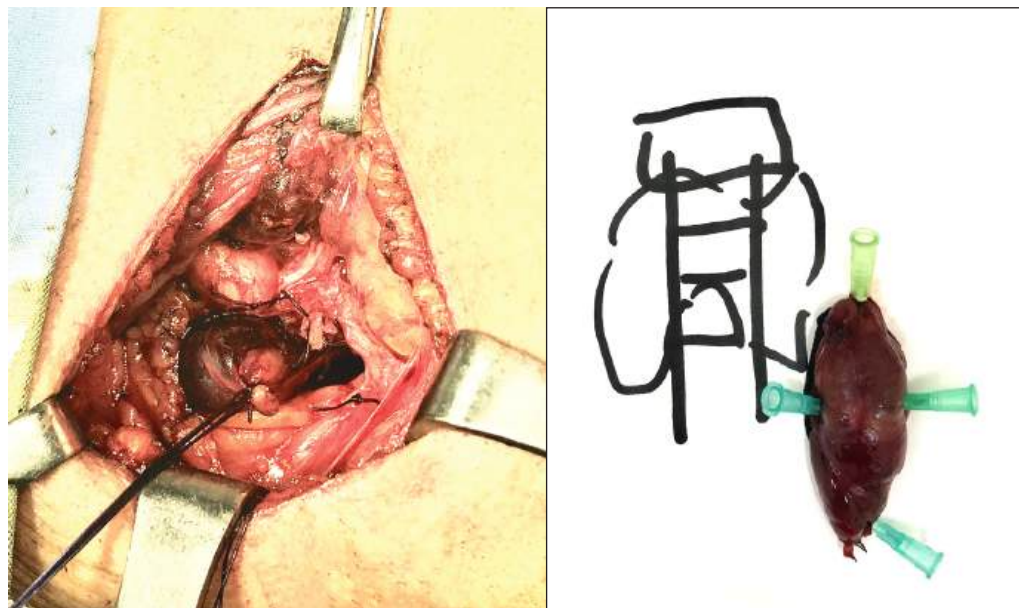


Figura 2. *Izquierda:* adenoma de 60 mm diámetro mayor situado entre el esófago y la tráquea, detrás del lóbulo tiroides, sobre el nervio recurrente. *Derecha:* esquema a mano alzada mostrando localización del adenoma hallado con respecto a la glándula tiroides y preparado para enviar al Departamento de Anatomía Patológica para la congelación.

Unidad de Tiroides del Grupo Oroño, Rosario, Argentina.

La muestra de tejido resecada se envía al Departamento de Patología para realizar estudio anatomopatológico por congelación para confirmación de una glándula paratiroides (Figura 3).

Se realiza dosaje sérico de iPTH según protocolo. Si no desciende al nivel esperado, se debe continuar explorando la hiperactividad en otras glándulas.

En comparación con la exploración paratiroidea bilateral, la PMI tiene resultados clínicos similares en términos de tasa de recurrencia, persistencia y reintervención, pero con tasas de complicaciones generales significativamente más bajas y un tiempo quirúrgico más corto¹².

Abordaje central bilateral

Si una glándula patológica no se puede identificar preoperatoriamente, si hay enfermedad tiroidea coexistente que requiere cirugía o si existe una sospecha de enfermedad de múltiples glándulas o HPT familiar, el método preferido

de intervención es el abordaje bilateral. El propósito es visualizar las cuatro glándulas paratiroides, identificando la única patológica o visualizándolas todas enfermas. Además, este abordaje debe ser la opción estándar en cirugías de HPT2 y HPT3¹³.



Figura 3. Adenoma de paratiroides de 60 mm céfalo-caudal resecado que se envía para estudio anatomopatológico intraoperatorio por congelación.

Unidad de Tiroides del Grupo Oroño, Rosario, Argentina.

Procedimiento quirúrgico

Se realiza una incisión transversal de cuello de aproximadamente de 4 cm de ancho, por debajo del cricoides, tratando de dejar libre el hueco supraesternal.

A continuación, se elevan, en una sola capa, la piel, la grasa subcutánea y el músculo platisma. Las venas superficiales no se levantan con el colgajo, respetando, por ende, la fascia que las contiene, evitando de esta manera sangrados innecesarios. Este colgajo superior se disecciona en un plano avascular hasta la escotadura del cartílago tiroideo; el colgajo inferior se baja hasta exponer la horquilla esternal.

Después se separan los músculos infrahiodeos en la línea media, recordando que la línea fascial de separación es más evidente en la zona inferior del campo quirúrgico. Con disección roma o digital se liberan los músculos esternohioideo y esternotiroideo de la cápsula tiroidea y se expone el lóbulo tiroideo.

Para movilizar el lóbulo tiroideo de su lecho es necesario seccionar y ligar varias venas tiroideas medias laterales. Para poder retraer lateralmente la tiroides, se tracciona medialmente el lóbulo con pinzas atraumáticas. El campo quirúrgico no debe sangrar porque tiñe las glándulas paratiroides y la grasa

que la enmascara. La hemostasia se obtiene por electrocoagulación o ligadura mediante ataduras. El reconocimiento del nervio recurrente y el cruzamiento de éste con la arteria tiroidea inferior es fundamental. Algunos servicios disponen habitualmente de neuromonitoreo del nervio recurrente.

El protocolo sugiere comenzar con la búsqueda de la glándula superior derecha e inferior derecha y luego contralateralmente, en el mismo orden. Si no se las encuentra en su sitio habitual, se investiga el espacio para y retrofaríngeo y en última instancia, el espacio retroesofágico. Recordar también que las paratiroides pueden tener una localización subcapsular o intratiroidea. Una exploración similar se hace en el lado contralateral.

Es importante movilizar completamente la tiroides para buscar una glándula paratiroides faltante. Si falta la glándula superior, se debe explorar el surco traqueoesofágico, el espacio retrofaríngeo y por encima del cartílago tiroides. La búsqueda de una glándula inferior faltante debe comenzar con una exploración exhaustiva del polo inferior de la tiroides y el tejido blando circundante. Si no se encuentra la glándula, es razonable realizar una timectomía cervical formal (o al menos levantar el timo para examinarlo)¹⁴ (Figura 4).

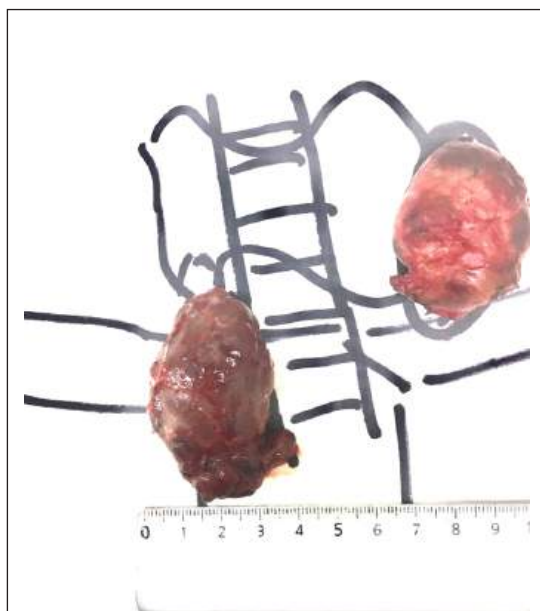


Figura 4. Doble adenoma. En esta mujer se había explorado primero el lado izquierdo. Los dosajes de PTHi indicaban claramente la existencia del otro adenoma. Debido al tamaño conocíamos su existencia, informada por las imágenes preoperatorias. Pieza quirúrgica preparada para enviar al Departamento de Anatomía Patológica.

Unidad de Tiroides del Grupo Oroño, Rosario, Argentina.

En pacientes con hiperplasia de cuatro glándulas, extirpamos tres glándulas y media. La media glándula remanente puede dejarse *in situ* o implantarse en el músculo ECM.

El carcinoma paratiroideo debe researse completamente, lo que requiere una resección en bloque de la masa paratiroidea, y cualquier tejido adyacente que haya sido invadido. Generalmente muy adherido al lóbulo tiroideo. La resección quirúrgica completa con márgenes microscópicamente negativos es el tratamiento recomendado y ofrece la mejor posibilidad de curación¹⁵.

Interpretación de los dosajes intraoperatorios de PTH

En el momento de la resección de la glándula diana, se obtienen muestras adicionales de PTH. La interpretación de las mediciones de iPTH requiere experiencia. Los “criterios de Miami” fueron desarrollados inicialmente por Irvin et al (1991) quienes refirieron que la cura bioquímica se sugiere por un descenso en la PTH >50% de la línea de base, de 10 a 15 minutos después de la resección de la glándula objetivo¹⁶. Un corolario de los criterios de Miami, al que adhieren muchos expertos, es que la PTH posterior a la resección debe descender hasta el rango normal antes de que se pueda confirmar la curación bioquímica¹⁷. Sin embargo, un nivel de corte arbitrario como un descenso del 50% produce mucha menos información que el análisis de la pendiente de la curva generada por las mediciones secuenciales de iPTH.

Cuando un solo adenoma es la causa de la enfermedad, la resección de la glándula afectada generalmente resulta en una curva con una pendiente pronunciada, que se estabiliza hacia el extremo inferior del rango normal. En el contexto de la enfermedad multiglandular, la resección de una sola glándula da como resultado una meseta, que ocurre a niveles elevados o en el extremo superior del rango normal, requiriendo exploración y resección adicionales. Como el ejemplo mostrado en la Figura 4.

Se ha desarrollado un modelo matemático computarizado que utiliza datos de iPTH para predecir el porcentaje de probabilidad de curación para un paciente individual¹⁸; en el futuro, el uso de dicho modelo podría ser de gran ayuda en la interpretación de los niveles de iPTH, particularmente durante casos complejos.

Otros abordajes

La paratiroidectomía se ha vuelto menos invasiva a medida que se han desarrollado nuevos enfoques en la búsqueda de una incisión cosméticamente superior.

La técnica endoscópica videoasistida para la paratiroidectomía, desarrollada por Miccoli et al, se realiza a través de una incisión de 1,5 cm en el cuello y produce una cervicotomía de excelente estética¹⁹. Otras técnicas endoscópicas y robóticas han utilizado incisiones transaxilares, transmamarias y postauriculares, en un intento de evitar una incisión en el cuello²⁰⁻²⁴. La paratiroidectomía transoral “orificio natural” no requiere incisión en la piel²⁵. Sin embargo, no está claro aún que los diversos enfoques robóticos o endoscópicos ofrezcan una ventaja significativa en términos de cosmesis.

Los enfoques robóticos y endoscópicos son relativamente caros, requieren más tiempo de ejecución operatoria, exigen también tecnología sofisticada que no está disponible de manera uniforme en los diferentes centros y puede estar asociada con una mayor morbilidad^{26, 27}.

Las paratiroidectomías clásicas mini invasivas se realizan rutinariamente a través de una incisión de Kocher abreviada de 2,5 cm a 3,5 cm colocada a lo largo de los pliegues de la piel existentes. Esta incisión suele ser casi invisible una vez que está completamente cicatrizada, a largo tiempo los pacientes la aceptan. Con muy buen resultado cosmético.

Bibliografía

1. Siperstein A, Berber E, Barbosa GF et al. Predicting the success of limited exploration for primary hyperparathyroidism using ultrasound, sestamibi, and intraoperative parathyroid hormone: analysis of 1158 cases. *Ann Surg*. 2008; 248(3): 420-428. doi:10.1097/SLA.0b013e3181859f71
2. Casella C, Rossini P, Cappelli C, Nessi C, Nascimbeni R, Portolani N. Radioguided Parathyroidectomy with Portable Mini Gamma-Camera for the Treatment of Primary Hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol* 2015; article ID 134731. doi.org/10.1155/2015/134731
3. Joy MS, Karagiannis PC, Peyerl FW. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment. *J Manag Care Pharm*. 2007; 13(5): 397-411. doi:10.18553/jmcp.2007.13.5.397
4. Chen J, Jia X, Kong X, Wang Z, Cui M, Xu D. Total parathyroidectomy with auto-transplantation versus subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: A systematic review and meta analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2017; 22(5): 388-396. doi:10.1111/nep.12801
5. Angelos P. Recurrent laryngeal nerve monitoring: state of the art, ethical and legal issues. *Surg Clin North Am*. 2009; 89(5): 1157-1169. doi:10.1016/j.suc.2009.06.010
6. Yarbrough DE, Thompson GB, Kasperbauer JL, Harper CM, Grant CS. Intraoperative electromyographic monitoring of the recurrent laryngeal nerve in reoperative thyroid and parathyroid surgery. *Surgery*. 2004; 136(6): 1107-1115. doi:10.1016/j.surg.2004.06.040
7. Naik AH, Wani MA, Wani KA, Laway BA, Malik AA, Shah ZA. Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring in Guiding Adequate Parathyroidectomy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018; 22(3): 410-416. doi:10.4103/ijem.IJEM_678_17
8. Linhartová M, Mitáš L, Starý K, Munteanu H. Výťažnost peroperační ultrasonografi v chirurgii příštítných tělísek (The value of intraoperative ultrasonography in parathyroid surgery). *Rozhl Chir*. 2012; 91(11): 614-619. Disponible en: <https://www.prolekare.cz/en/journals/perspectives-in-surgery/2012-11/the-value-of-intraoperative-ultrasonography-in-parathyroid-surgery-39405> (Consultado el 31/10/23).
9. Callender GG, Udelsman R. Surgery for primary hyperparathyroidism. *Cancer*. 2014; 120(23): 3602-3616. doi:10.1002/cncr.28891
10. Carling T, Udelsman R. Minimally invasive parathyroidectomy. En: Oertli D & Udelsman R (eds) *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Berlin (Alemania): Springer-Verlag; 2012: 477-479.
11. Novelli JL. Cirugía de las glándulas paratiroides. En: Ariel Sánchez y José Luis Novelli (eds) *Paratiroides*. Rosario (ARG): UNR Editora. 2000. Cap. 12, p. 111.

12. Jinih M, O'Connell E, O'Leary DP, Liew A, Redmond HP. Focused Versus Bilateral Parathyroid Exploration for Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta analysis. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(7): 1924-1934. doi:10.1245/s10434-016-5694-1
13. Gough I. Reoperative parathyroid surgery: the importance of ectopic location and multi gland disease. *ANZ J Surg.* 2006; 76(12): 1048-1050. doi:10.1111/j.1445-2197.2006.03931.x.
14. Jason DS, Balentine CJ. Intraoperative Decision Making in Parathyroid Surgery. *Surg Clin North Am.* 2019; 99(4): 681-691. doi:10.1016/j.suc.2019.04.008
15. Ippolito G, Palazzo FF, Sebag F, De Micco C, Henry JF. Intraoperative diagnosis and treatment of parathyroid cancer and atypical parathyroid adenoma. *Br J Surg.* 2007; 94(5): 566-570. doi:10.1002/bjs.5570
16. Irvin GL 3rd, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyper function. *Am J Surg.* 1991; 162(4): 299-302. doi:10.1016/0002-9610(91)90135-z
17. Richards ML, Thompson GB, Farley DR, Grant CS. An optimal algorithm for intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Arch Surg.* 2011; 146(3): 280-285. doi:10.1001/archsurg.2011.5
18. Udelsman R, Donovan P, Shaw C. Cure predictability during parathyroidectomy. *World J Surg.* 2014; 38(3): 525-533. doi:10.1007/s00268-013-2327-8
19. Miccoli P, Materazzi G, Baggiani A, Miccoli M. Mini invasive video-assisted surgery of the thyroid and parathyroid glands: a 2011 update. *J Endocrinol Invest.* 2011; 34(6): 473-480. doi:10.1007/BF03346715
20. Ikeda Y, Takami H, Niimi M, Kan S, Sasaki Y, Takayama J. Endoscopic thyroidectomy and parathyroidectomy by the axillary approach. A preliminary report. *Surg Endosc.* 2002; 16(1): 92-95. doi:10.1007/s004640080175
21. Landry CS, Grubbs EG, Morris GS et al. Robot assisted trans axillary surgery (RATS) for the removal of thyroid and parathyroid glands. *Surgery.* 2011; 149(4): 549-555. doi:10.1016/j.surg.2010.08.014
22. Choe JH, Kim SW, Chung KW et al. Endoscopic thyroidectomy using a new bilateral axillo breast approach. *World J Surg.* 2007; 31(3): 601-606. doi:10.1007/s00268-006-0481-y
23. Koh YW, Kim JW, Lee SW, Choi EC. Endoscopic thyroidectomy via a unilateral axillo breast approach without gas insufflation for unilateral benign thyroid lesions. *Surg Endosc.* 2009; 23(9): 2053-2060. doi:10.1007/s00464-008-9963-3
24. Lee KE, Kim HY, Park WS et al. Post auricular and axillary approach endoscopic neck surgery: a new technique. *World J Surg.* 2009; 33(4): 767-772. doi:10.1007/s00268-009-9922-8
25. Karakas E, Steinfeldt T, Gockel A et al. Trans oral thyroid and parathyroid surgery--development of a new trans oral technique. *Surgery.* 2011; 150(1): 108-115. doi:10.1016/j.surg.2010.12.016
26. Foley CS, Agcaoglu O, Siperstein AE, Berber E. Robotic transaxillary endocrine surgery: a comparison with conventional open technique. *Surg Endosc.* 2012; 26(8): 2259-2266. doi:10.1007/s00464-012-2169-8
27. Boccara G, Guenoun T, Aidan P. Anesthetic implications for robot-assisted trans-axillary thyroid and parathyroid surgery: a report of twenty cases. *J Clin Anesth.* 2013; 25(6): 508-512. doi:10.1016/j.jclinane.2012.10.012

Capítulo 16

PARATIROIDECTOMIA MINI INVASIVA VIDEO ASISTIDA (MIVAP)

Paolo Miccoli
Leonardo Rossi

Aunque en su momento se consideró una entidad rara, hoy en día el hiperparatiroidismo primario (HPP) se considera una enfermedad bastante común, cuyo tratamiento es principalmente quirúrgico. De hecho, las guías recientes reservan un papel limitado para el tratamiento médico, e incluso los pacientes inicialmente etiquetados como asintomáticos, tras una evaluación en profundidad, podrían ser dignos de tratamiento quirúrgico¹. En un estudio prospectivo aleatorizado, los resultados a largo plazo de los pacientes operados fueron significativamente mejores que los de los pacientes tratados médicamente o bajo vigilancia².

Probablemente, una contribución importante a la extensión del tratamiento quirúrgico ha devenido de la tendencia cada vez más frecuente hacia la cirugía mínimamente invasiva para extirpar los adenomas paratiroides. De hecho, este abordaje se asocia con un postoperatorio menos doloroso y mejores resultados estéticos, aspectos que pueden haber favorecido la aceptación de la cirugía como la mejor opción terapéutica³. Además, las mejoras en la localización preoperatoria o el empleo de la dosificación intraoperatoria rápida de PTH (qPTH), sin duda han contribuido a la difusión de los abordajes mínimamente invasivos.

El primer procedimiento endoscópico cervical fue realizado por Gagner en un paciente que sufría de HPP debido a hiperplasia multiglandular⁴. En 1997, Miccoli y col desarrollaron la técnica MIVAP (paratiroidectomía mini-invasiva video asistida) que ha ganado progresivamente una amplia aceptación y se ha generalizado en muchos centros de alto volumen como primera opción quirúrgica⁵. De hecho, el HPP surge como una patología ideal para ser abordada endoscópicamente: el tumor responsable suele ser benigno y rara vez supera los 2-3 cm de diámetro; además, es un procedimiento que no requiere reconstrucción quirúrgica.

Indicaciones para el tratamiento quirúrgico del HPP

Se recomienda el tratamiento quirúrgico para todos los pacientes con HPP sintomático. Aunque persisten aspectos en debate, se continúa recomendando la paratiroidectomía en casos de HPP asintomáticos, en presencia de al menos uno de los siguientes criterios:

- calcio superior a 1 mg/dL respecto al valor superior del laboratorio de referencia;
- presencia de fractura vertebral o densidad mineral ósea con T-score <-2,5 en cualquier región examinada;
- clearance de creatinina o tasa de filtración glomerular estimada en <60 ml/min o hipercalcemia (>250 mg/día en mujeres y >300 mg/día en hombres) o nefrocalcinosis o nefrolitiasis
- menores de 50 años¹.

Indicaciones para la MIVAP

Una cuidadosa selección de pacientes permite obtener excelentes resultados, manteniendo baja la tasa de conversión. Globalmente, el porcentaje de pacientes candidatos a MIVAP varía entre el 25% [6] y el 66%³, según la serie de casos. El candidato ideal para MIVAP es un paciente HPP con un adenoma único bien localizado (con ecografía y gammagrafía concordantes) y cuello sin cirugía previa, aunque es posible la exploración bilateral. Sin embargo, existen condiciones que representan contraindicaciones absolutas o relativas a la MIVAP:

A. Contraindicaciones absolutas

- bocio tiroideo;
- recurrencia de la patología;
- cirugía cervical extensa previa;
- carcinoma de paratiroides;
- formas familiares de HPP.

B. Contraindicaciones relativas

- adenomas de más de 3 cm de diámetro máximo (según la forma y la ubicación, incluso los adenomas grandes pueden eliminarse);
- falta de localización preoperatoria (incluso se puede realizar la exploración cervical bilateral con la técnica MIVAP);
- cirugía cervical contralateral al adenoma sospechado (potencialmente, es posible realizar MIVAP con un acceso lateral);
- irradiación previa del cuello;
- presencia de pequeños nódulos tiroideos (incluso es posible realizar una tiroidectomía en ese contexto).

Evaluación preoperatoria

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de HPP, es obligatoria la localización correcta de la lesión antes de realizar MIVAP u otros abordajes mínimamente invasivos. La localización suele basarse en la ecografía cervical y en la gammagrafía con Sestamibi marcado con ^{99m}Tc (Tecnecio).

En muchos casos, se realizan ambos estudios. La ecografía cervical en manos expertas, frente a la gammagrafía, puede tener la ventaja de aportar más detalles anatómicos, definiendo mejor el tamaño y posición del adenoma y su relación con las estructuras vasculares.

Es importante señalar en el estudio preoperatorio que en caso de niveles elevados de calcio puede ser necesaria una hidratación intensa con hospitalización simultánea.

Técnica quirúrgica

Instrumentación: el kit MIVAP

1. endoscopio de 5 mm, 30°;
2. espátula-aspirador Miccoli;
3. espátula roma de Miccoli;
4. tijeras Bellucci;
5. pinzas de Bellucci;
6. dos pares de pequeños retractores;
7. aplicador de clips vasculares de 3 mm y 5 mm;
8. bisturí eléctrico monopolar con hoja aislada hasta una distancia de 5 mm de la piel;
9. disector de ultrasonidos, 5 mm.

Procedimiento quirúrgico

La operación regularmente se realiza bajo anestesia general con intubación orotraqueal; sin embargo, la MIVAP también se puede realizar bajo anestesia locorregional con bloqueo cervical bilateral en pacientes seleccionados⁷.

El paciente se coloca en decúbito supino; el cuello no se hiperextiende para evitar la reducción del espacio operatorio debajo de los músculos pretiroideos. El campo operatorio, con la piel cubierta por una película transparente estéril para evitar quemaduras en los bordes, permite una eventual conversión a cervicotomía tradicional.

Se realiza una incisión transversal de unos 15 mm, 2 cm por encima del manubrio esternal; la grasa subcutánea y el platisma se disecan cuidadosamente para evitar el más mínimo sangrado. Por lo tanto, la "línea alba" se abre longitudinalmente unos 3-4 cm. Los músculos pretiroideos del lado donde se supone que se encuentra el adenoma sobre la base de los exámenes instrumentales preoperatorios, se retraen suavemente con un pequeño retractor convencional; se coloca con cuidado un segundo retractor directamente sobre

la glándula tiroides, que se tira hacia medial y hacia arriba. La disección del lóbulo de los músculos pretiroides se realiza bajo visión directa.

Inicio de la fase endoscópica: se introduce por la incisión un endoscopio de 30°, de 5 mm de diámetro; también se insertan los instrumentos quirúrgicos dedicados y muy delgados (espátulas atraumáticas, aspiradores en forma de espátula, pinzas y tijeras tipo otorrinolaringológicas y clips vasculares). El procedimiento es realizado por el operador (quien usa la espátula de disección y otros instrumentos), el primer asistente (quien sostiene el endoscopio) y el segundo asistente (quien mantiene el campo operatorio usando los pequeños retractores).

El primer paso de la disección endoscópica es la sección de la vena tiroidea media, que se puede realizar entre clips (clips vasculares de 5 mm) o con bisturí ultrasónico. En este punto, el campo operatorio está completamente expuesto (la arteria carótida común lateralmente, el plano vertebral posterior y el surco tirotraqueal medialmente) y puede comenzar la exploración con pequeñas espátulas atraumáticas.

Es importante subrayar que la exploración se inicia primero del lado donde se supone que se encuentra el adenoma, pero la exploración bilateral se puede realizar cómodamente a través de la incisión central. La magnificación endoscópica permite una fácil identificación de las estructuras nobles del cuello y, en particular, del nervio laríngeo recurrente que se busca en la proximidad del punto de referencia constituido por el tubérculo de Zuckerkandl (Figura 1). Una vez que se ha identificado el adenoma, es obligatorio un manejo suave y cuidadoso; cuando se ha reconocido el hilio de la glándula, se puede disecar con clips vasculares convencionales de 5 mm o con el bisturí ultrasónico.

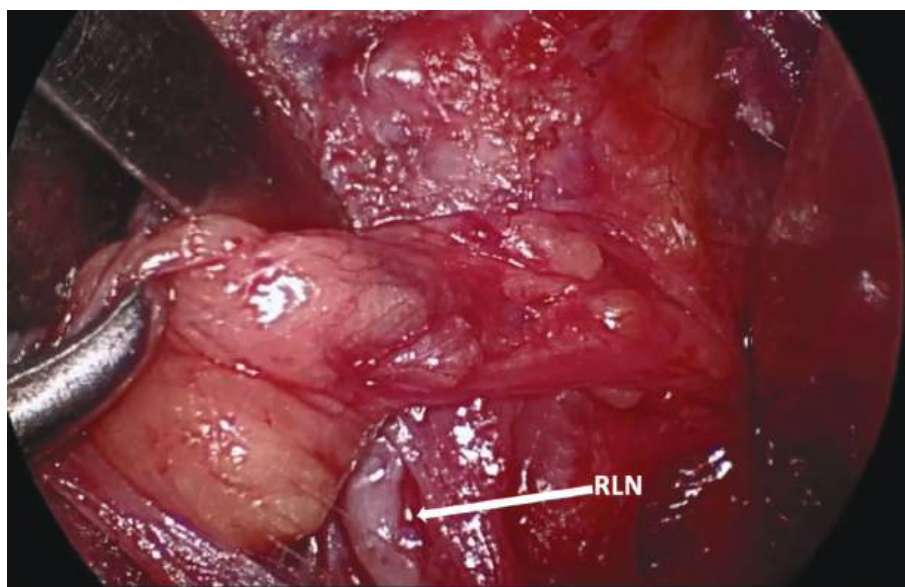


Figura 1. La magnificación endoscópica permite una fácil identificación de las estructuras nobles del cuello y, en particular, del nervio laríngeo recurrente. Con una flecha blanca se indica el nervio (RLN). Con la pinza se separa la paratiroides del nervio.

La glándula debe extirparse sin romper su cápsula para evitar el riesgo de diseminación de las células paratiroides, con el consiguiente riesgo de paratiromatosis. Por lo general, no se necesita hemostasia durante la disección del adenoma. Luego se extrae el adenoma a través de la incisión. Mientras se espera el resultado de la dosificación rápida de la hormona paratiroidea, se cierra la línea alba y posteriormente la piel con pegamento quirúrgico.

Papel de la prueba rápida de PTH en la MIVAP

La prueba rápida de hormona paratiroidea (qPTH) emplea quimioluminiscencia. Representa una alternativa a la exploración de las cuatro glándulas paratiroides y tiene una importancia fundamental durante la paratiroidectomía, en particular en la MIVAP; de hecho, permite evitar disecciones innecesarias o exploraciones cervicales bilaterales y confirma el éxito y la radicalidad de la cirugía. Esta prueba se basa en la corta vida media de la PTH (2-3 minutos), lo que permite evaluar rápidamente la reducción de su concentración. Las dosificaciones de PTH se realizan:

- antes del inicio de la intervención (línea de base);
- en el momento de la manipulación;
- cinco minutos después de la extracción de la glándula paratiroides;
- diez minutos después de la extracción de la glándula paratiroides.

Una reducción de los valores de PTH superior al 50% del valor más alto previo a la escisión confirma la eliminación eficaz del tejido paratiroideo hiperfuncionante con un valor predictivo del 96%⁸.

Papel de la fluorescencia en la MIVAP

Se han propuesto varios enfoques para ayudar al cirujano a identificar las glándulas paratiroides durante la cirugía endocrina. Entre las técnicas desarrolladas más recientemente, recordamos la autofluorescencia, es decir, una propiedad intrínseca de las paratiroides de emitir una señal fluorescente cuando son iluminadas por luz en el espectro infrarrojo cercano; esta propiedad fue documentada por primera vez por Paras y col en 2011⁹. Otra técnica introducida recientemente es la fluorescencia que utiliza verde de indocianina como medio de contraste, un fluoróforo exógeno con un perfil de seguridad extremadamente favorable¹⁰. Aunque ambas técnicas se han utilizado para la localización de las glándulas paratiroides, en una reciente investigación intercontinental de Delphi se encontró que la autofluorescencia es más útil en la identificación de las glándulas paratiroides durante la paratiroidectomía que la fluorescencia verde de indocianina. Este aspecto se debe principalmente al hecho de que la autofluorescencia aprovecha una propiedad intrínseca de las paratiroides, lo que las hace de 2 a 11 veces más fluorescentes que las estructuras circundantes, mientras que la tiroidea también absorbe el verde de indocianina, lo que puede hacer que la imagen durante la paratiroidectomía sea menos nítida. El papel de la fluorescencia verde de indocianina parece ser más apropiado para predecir la función paratiroidea una vez que se ha extirpado la tiroidea durante la tiroidectomía^{11, 12}.

Un estudio reciente publicado por Demarchi y col documenta que en la autofluorescencia la mayoría de los adenomas paratiroides muestra un patrón heterogéneo, con la porción del adenoma significativamente menos fluorescente que el tejido paratiroideo normal; los autores concluyen que esta propiedad puede aprovecharse no solo para la localización de las paratiroides, sino también para discriminar entre paratiroides normales y adenomatosas¹³ (Figura 2).



Figura 2. Autofluorescencia: patrón heterogéneo de un adenoma paratiroideo extirpado con la técnica MIVAP.

Resultados quirúrgicos

La adopción de una técnica quirúrgica alternativa debe garantizar una tasa de éxito y complicaciones comparable a la técnica estándar. En el caso de la paratiroidectomía, que con el abordaje tradicional garantiza un 95% de éxito¹⁴ con una tasa de complicaciones insignificante, este objetivo es especialmente ambicioso.

Las principales complicaciones están representadas por hipoparatiroidismo y lesión del nervio laríngeo recurrente. En cuanto a la MIVAP, el hipoparatiroidismo es particularmente raro, probablemente debido a la mínima manipulación y la mejora de la visión endoscópica. Además, a menudo se llega a la cirugía con una buena localización de la lesión, lo que minimiza la necesidad de disección; además, con la ayuda de qPTH, se puede evitar la extracción innecesaria de glándulas ligeramente agrandadas con función normal^{15, 16}. En cuanto a la tasa de lesión del nervio laríngeo recurrente, se reporta inferior al 1%, tanto considerando casos con técnicas abiertas¹⁶ como endoscópicas¹⁷.

Actualmente, no hay evidencia de una mayor incidencia de HPP persistente después de la MIVAP en comparación con la cirugía abierta. En nuestra serie, la tasa de persistencia de la HPP es inferior al 2%, mientras que otras

series reportan tasas en torno al 4-5%¹⁷⁻¹⁹, comparables a las obtenidas en cirugía abierta¹⁴. No obstante, es importante subrayar que los pacientes sometidos a MIVAP son pacientes muy seleccionados, por lo que estos datos pueden estar influidos por un sesgo de selección.

Como en otros campos de la cirugía endoscópica, en ocasiones es necesaria la conversión a la técnica abierta. Los motivos pueden estar representados por dificultades técnicas, aparición de sangrado tiroideo, sospecha de patología maligna o adenoma intratiroideo o tiempo operatorio prolongado. Sin embargo, en manos expertas la tasa de conversión es muy baja y el acceso mediano aún permite un buen resultado estético sin más incisiones²⁰.

Traducido por Stella Maris Batallés

Bibliografía

1. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, Marcocci C, Minisola S, Perrier N, Sitges-Serra A, Thakker RV, Guyatt G, Mannstadt M, Potts JT, Clarke BL, Brandi ML. International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(11): 2293-2314. doi: 10.1002/jbmr.4677. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36245251
2. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, Oppo A, Miccoli P, Berti P, Bilezikian JP, Pinchera A, Marcocci C. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective randomized clinical trial. *JCEM* 2007; 92(8): 3114-21. doi: 10.1210/jc.2007-0219. Epub 2007 May 29
3. Miccoli P, Berti P, Conte M, Raffaelli M, Materazzi G. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy: lesson learned from 137 cases. *J Am Coll Surg.* 2000; 191(6): 613-8. doi: 10.1016/s1072-7515(00)00737-7. PMID: 11129809
4. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 1996; 83(6): 875. doi: 10.1002/bjs.1800830656. PMID: 8696772
5. Sackett WR, Barraclough B, Reeve TS, Delbridge LW. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg.* 2002; 137(9): 1055-9. doi: 10.1001/archsurg.137.9.1055. PMID: 12215160
6. Gauger PG, Reeve TS, Delbridge LW. Endoscopically assisted, minimally invasive parathyroidectomy. *Br J Surg.* 1999; 86: 1563-66.
7. Miccoli P, Barellini L, Monchik JM, Rago R, Berti PF. Randomized clinical trial comparing regional and general anaesthesia in minimally invasive video-assisted parathyroidectomy. *Br J Surg.* 2005; 92(7): 814-8. doi: 10.1002/bjs.5048. PMID: 15931654
8. Irvin GL. Presidential address: chasin' hormones. *Surgery* 1999; 126 (6): 993-7.
9. Paras C, Keller M, White L, Phay J, Mahadevan-Jansen A. Near-infrared autofluorescence for the detection of parathyroid glands. *J Biomed Opt.* 2011; 16(6): 067012. doi: 10.1117/1.3583571. PMID: 21721833
10. Cui L, Gao Y, Yu H, Li M, Wang B, Zhou T, Hu Q. Intraoperative Parathyroid Localization with Near-Infrared Fluorescence Imaging Using Indocyanine Green

- during Total Parathyroidectomy for Secondary Hyperparathyroidism. *Sci Rep.* 2017; 15;7(1): 8193. doi: 10.1038/s41598-017-08347-6. PMID: 28811539; PMCID: PMC5557759
11. Vidal Fortuny J, Belfontali V, Sadowski SM, Karenovics W, Guigard S, Triponez F. Parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence to predict parathyroid function after thyroid surgery. *Br J Surg.* 2016;103(5):537-43. doi: 10.1002/bjs.10101. Epub 2016; 11. PMID: 26864909; PMCID: PMC5067567
 12. Rossi L, Vasquez MC, Pieroni E, Ambrosini CE, Miccoli M, Cetani F, Elisei R, Materazzi G. Indocyanine green fluorescence and near-infrared autofluorescence may improve post-thyroidectomy parathyroid function. *Surgery.* 2023; 173(1): 124-131. doi: 10.1016/j.surg.2022.06.042. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36244813
 13. Demarchi MS, Karenovics W, Bédard B, De Vito C, Triponez F. Autofluorescence pattern of parathyroid adenomas. *BJS Open.* 2021; 5(1): zraa047. doi: 10.1093/bjsopen/zraa047. PMID: 33609395; PMCID: PMC7893478
 14. Duh QY, Uden P, Clark OH. Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: analysis of a controversy using a mathematical model *World J Surg* 1992; 16: 654-61.
 15. Lorenz K, Nguyen-Thanh P, Dralle H Unilateral open and minimally invasive procedures for primary hyperparathyroidism: a review of selective approaches. *Langenbecks Archives of Surgery* 2000; 385: 106-17.
 16. Irvin GL 3rd, Sfakianakis G, Yeung L et al. Ambulatory parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1996; 131(10): 1074-8.
 17. Lorenz K, Miccoli P, Monchick JM, Düren M, Dralle H. Minimally Invasive Video-assisted Parathyroidectomy: Multiinstitutional Study. *World J Surg* 2001; 25: 704-07.
 18. Goldstein RE, Blewins L, Delbeke D, Martin WH. Effect of minimally invasive radioguided parathyroidectomy on efficacy, length of stay, and costs in the management of primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2000; 231: 732-42.
 19. Monchick JM, Barellini L, Langer P, Kahya A. Minimally invasive parathyroid surgery in 103 patients with local/regional anesthesia, without exclusion criteria. *Surgery* 2002; 131: 502-08.
 20. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Massi M, Picone A, Minuto MN. Results of video-assisted parathyroidectomy: single institution's six-year experience. *World J Surg.* 2004 Dec; 28(12): 1216-8. doi: 10.1007/s00268-004-7638-3. Epub 2004 Nov 11. PMID: 15517483

Capítulo 17

PARATHORMONA INTRAOPERATORIA

Gustavo Dip
Sergio Lejona
Alejandra Lombardo

Desde el descubrimiento anatómico de la glándula paratiroides en 1825 hasta que Collip demostró que la administración de la hormona paratiroidea (PTH) prevenía la tetania y normalizaba el calcio plasmático¹ pasó un siglo. De manera mucho más rápida, en los últimos años se descubrieron diferentes mecanismos moleculares y muchos factores que actúan coordinadamente en la glándula paratiroides para conseguir regular el calcio sérico. La identificación y clonación de los receptores de la PTH, del calcio y de la vitamina D y el conocimiento genético de los desórdenes hereditarios relacionados, permitieron avanzar en el conocimiento de este complicado entramado. Se ha evidenciado también que el fósforo tiene un papel protagonista en la regulación de la PTH.

La PTH es una proteína de 84 aminoácidos codificada en el cromosoma 11p y producida por la glándula paratiroidea. Se sintetiza como preproPTH liberada por la glándula paratiroidea en respuesta a la hipocalcemia para incrementar los niveles circulantes de calcio mediante la activación amino terminal del receptor 1 de la PTH (PTHr1) en riñón y hueso. Su vida media en circulación es muy corta (3-5 min) y su metabolismo es principalmente hepático, si bien el riñón también metaboliza la hormona intacta y algunos fragmentos. Son bien conocidas las acciones sobre órganos clásicos del metabolismo fosfocálcico².

La PTH es muy importante en el diagnóstico de hipocalcemia o hipercalcemia, hiperparatiroidismo e hipoparatiroidismo y en el seguimiento de la patología ósea en pacientes renales, etc. Existen, diversos péptidos paratiroideos circulantes, con diferente función e incluso que actúan a través de diferente receptor. La Figura 1³ muestra un esquema de los diferentes fragmentos de PTH circulantes conocidos en la actualidad:

1) La PTH intacta (PTH 1-84) está constituida por un péptido de 84 aminoácidos (AA), que se obtiene por proteólisis consecutiva de dos péptidos más largos de 115 AA y 90 AA respectivamente.

Posee un extremo amino terminal (N-terminal) compuesto de 34 AA, imprescindible para interaccionar con el receptor PTHR1. El extremo opuesto es llamado carboxilo terminal (C-terminal). Esta molécula (PTH 1-84) es la responsable de las funciones clásicas sobre hueso y riñón y sobre la enzima vitamina D-1 alfa hidroxilasa, induciendo la síntesis de calcitriol. Todas estas acciones tienen un único objetivo: elevar el calcio plasmático.

2) Los fragmentos C-terminales son todos aquellos que conservan la porción C-terminal y les falta una serie de AA en la porción N-terminal. Se diferencian dos grupos:

- Los más largos o N-truncados, han perdido una serie de AA en cualquier lugar del segmento comprendido entre los AA 1 a 34. Su existencia ha sido descubierta en los últimos años⁴ y se han denominado *PTH no 1-84* (Figura 1).

- Existe otro grupo de fragmentos C-terminales: aquellos a los que les falta un segmento que va más allá del AA 34 y empiezan su N estructura en la posición 34, 37, 41 y 43. Estos fragmentos son los denominados clásicamente *C-terminales* (Figura 1)

3) Otro fragmento se denomina amino PTH y tiene una secuencia de AA similar a la molécula intacta (1-84) pero presenta una fosforilación en el AA 17⁵ (Figura 1) que limita la capacidad para activar el PTHR1. Se desconoce su función y se ha observado que se sobre expresa en pacientes con carcinoma paratiroideo y en pacientes con hiperparatiroidismo primario y secundario severo⁶.

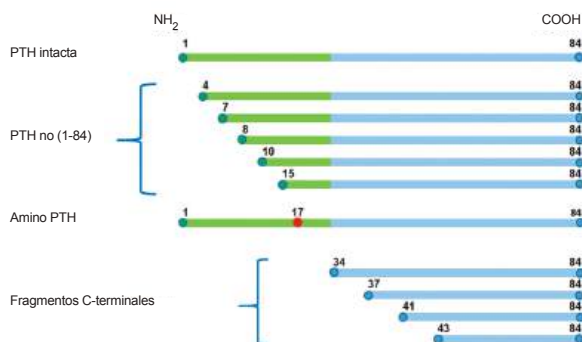


Figura 1. Fragmentos circulantes de PTH. Muestra los diferentes péptidos paratiroideos. La PTH intacta (1-84). La PTH no (1-84) son péptidos que han perdido una serie de AA en cualquier lugar del segmento comprendido entre los AA 1 a 34. De ellos, el más abundante es el fragmento 7-84. La amino PTH tiene una secuencia de AA similar a la molécula intacta (1-84) pero presenta una fosforilación en el AA 17. A los fragmentos C-terminales les falta un segmento que va más allá del AA 34 y empiezan su estructura en la posición 34, 37, 41 y 43.

Medición de PTH en el laboratorio

Si bien el primer ensayo fue publicado en la década de 1980, aún hoy su medición en el laboratorio es un desafío parcialmente resuelto. Entre los

tantos problemas podemos mencionar los fragmentos circulantes que son reconocidos por ensayos de segunda generación, la distinta especificidad de los anticuerpos ante estos fragmentos, la falta de un método de referencia, de estandarización de los ensayos y de definición de cuál debe ser la población ideal para definir un rango de referencia. A su vez, es muy importante que los médicos conozcan estos problemas y los usen como herramientas para la interpretación de un resultado. Es esencial que los laboratorios implementen estrictos procedimientos de control de calidad interno y su participación en un control de calidad externo para evaluar su performance con respecto a sus propias metodologías en relación a otras⁷.

Las primeras determinaciones de los niveles de PTH en suero se realizaron por la técnica de radioinmunoanálisis (RIA) alrededor del año 1980. Se trataba de ensayos montados en los propios laboratorios donde se generaban los anticuerpos y se marcaba la hormona con I-125. En el ensayo se utilizaba un único anticuerpo anti-PTH que detectaba diferentes fragmentos de la hormona, dependiendo de la zona de la misma que reconociera. Así, existían radioinmunoanálisis (RIAs) N-terminales, medios o C-terminales de PTH. Los C-terminales eran los más utilizados, pero como muestra la Figura 2, además de la PTH 1-84 se valoraban todos los demás fragmentos de PTH circulantes, con lo cual se sobre estimaba ampliamente el verdadero valor de la PTH fisiológicamente activa, especialmente en los pacientes con insuficiencia renal, en que la proporción de fragmentos circulantes C-terminales era mucho mayor que en los sujetos con una función renal normal³.

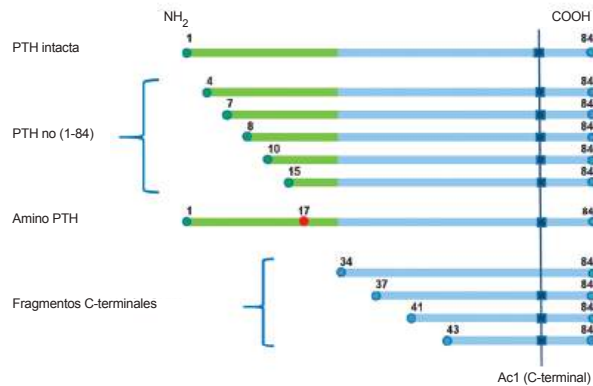


Figura 2. Ensayos de primera generación. Utilizan un anticuerpo dirigido contra la zona C-terminal de la molécula de PTH (Ac1 C-terminal). La línea transversal indica el punto de unión de los fragmentos de PTH con el anticuerpo. Se detectan todos los fragmentos que se unen a dicho anticuerpo. Como puede observarse, además de la PTH 1-84 se valoran todos los demás fragmentos de PTH circulantes, con lo que se sobreestima ampliamente el nivel de PTH intacta.

La situación para los laboratorios fue mejorando, porque comenzaron a existir kits comerciales para la determinación de PTH, con lo que no era

necesario marcar la hormona ni fabricar los anticuerpos para realizar la determinación, aunque el problema de la sobrevaloración de niveles continuaba siendo el mismo. Estos ensayos se han denominado de primera generación (Figura 2).

Un salto cualitativo muy importante se dio en 1987⁸, cuando el *Nichols Institute Diagnostic Inc* desarrolló un ensayo inmuno radiométrico (IRMA) para la detección de la PTH, el primero de los denominados análisis de PTH-intacta. El ensayo utilizaba dos anticuerpos: uno dirigido contra la zona N-terminal (1-34) y otro contra la C-terminal (39-84). Para ser cuantificado, un determinado fragmento tenía que unirse simultáneamente a ambos anticuerpos. Dado que en esas fechas se desconocía la existencia de los fragmentos de PTH denominados no 1-84, descubiertos más recientemente⁴, y del fragmento amino-PTH⁵, la creencia generalizada era que sólo se estaban valorando los niveles de la PTH 1-84 intacta y, por la tanto la PTH fisiológicamente activa.

Teóricamente el ensayo era tan bueno que a partir de diversos estudios realizados comparando histomorfometría con niveles de PTH por el IRMA de Nichols⁹⁻¹¹ se elaboraron las guías *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI)¹² hoy reemplazadas por las normas *Kidney Disease improving Global Outcomes* (KDIGO)⁷. Es importante destacar que con el ensayo del *Nichols Institute Diagnostic Inc* se publicó el rango de referencia de PTH (10-65 pg/ml)

En la Figura 3 se muestran los métodos, que además de detectar la verdadera PTH 1-84 o *PTH intacta*, detectan los fragmentos de la PTH *no 1-84* y la *amino-PTH*, quedando fuera de su valoración únicamente los fragmentos de PTH C-terminales.

Diversas casas comerciales desarrollaron a lo largo del tiempo sus propios kits del tipo IRMA, Elisa, quimioluminiscencia y electroquimioluminiscencia para realizar la medición de la PTH-intacta. En general, todos utilizan anticuerpos dirigidos contra los mismos epítomos del *Nichols Institute Diagnostic Inc*. Estos ensayos se han denominado de segunda generación (Figura 3).

A raíz del descubrimiento de los fragmentos de PTH no 1-84, la propia empresa Nichols (desaparecida en la actualidad del mercado), y otras empresas comerciales como *Scantibodies*, desarrollaron nuevos métodos con dos anticuerpos, en que se conservaba el dirigido contra la zona C-terminal clásico, pero el de la zona N-terminal iba dirigido contra los 4 o 5 primeros aminoácidos de la molécula de PTH, con lo cual ya no se detectaban todos los fragmentos no 1-84, aunque aún se cuantificaba el N-terminal. La Figura 4, muestra los fragmentos detectados por este tipo de ensayos, que se han denominado de tercera generación, de detección de bio-PTH o de detección de PTH entera.

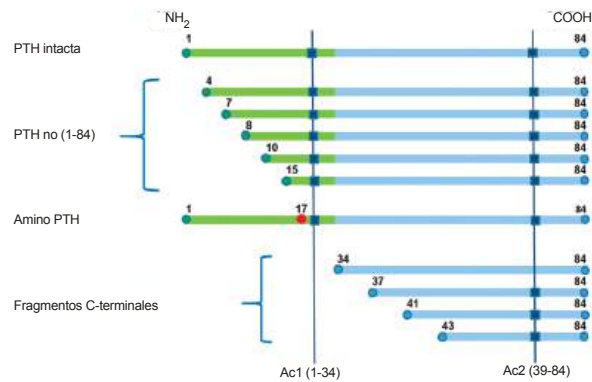


Figura 3. Ensayos de segunda generación. Utilizan dos anticuerpos, uno dirigido contra la zona N-terminal de la molécula (Ac1, contra la zona 1-34) y otro contra la zona C-terminal de la molécula de PTH (Ac2, 39-84). Las líneas transversales indican el punto de unión de los fragmentos de PTH con los anticuerpos. Se cuantifican en el ensayo solo los fragmentos que se unen a ambos anticuerpos. Como puede observarse, además de la PTH 1-84, el ensayo detecta todos los fragmentos PTH no (1-84), y la Amino PTH. Únicamente quedan fuera de la cuantificación los Fragmentos C-terminales.

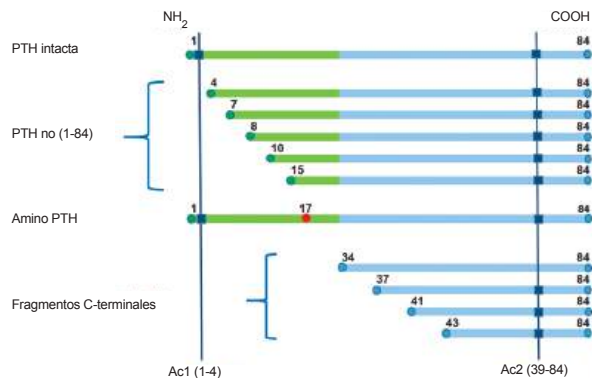


Figura 4. Ensayos de tercera generación. Utilizan dos anticuerpos, uno dirigido contra la zona N-terminal de la molécula (Ac1, solo contra los cuatro o cinco primeros AA de la PTH) y otro contra la zona C-terminal de la molécula de PTH (Ac2, 39-84). Las líneas transversales indican el punto de unión de los fragmentos de PTH con los anticuerpos. Se cuantifican en el ensayo solo los fragmentos que se unen a ambos anticuerpos. Como puede observarse, en este caso solo se detectan la PTH 1-84 y la Amino-PTH.

Teniendo en cuenta las diferencias mencionadas en la configuración antigénica, son lógicas las discrepancias de resultados entre los métodos de segunda y tercera generación, ya que cuantifican diferentes péptidos circulantes. Además existían importantes diferencias entre los propios métodos de una misma generación¹³, llegando a observar desviaciones desde -40% hasta

120%, entre los diversos inmunoensayos comerciales de PTH cuando se referencian frente al IRMA PTH utilizado para establecer las primeras guías de práctica clínica de la *International Kidney Foundation*¹⁵. Esta situación se debe a que los diferentes fabricantes calibraban sus métodos de PTH frente a distintos estándares con orígenes muy diversos (bovino, murino, etc.) con la consiguiente falta de conmutabilidad¹³⁻¹⁵. Este inconveniente fue superado en el año 2009 con la aparición en el mercado del primer estándar internacional de PTH 1-84 humana recombinante (*WHO International Standard Parathyroid Hormone 1-84, human, recombinant NIBSC 95/646*) aunque todavía no todos los fabricantes de kits para la medición de PTH utilizan este estándar para calibrar sus métodos.

Medición de PTH intraoperatoria

Una vez realizado el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario (HPTP), el único tratamiento curativo posible hasta el momento es la paratiroidectomía. Puede llevarse a cabo mediante una exploración cervical bilateral (ECB) o por medio de una paratiroidectomía mínimamente invasiva (MIP) en la que exclusivamente se explora el compartimento cervical en el que se encuentra la glándula paratiroides sospechosa de causar el HPTP. Los resultados de ambas técnicas son comparables, existiendo una mayor tendencia a realizar MIP cuando en las pruebas de localización de imagen se ubica correctamente la glándula afectada. En el caso de que las pruebas de localización resulten negativas o discordantes el tipo de abordaje quirúrgico es controvertido.

Algunos autores defienden que en pacientes no operados con doble negativo de pruebas de localización se debe realizar ECB ante el riesgo de enfermedad multiglandular, y que esta técnica sigue siendo el estándar^{16, 17}. Además, defienden que la ECB sin parathormona intraoperatoria (PTHio), no es solo igualmente efectiva (tasa de curación equivalente), sino que sería más costo-efectiva, porque disminuye el tiempo quirúrgico frente a MIP y el costo económico de la PTHio^{18, 19}. Otros concluyen que se puede realizar MIP en pacientes con pruebas discordantes o negativas con similares tasas de curación, cirugías menos invasivas, menor tiempo quirúrgico y menor cantidad de reintervenciones quirúrgicas, pero con necesidad de emplear PTHio y aducen que el costo de la misma es muy bajo^{19, 20}.

En los últimos veinte años se ha extendido el uso de la monitorización intraoperatoria de la PTH en el tratamiento quirúrgico de HPTP. La vida media de esta hormona es de 3-5 min, por lo que la curva trazada por el nivel de PTHio durante la intervención, permite conocer la cuantía de la extirpación del tejido hiperfuncionante²¹⁻²⁵ y permite determinar el momento en que cesa la secreción anómala de PTH como consecuencia de la extirpación de la glándula hiperfuncionante. Sin embargo, no permite identificar aquellas glándulas que tengan aumento de tamaño patológico pero que en el momento de la intervención no son hipersecretantes^{26, 27}. Por otra parte, el desarrollo de la técnica no es uniforme, hay variaciones en la programación de las muestras y en el criterio de éxito terapéutico. El grupo de la Universidad de Miami ha descrito que los mejores

resultados clínicos se obtienen cuando la PTHio en la muestra extraída a los 10 min tras la extirpación de la glándula patológica disminuye más de un 50% (criterio de Miami) con respecto a la toma previa (basal) realizada en el momento de la sedación^{22, 23, 28-31}. Este tipo de resultados permite confirmar bioquímicamente que todo el tejido paratiroideo hiperfuncionante ha sido resecado. Si la disminución no es más del 50% del valor basal se infiere la presencia de tejido hiperfuncionante adicional por insuficiente caída de PTHio y da oportunidad al cirujano de explorar una segunda lesión y tomar nuevas muestras de sangre a los 10 minutos de la extirpación para la medición de PTHio hasta obtener un descenso mayor al 50% del valor basal o hasta que el cirujano dé por finalizada la cirugía. No se aconseja realizar las tomas de las muestras post resección antes de los 10 min, en parte por el tiempo de vida media de la PTH y por otro lado la misma aumenta por el manoseo local por lo tanto da falsas elevaciones.

En cuanto a la muestra de elección luego de una muy importante revisión se sugiere como muestra óptima para PTH la sangre recolectada en tubos con EDTA ya que es más estable que en suero³², la gran desventaja de estas recomendaciones es que la muestra extraída con EDTA no se puede utilizar para medir calcio.

Afortunadamente en la actualidad el laboratorio clínico cuenta con métodos rápidos (Quimioluminiscencia y Electroquimioluminiscencia) para la medición de la PTHio que oscilan entre los 12 a 18 min según la marca del reactivo y plataforma de medición, se deben excluir los métodos de RIA, IRMA y Elisa por su excesivo tiempo de incubación. Al tiempo de medición se le debe sumar la centrifugación de la muestra para obtener el plasma para realizar el dosaje y el traslado de la misma desde el quirófano hasta el laboratorio. Por esto es importante establecer contacto con el laboratorio que tenga expertos en el tema previo a la cirugía para pre ingresar la orden de solicitud médica, establecer un circuito de urgencia programado para el día de la cirugía en donde se asignan recursos para calibrar el ensayo con suficiente tiempo, recibir las muestras, centrifugar, medir y avisar el cirujano lo antes posible.

Bibliografía

1. Collip JB. The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium. *J Biol Chem* 1925; 63: 395-438.
2. Goodman H M. *Basic Medical Endocrinology*, Fourth Edition 2009; 10: 202-204.
3. de La Piedra C, Fernández E, González Casaus ML, González Parra E. Diferencias en la función de los péptidos paratiroideos. ¿Qué estamos midiendo? *Nefrología* 2008; 28 (2) 123-128.
4. D'Amour P, Brossard JH, Rousseau L y cols. Structure of non-(1-84) PTH fragments secreted by parathyroid glands in primary and secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005; 68: 998-1007.
5. D'Amour P, Brossard JH, Rousseau L y cols. Amino-terminal form of parathyroid hormone (PTH) with immunologic similarities to hPTH (1-84) is overproduced in primary and secondary hyperparathyroidism. *Clin Chem* 2003; 49: 2037-2044.

6. Rubin MR, Silverberg SJ, D'Amour P, Brossard JH, Rousseau L, Sliney J et al. An N-terminal molecular form of parathyroid hormone (PTH) distinct from hPTH (1-84) is overproduced in parathyroid carcinoma. *Clin Chem* 2007; 53: 1470-6.
7. Fradinger E. Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires, República Argentina. *Actual. Osteol* 2015; 11(2): 178-184.
8. Nussbaum S, Zahradnik R, Lavigne J y cols. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem* 1987; 33: 1364-1367.
9. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y y cols. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure- an evolving disorder. *Kidney Int* 1993; 43: 436-442.
10. Hercz G, Pei Y, Geenwood y cols. Aplastic osteodystrophy without aluminium: the role of «supressed» parathyroid function. *Kidney Int* 1993; 44: 860-866.
11. Wang M, Hercz G, Sherrard D y cols. Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminium toxicity. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 836-844.
12. K/DOQI guidelines for the management of renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Supl. 3): S1-S201.
13. Ureña Torres P. The need for reliable serum parathyroid hormone measurements. *Kidney Int* 2006; 70: 240-3.
14. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: S1-201.
15. Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, Chevenne D, Coumaros G, Lawson-Body E et al. Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. *Kidney Int* 2006; 70: 345-50.
16. Nehs MA, Ruan DT, Gawande AA, Moore FDJr, Cho NL. Bilateral neck exploration decreases operative time compared to minimally invasive parathyroidectomy in patients with discordant imaging. *World J Surg.* 2013; 37(7): 1614-7.
17. Michaud L, Balogova S, Burgess A, Ohnona J, Huchet V, Kerrou K et al. A Pilot Comparison of 18F-fluorocholine PET/CT, Ultrasonography and 123I/99mTc-sesta MIBI Dual-Phase Dual-Isotop Scintigraphy in the Preoperative Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Glands in Primary or Secondary Hyperparathyroidism. *Medicine.* 2015; 94(41): 1701.
18. Noureldine SI, Gooi Z, Tufano RP. Minimally invasive parathyroid surgery. *Gland Surg* 2015; 4(5): 410-9.
19. Khafif A, Masalha M, Landsberg R, Domanchevsky L, Bernstine H, Groshar D et al. The role of F18-fluorocholine positron emission tomography/magnetic resonance imaging in localizing parathyroid adenomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019; 276: 1509-16.
20. Scott-Coombes DM, Rees J, Jones G, Stechman MJ. Is Unilateral Neck Surgery Feasible in Patients with Sporadic Primary Hyperparathyroidism and Double Negative Localisation? *World J Surg.* 2017; 41(6): 1494-9.
21. Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA, Gaz RD, Wang C. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery.* 1988; 104: 1121-1127.
22. Irving GL, Prudhomme D, Deriso GT, Sfakianakis G, Chandarlapaty SK. A new approach to parathyroidectomy. *Ann Surg.* 1994; 574-581.
23. Ponce JL, Meseguer M, Sebastián C. Avances en el tratamiento del hiperparatiroidismo primario. *Cir Esp.* 2003; 74: 4-9.

24. Nuño JM, Suso C, Fernández E, Carreira M, Seoane J. Influencia de la determinación rápida intraoperatoria de la paratirina intacta en la cirugía del hiperparatiroidismo primario. *Cir Esp*, 2006; 80: 289-294.
25. Gómez-Palacios A, Taibo MA, Gutiérrez MT, Gómez O, Gómez-Zabala J, Barrios B et al. La determinación peroperatoria de PTHi como factor predictivo de curación en el hiperparatiroidismo. *Cir Esp*, 2006; 79: 114-119.
26. Clerici T, Brandle M, Lange J, Doherty GM, Gauger PG. Impact of intraoperative parathyroid hormone monitoring on the prediction of multiglandular parathyroid disease. *World J Surg*, 2004; 28: 187-192.
27. Wang T, Ostrower S, Heller K. Persistently elevated parathyroid hormone levels after parathyroid surgery. *Surgery*. 2005; 138: 1130-1136.
28. Rodgers S, Lew J, Solorzano C. Primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Oncol*. 2008; 20: 52-58.
29. Solorzano C. Surgical management of primary hyperparathyroidism: state of the art. *Surg Clin North Am*. 2009; 89: 1205-1225.
30. Carneiro-Pla D. Recent findings in the use of intraoperative parathyroid hormone monitoring in parathyroid disease. *Curr Opin Oncol*. 2008; 21: 18-22.
31. Carneiro-Pla D, Solorzano C, Nader M, Ramírez, GL. Irving 3rd Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: Which criterion is the most accurate? *Surgery*, 134 (2003), pp. 973-981.
32. Hanon E, Sturgeon C, Lamb E. Sampling and storage conditions influencing the measurement of parathyroid hormone in blood samples: a systematic review. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51: 1925-41.

CÁNCER DE PARATIROIDES. DIAGNÓSTICO PREOPERATORIO Y TRATAMIENTO

Felipe Ferraz Magnabosco
Fábio Luiz de Menezes Montenegro
Luiz Paulo Kowalski

El carcinoma de paratiroides (CP) es uno de los tipos más raros de neoplasias malignas conocidas¹. Se estima que corresponde al 0,005% de todos los cánceres y del 0,5 a un máximo del 5,0% de todas las afecciones paratiroides primarias²⁻⁶. Su incidencia varía en la literatura de 0,02 a 0,05 casos por 100.000 habitantes en algunas regiones del planeta^{3, 4, 7}. En general, se presenta con frecuencias similares entre géneros y afecta más a pacientes jóvenes en la quinta década de vida^{2, 4, 6-8}.

Incluso si se hacen esfuerzos para estudiar CP, es evidente que la experiencia aún es limitada, incluso en los grandes centros, dada la rareza de la enfermedad.

Patología

Se han propuesto varios sistemas que sugieren criterios de diagnóstico para CP^{2, 4, 9-11}. Aun así, muchas veces no permiten un diagnóstico unívoco. En un intento por procurar colocar criterios más restrictivos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso que el diagnóstico de CP se dé ante la presencia de al menos uno de los siguientes: invasión vascular, invasión local, recidiva o metástasis^{3, 14}.

Para ayudar en la investigación y diferenciación entre entidades malignas y benignas se están investigando varios biomarcadores séricos, urinarios y tisulares como posibles subsidios para mejorar la precisión diagnóstica, tanto antes como después del tratamiento. Por lo tanto, ya se ha sugerido que es poco probable que los biomarcadores individuales diferencien de forma fiable entre

neoplasias benignas y malignas. Sin embargo, con el avance de los descubrimientos en el campo genético y molecular, ya se han considerado algunos marcadores, como el calcio y la PTH en suero, APC, Parafibromina, PGP9.5, Galectina 3 y Ki-67 en tejido extirpado³.

Presentación clínica

En general, CP aparece esporádicamente. Sin embargo, su frecuencia es mayor en portadores de la mutación germinal del gen *CDC73*¹³.

La mayoría de las CP son lesiones funcionales. Esto significa que su cuadro clínico generalmente está relacionado con el estado metabólico compuesto por niveles elevados de calcio sérico y PTH^{2, 14}. Con frecuencia, estos pacientes tienen un cuadro clínico más severo. Debido a la marcada hipercalcemia, es esperable encontrar lesiones orgánicas, principalmente en riñones y huesos^{2-5, 9}.

Diagnóstico preoperatorio

El diagnóstico de CP es un desafío y puede ser cuestionable. El diagnóstico preoperatorio muchas veces no es posible²⁻⁴. De hecho, el diagnóstico definitivo muchas veces solo se realiza tras el procedimiento quirúrgico o tras la evidencia de recidiva o metástasis^{2, 4}. Sin embargo, algunos datos aumentan la sospecha de malignidad^{2, 15}. El calcio sérico total por encima de 14 mg/dL o de 3 a 4 mg/dL por encima del límite superior de la normalidad asociado a síntomas de hipercalcemia, especialmente cuando es exuberante, debe hacer sospechar malignidad^{2, 4, 7, 15, 16}.

En cuanto a la PTH, suele estar elevada al doble y con frecuencia hasta tres a diez veces el límite superior de la normalidad en individuos con hiperparatiroidismo primario^{2, 4, 7, 15, 16}. El CP en pacientes renales, crónicos y trasplantados renales es mucho más rara.

En cuanto a los hallazgos clínicos, es frecuente observar causas renales (insuficiencia renal, nefrolitiasis, nefrocalcinosis), óseas (dolor óseo, reabsorción subperióstica, fracturas patológicas, osteítis fibrosa quística, cráneo en "sal y pimienta"), gastrointestinales (diarrea, náuseas) y psiquiátricas al diagnóstico^{2, 4, 7, 12, 15, 16}. La presencia de una masa cervical palpable en la región anterior en un paciente con hipercalcemia, aunque no exclusiva, también es indicativa de CP^{2, 4, 15, 16}.

A pesar de ello, debido a la limitación del conocimiento actual sobre el tema, la tasa de error diagnóstico preoperatorio sigue siendo relevante¹. Como herramientas de ayuda al diagnóstico se pueden utilizar algunas pruebas de imágenes. Cuando se usan en combinación, pueden aumentar la sensibilidad y la especificidad^{2, 17}.

La ecografía cervical puede ser útil tanto en la localización del tumor como en la sospecha de malignidad^{2, 4, 18}. Aunque discutibles y no unánimes, tumores mayores de 3 cm, lobulados e hipocogénicos/heterogéneos, con cápsula engrosada, vascularización, calcificación, degeneración cavidad quística e incluso la relación altura/ancho >1 , en algunos casos, resultaron sospechosas^{2, 15, 18}.

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) también pueden ayudar a identificar la invasión local y las lesiones metastásicas^{2, 4}. Las características tomográficas sugestivas de malignidad son una alta relación entre el eje más corto y el más largo, forma irregular, presencia de infiltración peritumoral y calcificación, y bajo realce de contraste⁴ (Figura 1). En la RM, las lesiones paratiroideas son brillantes en las secuencias potenciadas en T2 con saturación de grasa, con CP grandes, mal definidas y heterogéneas⁴. También se puede utilizar la TC de cuatro dimensiones (4D-CT)⁴.

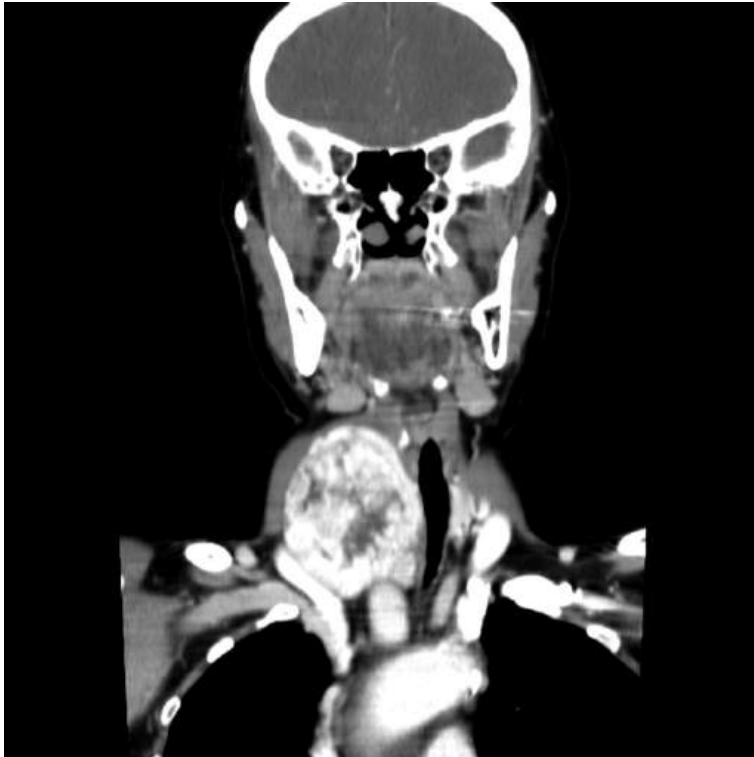


Figura 1. Tomografía computarizada sugestiva de carcinoma de paratiroides de gran volumen en el lado derecho, heterogéneo, de forma irregular y lobulado, que invade estructuras adyacentes.

La gammagrafía con MIBI es útil para localizar la lesión, aunque no puede distinguir entre etiología maligna y benigna².

La PET-TC con 18F-FDG ya ha sido sugerida para evaluar la extensión del CP antes del tratamiento e identificar la recurrencia^{2, 4}. Su uso en estadificación temprana no está indicado por la baja sensibilidad para identificar lesiones pequeñas, utilizándose principalmente en la evaluación de la enfermedad locorregionalmente avanzada, las metástasis a distancia y la enfermedad residual tras el tratamiento^{2, 4}. En la experiencia de los autores, la 18F-FDG PET-TC tiene poca utilidad para el CP. La PET-TC con 18-fluorocolina es un

método nuevo y prometedor para la localización preoperatoria de masas paratiroides⁴.

El cateterismo venoso selectivo con medición de PTH puede utilizarse para localizar recidivas cuando otras técnicas son negativas o dudosas².

No se recomienda la aspiración con aguja fina en pacientes con hiperparatiroidismo. La base citológica no permite el diagnóstico de CP en casos precoces y debe evitarse la punción, especialmente cuando hay sospecha de malignidad^{2, 4, 6}. Por su potencial de ruptura de la cápsula tumoral y diseminación de células neoplásicas, puede resultar en un desenlace no deseado^{2, 4, 6, 19, 20}. Sin embargo, la punción puede ser considerada para la confirmación de lesiones metastásicas en localizaciones inusuales, es decir, cuando la enfermedad ya se ha diseminado^{4, 6}.

Estadificación

Shaha y Shah (1999) y Talat y Schulte (2010) propusieron inicialmente sistemas de estadificación²¹⁻²³. Las principales diferencias entre ambos se recogen en la tabla 1.

Tabla 1. Sistemas de estadificación propuestos por Shaha y Shah, en 1999, y por Talat y Schulte, en 2010.

| | Shaha | | Shulte a | | Shulte b | |
|---|-------|---|----------|--|--------------|--|
| T | (Tx) | No definido por el autor. | Tx | No hay información disponible. | Riesgo bajo. | Invasión capsular, invasión de tejidos blandos adyacentes. |
| | T1 | Tumor primario < 3 cm. | T1 | Evidencia de invasión capsular. | | |
| | T2 | Tumor primario > 3 cm. | T2 | Invasión de tejidos blandos adyacentes excluyendo órganos vitales tráquea, laringe y esófago | | |
| | T3 | Tumor primario de cualquier tamaño con invasión de tejidos blandos adyacentes (tiroides, musculatura estriada, etc.). | T3 | Evidencia de invasión vascular. | | |

| | | | | | | |
|---------|------------------------------|---|-----------------|--|--------------|---|
| | T4 | Enfermedad masiva en el compartimento central que invade la tráquea y el esófago o carcinoma paratiroideo recurrente. | T4 | Invasión de órganos vitales como hipofaringe, tráquea, esófago, laringe, nervio laríngeo inferior, arteria carótida. | | |
| N | (Nx) | No definido por el autor. | Nx | Ganglios linfáticos no evaluados. | Alto riesgo. | Invasión vascular y/o metástasis en ganglios linfáticos y/o invasión de órganos vitales y/o metástasis a distancia. |
| | N0 | Ausencia de metástasis a los ganglios linfáticos regionales. | N0 | Ausencia de metástasis a los ganglios linfáticos regionales. | | |
| | N1 | Metástasis a ganglios linfáticos regionales. | N1 | Metástasis a los ganglios linfáticos regionales. | | |
| M | (Mx) | No definido por el autor. | Mx | Metástasis a distancia no evaluadas. | | |
| | M0 | Sin evidencia de metástasis a distancia. | M0 | Sin evidencia de metástasis a distancia. | | |
| | M1 | Evidencia de metástasis a distancia. | M1 | Evidencia de metástasis a distancia. | | |
| Estadio | I | T1N0M0 | I II III | T1 o T2 N0M0 T3 N0 M0 Cualquier T, N1 M0, o T4 | | |
| | II | T2N0M0 | | | | |
| | IIIa | T3N0M0 | | | | |
| | IIIb | T4N0M0 | | | | |
| | IIIc | Cualquier T, N1M0 | | | | |
| IV | Cualquier T, cualquier N, M1 | IV | Cualquier N, M1 | | | |

Adaptado de Talat N, Schulte KM. Clinical Presentation, Staging and Long-Term Evolution of Parathyroid Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2156-2174..

Más recientemente, la CP se incluyó en la octava edición del *Tumor, Node, Metástasis (TNM) Cancer Handbook* del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC) y la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC)²⁴. Sin embargo, se reconoce que los datos disponibles sobre las características y el pronóstico del tumor son limitados y es prematuro proponer un sistema de estadificación (Tabla 2)²⁴.

Tabla 2. Definiciones TNM propuestas de carcinoma de paratiroides por AJCC UICC octava edición.

Tumor primario (T)

| Categoría T | Criterio T |
|-------------|---|
| TX | No se puede evaluar el tumor primario. |
| T0 | Sin evidencia de tumor primario. |
| Tis | Neoplasia paratiroidea atípica (neoplasia de potencial maligno incierto)*. |
| T1 | Ubicado en la glándula paratiroides con extensión limitada a los tejidos blandos. |
| T2 | Invasión directa de la glándula tiroides. |
| T3 | Invasión directa del nervio laríngeo recurrente, esófago, tráquea, músculo estriado esquelético, ganglios linfáticos adyacentes o timo. |
| T4 | Invasión directa de vasos sanguíneos grandes o columna vertebral. |

* Definidos como tumores que son histológica o clínicamente preocupantes pero que no cumplen con los criterios más sólidos (por ejemplo: invasión, metástasis) para el carcinoma. Generalmente se incluyen los tumores que tienen dos o más características relacionadas, como bandas fibrosas, figuras mitóticas, necrosis, crecimiento trabecular o adherencia intraoperatoria a tejidos adyacentes. Las neoplasias paratiroideas atípicas generalmente tienen dimensiones, peso y volumen más pequeños en comparación con los carcinomas y es menos probable que tengan necrosis tumoral coagulativa.

Ganglios linfáticos regionales (N)

| Categoría N | Criterio N |
|-------------|---|
| NX | No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales. |
| N0 | Ausencia de metástasis a los ganglios linfáticos regionales. |
| N1 | Metástasis a los ganglios linfáticos regionales. |
| N1a | Metástasis al nivel VI (ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos/delfos) o ganglios mediastínicos superiores. |
| N1b | Metástasis de cuello unilateral, bilateral o contralateral (niveles I, II, III, IV o V) o ganglios linfáticos retrofaríngeos. |

Metástasis distante

| Categoría M | Criterio M |
|-------------|-------------------------------------|
| M0 | Ausencia de metástasis a distancia. |
| M1 | Metástasis distante. |

Grupos de estadios de pronóstico

No hay datos suficientes para proponer grupos de estadificación anatómica y pronóstico para el carcinoma de paratiroides.

Tratamiento

La terapia estándar para el CP es la cirugía, actualmente el único tratamiento curativo^{2, 4, 5, 12}. Durante la operación, la sospecha preoperatoria de malignidad es alta en caso de invasión locorregional, adherencia a tejidos adyacentes y tumor voluminoso, endurecido, lobulado y con una cápsula fibrosa gruesa.²⁻⁴. El procedimiento de resección en bloque de la lesión en la primera operación con márgenes microscópicamente negativos se traduce en una mayor probabilidad de curación para el paciente^{2, 4, 6}. La técnica debe basarse en la extirpación de la masa tumoral, por abordaje abierto, en bloque con los tejidos circundantes, buscando márgenes quirúrgicos libres, requiriendo muchas veces la resección del lóbulo tiroideo ipsilateral además del tejido linfático que toca la paratiroides enferma^{2, 4, 5, 6, 9, 12}. Se debe proceder con la menor manipulación posible, evitando la rotura capsular y la diseminación tumoral^{2, 4, 5, 9} (Figura 2).

En caso de afectación ganglionar, se recomienda la linfadenectomía^{2, 9, 12}. La realización de una disección lateral de cuello electiva sigue siendo controvertida y no se recomienda de forma rutinaria, ya que no prolonga la supervivencia y aumenta la morbilidad^{2, 4, 5, 9, 12, 25}. El vaciamiento del compartimiento central (nivel VI) debe ser juzgado por el cirujano en el momento de la operación y su grado de sospecha. En opinión de los autores, el margen libre es el aspecto más relevante. Si el diagnóstico se realiza después de la operación, no es obligatoria la reintervención si los márgenes están libres, como se comentará con más detalle más adelante.

El examen anatomopatológico por congelación intraoperatoria en los casos de CP no presenta una precisión satisfactoria, siendo exitoso sólo en alrededor del 15% de los casos, incluso en la confirmación de malignidad.

Algunos autores sugieren que el uso de PTH intraoperatoria, a pesar de carecer de estudios más robustos, ayuda a predecir la enfermedad maligna al mostrar un porcentaje más expresivo de caries²⁶. Sin embargo, esto aún es cuestionable y no está bien establecido ni corroborado por estos autores. De hecho, la caída de la PTH puede sugerir una expectativa de mejoría en la calcemia y no una cura.

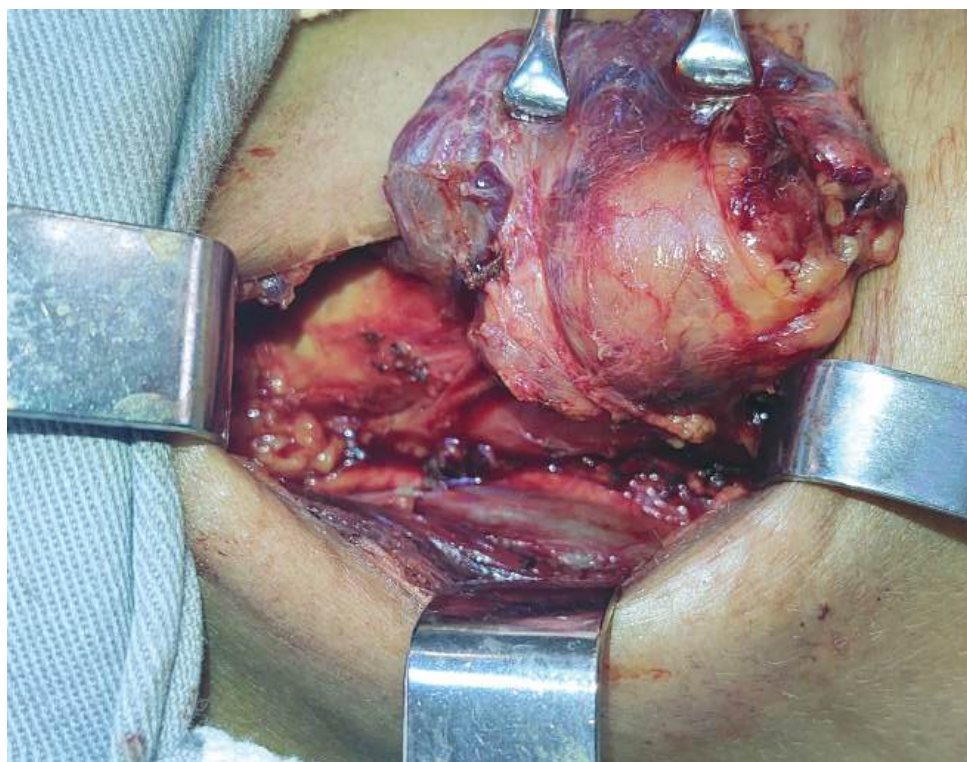


Figura 2. Campo quirúrgico que muestra carcinoma de paratiroides adherido al lóbulo tiroideo izquierdo. Obsérvese la ruptura de la cápsula de la lesión en la parte superior, a pesar de la cuidadosa disección.

Terapia adyuvante

Mucho se ha investigado sobre las terapias no quirúrgicas del CP, tanto previo al tratamiento quirúrgico como de sustitución o adyuvante.

El tratamiento farmacológico hipocalcemiante es un elemento clave en el manejo de los pacientes en espera de cirugía o en aquellos con enfermedad irresecable^{4,27}. Los bisfosfonatos son el medicamento de elección^{2, 4, 27}. Otros medicamentos utilizados son los calcomiméticos, utilizados principalmente en pacientes con enfermedad inoperable, y calcitonina^{2, 4, 6, 27}.

Como avance en las terapias inmunobiológicas, denosumab demostró ser eficaz en la reducción del calcio sérico en pacientes con hipercalcemia persistente tras el uso de bisfosfonatos^{2, 4}, el Sorafenib, como terapia diana, demostró ser eficaz solo en algunos informes de casos⁴.

Pocos estudios reportan el uso de quimioterapia en CP². A pesar de mostrar respuesta parcial en algunos casos, no demostró ser un tratamiento efectivo, no mejorando las tasas de supervivencia libre de enfermedad ni la supervivencia global^{2, 4, 6}.

El uso de la radioterapia en el manejo del CP sigue siendo controvertido^{4, 28}. El CP es un tumor con menor respuesta a la radiación, sin indicación de tratamiento de primera línea^{4, 5}. Además, el método no parece ofrecer una ventaja en términos de control locorregional, ni de supervivencia global^{2, 4, 6, 29}. Incluso en el escenario paliativo, en el que habitualmente se emplea, el papel de la radioterapia también es incierto^{4, 5}.

El tratamiento con radioablación es poco más aceptado, utilizándose en lesiones metastásicas funcionantes, con control satisfactorio de la enfermedad durante meses². Otra opción en este escenario es el uso de inyección intratumoral con etanol^{4, 27}. Teniendo en cuenta que la muerte se determina por las complicaciones de la calcemia y que la reducción del volumen tumoral ayuda en el control del calcio, las diversas formas de citorreducción se consideran beneficiosas, excepto si presentan un alto riesgo de vida en su ejecución o determinan un empeoramiento significativo de la calidad de vida.

Seguimiento

Si el diagnóstico se realiza solo después de la cirugía, sin haber realizado una operación en bloque, el manejo varía según el análisis anatomopatológico y el estado de laboratorio. Si los niveles de calcio y PTH son normales y el informe anatomopatológico no muestra invasión capsular o vascular extensa y márgenes libres, se puede tomar una medida más conservadora. El seguimiento en estos casos, sin embargo, debe ser más riguroso, con medición de calcio y PTH trimestralmente durante los primeros tres años, luego cada seis meses hasta el quinto año, y finalmente anual a lo largo de toda la vida². En los casos en los que se haya realizado la sospecha clínica previa al tratamiento, el seguimiento puede incluir la determinación de calcio y PTH cada seis meses los primeros cinco años y, a partir de entonces anualmente, así como ecografía cervical periódica^{2, 4, 5}. La reoperación siempre debe basarse en la sugerencia de métodos de imagen y no en una base exploratoria.

La posibilidad de recidiva en pacientes con CP es relativamente frecuente y suele presentarse de forma tardía, con un curso indolente^{2, 4, 6, 12, 29}. El manejo de la enfermedad recidivante o metastásica es eminentemente quirúrgico, con necesidad de múltiples intervenciones a lo largo del tiempo^{2, 4, 6, 12}.

A pesar de una incidencia de recurrencia relativamente alta, el CP tiene tasas de supervivencia del 70 al 90% a los cinco años y del 50 al 80% a los diez años^{1, 4, 6, 30, 31}. La principal causa de muerte de estos pacientes suele ser debido a complicaciones de la hipercalcemia intratable más que a la carga tumoral^{2, 4, 6, 31}.

Bibliografía

1. Wang P, Xue S, Wang S, Lv Z, Meng X, Wang G et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of parathyroid carcinoma: A retrospective review of 234 cases. *Oncol Lett.* 2017; 14(6): 7276-82.

2. Salcuni AS, Cetani F, Guarnieri V, Nicastrò V, Romagnoli E, de Martino D et al. Parathyroid carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018; 32(6): 877-89.
3. Davies MP, John Evans TW, Tahir F, Balasubramanian SP. Parathyroid cancer: A systematic review of diagnostic biomarkers. *Surgeon.* 2021; 19(6): e536-e48.
4. Rodrigo JP, Hernandez-Prera JC, Randolph GW, Zafereo ME, Hartl DM, Silver CE, et al. Parathyroid cancer: An update. *Cancer Treat Rev.* 2020; 86: 102012.
5. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016; 151(10): 959-68.
6. Fingeret AL. Contemporary Evaluation and Management of Parathyroid Carcinoma. *JCO Oncol Pract.* 2021; 17(1): 17-21.
7. Quaglino F, Manfrino L, Cestino L, Giusti M, Mazza E, Piovesan A et al. Parathyroid Carcinoma: An Up-to-Date Retrospective Multicentric Analysis. *Int J Endocrinol.* 2020; 2020:7048185.
9. Machado NN, Wilhelm SM. Parathyroid Cancer: A Review. *Cancers (Basel).* 2019; 11(11).
10. Schantz A, Castelman B. Parathyroid Carcinoma: A Study of 70 Cases. *Cancer.* 1973; 31(3): 600-605.
12. Kameyama K, Takami H. Proposal for the Histological Classification of Parathyroid Carcinoma. *Endocr Pathol.* 2005; 16(1): 49-52.
13. Lenschow C, Schrögle S, Kircher S, Lorenz K, Machens A, Dralle H et al. Clinical Presentation, Treatment, and Outcome of Parathyroid Carcinoma: Results of the NEKAR Retrospective International Multicenter Study. *Ann Surg.* 2022; 275(2): e479-e87.
14. Iacobone M, Camozzi V, Mian C, Pennelli G, Pagetta C, Casal Ide E, Masi G, Zovato S, Torresan F. Long-Term Outcomes of Parathyroidectomy in Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome: Analysis of Five Families with CDC73 Mutations. *World J Surg.* 2020; 44(2) :508-516.
15. Montenegro FL, Tavares MR, Durazzo MD, Cernea CR, Cordeiro AC, Ferraz AR. Clinical suspicion and parathyroid carcinoma management. *São Paulo Med J.* 2006; 124(1): 42-4.
18. Cakir B, Polat SB, Kilic M, Ozdemir D, Aydin C, Süngü N et al. Evaluation of preoperative ultrasonographic and biochemical features of patients with aggressive parathyroid disease: is there a reliable predictive marker? *Arch Endocrinol Metab.* 2016; 60(6): 537-44.
19. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Parathyroid Carcinoma. *Front Horm Res.* 2019; 51: 63-76.
20. Christakis I, Vu T, Chuang HH, Fellman B, Figueroa AMS, Williams MD et al. The diagnostic accuracy of neck ultrasound, 4D-Computed tomography and sestamibi imaging in parathyroid carcinoma. *Eur J Radiol.* 2017; 95: 82-8.
21. Liu J, Zhan WW, Zhou JQ, Zhou W. Role of ultrasound in the differentiation of parathyroid carcinoma and benign parathyroid lesions. *Clin Radiol.* 2020; 75(3): 179-84.
24. Agarwal G, Dhingra S, Mishra SK, Krishnani N. Implantation of parathyroid carcinoma along fine needle aspiration track. *Langenbecks Arch Surg.* 2006; 391(6): 623-6.
26. Shaha AR, Shah JP. Parathyroid carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cancer.* 1999; 86(3): 378-80.

27. Talat N, Schulte KM. Clinical Presentation, Staging and Long-Term Evolution of Parathyroid Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17: 2156-2174.
28. Schulte KM, Gill AJ, Barczynski M, Karakas E, Miyauchi A, Knoefel WT, Lombardi CP, Talat N, Diaz-Cano S, Grant CS. Classification of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(8): 2620-8.
29. Landry CS, Wang TS, Asare EA et al. Parathyroid. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), Springer, New York 2017. p. 903.
30. Hsu KT, Sippel RS, Chen H, Schneider DF. Is central lymph node dissection necessary for parathyroid carcinoma? *Surgery*. 2014; 156(6): 1336.
31. Dobrinja C, Santandrea G, Giacca M, Stenner E, Ruscio M, de Manzini N. Effectiveness of Intraoperative Parathyroid Monitoring (ioPTH) in predicting a multiglandular or malignant parathyroid disease. *Int J Surg*. 2017; 41 Suppl 1: S26-S33.
32. Montenegro FL, Chammas MC, Juliano AG, Cernea CR, Cordeiro AC. Ethanol injection under ultrasound guidance to palliate unresectable parathyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008; 52(4): 707-11.
33. Christakis I, Silva AM, Williams MD, Garden A, Grubbs EG, Busaidy NL et al. Postoperative local-regional radiation therapy in the treatment of parathyroid carcinoma: The MD Anderson experience of 35 years. *Pract Radiat Oncol*. 2017; 7(6): e463-e70.
34. Asare EA, Silva-Figueroa A, Hess KR, Busaidy N, Graham PH, Grubbs EG et al. Risk of Distant Metastasis in Parathyroid Carcinoma and Its Effect on Survival: A Retrospective Review from a High-Volume Center. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(11): 3593-9.
36. Christakis I, Silva AM, Kwatampora LJ, Warneke CL, Clarke CN, Williams MD et al. Oncologic progress for the treatment of parathyroid carcinoma is needed. *J Surg Oncol*. 2016; 114(6): 708-13.
37. Sadler C, Gow KW, Beierle EA, Doski JJ, Langer M, Nuchtern JG et al. Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: A population-level analysis. *Surgery*. 2014; 156(6): 1622-9; discussion 9-30.

Capítulo 19

RECOMENDACIONES DEL USO DEL NEUROMONITOREO EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS ADENOMAS DE PARATIROIDES

Juan Pablo Dueñas Muñoz
Carlos Simón Duque Fisher

El hiperparatiroidismo primario (PHPT) es un trastorno endocrino frecuente del metabolismo del calcio caracterizado por hipercalcemia y concentraciones elevadas o inadecuadamente normales de hormona paratiroidea. Casi siempre, el PHPT se debe a un crecimiento excesivo benigno del tejido paratiroideo, ya sea como glándula única (80% de los casos) o como trastorno de glándulas múltiples (15-20% de los casos). Por lo general, el hiperparatiroidismo primario se descubre cuando es asintomático, pero la enfermedad siempre tiene el potencial de volverse sintomática, provocando pérdida ósea y cálculos renales. En los países en los que las pruebas bioquímicas de tamizaje no son habituales, suele predominar el hiperparatiroidismo primario sintomático¹.

Actualmente no existen definiciones estándar de los distintos tipos de paratiroidectomías (PTX). Recientemente fue publicado un consenso de expertos para intentar unificar las definiciones de los procedimientos quirúrgicos relacionados con la cirugía de la glándula paratiroides².

Exploración bilateral (BNE)

Exploración de cuatro glándulas con resección de la(s) glándula(s) agrandada(s) macroscópicamente. Se realiza en caso de sospecha o certeza de enfermedad multiglandular (MGD): PHPT hereditario, terapia con litio, MGD esporádica. Se realiza también con mayor frecuencia cuando las pruebas de localización son negativas. Aunque la mayoría de los pacientes con localización negativa tiene enfermedad de una sola glándula, la probabilidad de MGD aumenta en este contexto.

Exploración unilateral

Exploración guiada por imagen de un lado del cuello con extirpación del adenoma e identificación de la glándula normal ipsilateral para descartar una hiperplasia de cuatro glándulas.

PTX selectiva (SP), dirigida o focalizada

Abordaje unilateral guiado por imagen para extirpar un único adenoma paratiroideo sin identificación intencionada de la glándula ipsilateral normal. Se prefiere el término “selectivo” porque hace hincapié en la extirpación de una sola glándula e implica una selección cuidadosa del paciente. Todos los abordajes directos para la PTX selectiva (minicervicotomía lateral, endoscópica, asistida por video) deben considerarse mínimamente invasivos. Los abordajes endoscópicos a distancia no deben considerarse mínimamente invasivos, ya que implican la tunelización de los instrumentos y una disección agresiva de los tejidos blandos.

Conversión

La PTX selectiva puede convertirse a una exposición amplia unilateral o a una exploración bilateral cuando: 1) los hallazgos intraoperatorios no concuerdan con las imágenes preoperatorias; 2) surgen dificultades técnicas (hemorragia, megadenomas, bocio, exposición del nervio recurrente); 3) el nivel de PTH intraoperatorio no disminuye adecuadamente⁸; 4) existe la necesidad de una tiroidectomía no planificada; 5) el criterio del cirujano se basa en los hallazgos en el lado inicialmente explorado; o 6) existe la sospecha de carcinoma paratiroideo.

La decisión clave que debe tomarse en el HPTP es si los pacientes deben someterse a una PTX curativa. Las razones para recomendar la cirugía paratiroidea son claras en aquellos con enfermedad sintomática. A menos que existan problemas médicos atenuantes, la cirugía paratiroidea está indicada. En aquellos con HPTP asintomático, sin embargo, se han desarrollado criterios basados en la presencia de afectación de órganos diana y evidencia de mejoría tras una cirugía exitosa³. PTX es una operación segura, bien tolerada y exitosa en manos de cirujanos experimentados. Aunque la definición de cirujano paratiroideo experimentado puede ser objeto de debate, el cirujano que realiza al menos cincuenta paratiroidectomías por año es considerado por la mayoría de los cirujanos endocrinos como experimentado. Los recientes avances en la obtención de imágenes paratiroideas y en los abordajes quirúrgicos han sido impresionantes. Los resultados incluyen una mejoría duradera de las manifestaciones bioquímicas y, en muchos casos, de las características clásicas de los órganos finales.

El adenoma benigno de una sola glándula, la anomalía más frecuente, puede curarse mediante la identificación y resección de la glándula infractora. Más difícil es la enfermedad multiglandular, que incluye el adenoma doble y la hiperplasia de cuatro glándulas. Requiere un abordaje quirúrgico diferente. Aunque las exploraciones bilaterales del cuello se han asociado históricamente a tasas de éxito del 95%⁴, la aparición de modalidades avanzadas de diagnóstico por imagen (por ejemplo, ecografía de alta resolución del cuello, gammagrafía de sustracción con tecnecio^{99m}-sestamibi, TC cuatridimensional [4D] con contraste y/o los datos recientes del PET-Colina) han facilitado el abordaje quirúrgico (Figura 1).

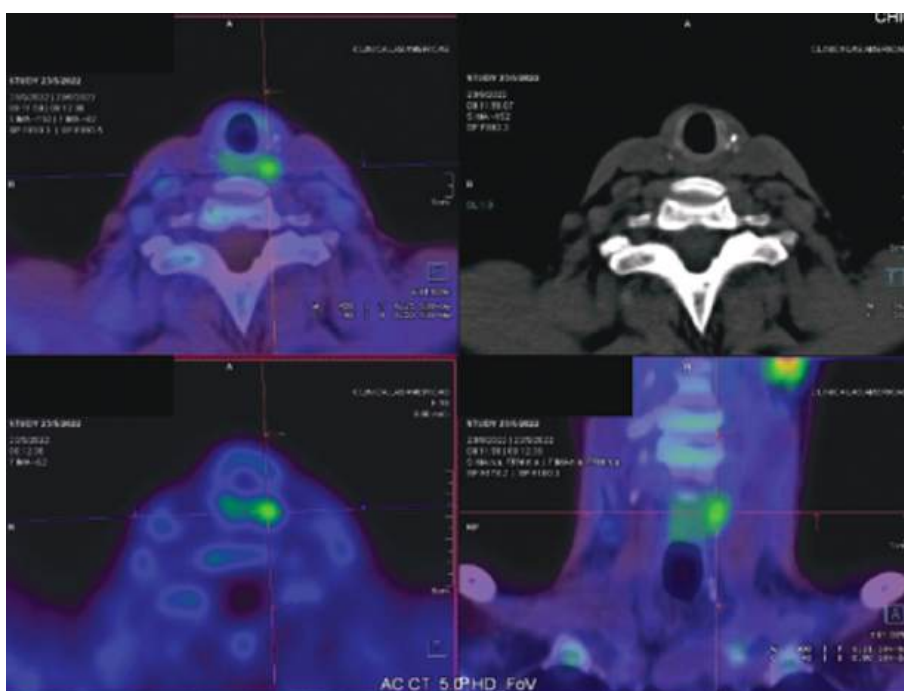


Figura 1. Estudio de localización mediante PET-Colina. Se evidencia lesión compatible con adenoma paratiroideo localizado posteriormente a la tráquea.

Las complicaciones quirúrgicas tras la PTX son extremadamente raras. La mayoría de las grandes series de una sola institución con cirujanos experimentados muestra tasas muy bajas de complicaciones, incluida una incidencia del 1% de lesión permanente del nervio laríngeo recurrente, un riesgo del 2% al 5% de enfermedad persistente o recurrente y un riesgo del 0,5% de hematoma en el cuello⁵.

La lesión del nervio laríngeo recurrente (NLR) es una de las complicaciones más temidas de la cirugía tiroidea y paratiroidea. La lesión unilateral del NLR puede afectar a la respiración, la voz y la función de deglución del paciente. Por lo tanto, la protección del RLN es un componente clave de las cirugías de tiroides y paratiroides. Muchos cirujanos consideran que la visualización directa del nervio durante la cirugía es el estándar de oro. Recientemente, sin embargo, la monitorización intraoperatoria del nervio (IONM) ha ganado popularidad. Estudios recientes informan de tasas similares de monitorización entre cirujanos generales y cirujanos con formación en otorrinolaringología, con aproximadamente entre un 40% y un 45% en ambos grupos que utilizan la IONM en algunos o todos los casos⁶.

Varios estudios han intentado evaluar la eficacia de la IONM en la reducción de la lesión del RLN. La mayoría de estos estudios ha examinado el efecto de la IONM específicamente en la cirugía de tiroides. Una revisión Cochrane de 2019 examinó ensayos controlados aleatorizados en cirugías de tiroidectomía

y no demostró ninguna prueba concluyente de la superioridad o inferioridad de la IONM sobre la identificación visual del nervio sola durante la cirugía de tiroidectomía en ninguno de los resultados medidos. Los tiempos quirúrgicos y la aparición de parálisis del NRL transitorias frente a permanentes fueron similares.

Estudios anteriores han examinado el uso de IONM durante la PTX, centrándose principalmente en la cirugía para el hiperparatiroidismo primario. Entre 1997 y 2016, se analizaron retrospectivamente doscientos trece pacientes sometidos a PTX para determinar la lesión del NLR postoperatoria. Ochenta y siete pacientes no tuvieron monitorización intraoperatoria del nervio, mientras que ciento veintiseis pacientes sí la tuvieron. Basándose en el número de pacientes que presentaron lesiones nerviosas durante el postoperatorio operados con y sin IONM, se observó que la diferencia entre las dos modalidades no era estadísticamente significativa ($p > 0,05$). Una vez más, estos estudios no encontraron diferencias significativas entre el uso de IONM y la no monitorización, lo que sugiere que el uso de IONM puede no producir ningún beneficio adicional en la prevención de lesiones nerviosas⁷.

A pesar de estos resultados, persiste la idea de que el uso rutinario de IONM puede reducir los errores y proporcionar orientación a los cirujanos en casos difíciles, reoperaciones y pacientes de alto riesgo. Se podría considerar una cirugía más difícil y complicada cuando las cuatro glándulas paratiroides deben ser disecadas e identificadas, en lugar de una sola glándula; tal es el caso cuando se realiza la cirugía para los pacientes con hiperparatiroidismo secundario o terciario.

Otro posible escenario que aumenta la dificultad del procedimiento sería cuando las técnicas de imágenes y localización muestran un posible adenoma de localización ectópica a nivel cervical, tal cual como ocurre con adenomas superiores descendidos a nivel de la fosa traqueoesofágica o incluso con localizaciones más posteriores entre el esófago y los cuerpos vertebrales (Figuras 2 y 3).

La mayoría de los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERT) que tienen hiperparatiroidismo secundario o terciario tienen hiperplasia multiglandular, para lo cual una PTX subtotal, casi total o total se realiza típicamente como la cirugía inicial. Teóricamente, estas cirugías crean un mayor potencial de lesión del RLN.

Un estudio incluyó ciento cinco pacientes que fueron sometidos a ciento siete intervenciones quirúrgicas para el tratamiento de hiperparatiroidismo secundario o terciario, utilizándose la IONM en 71 casos. Los grupos eran similares en demografía, pero diferían significativamente (todos $P < 0,05$) en el nivel de hormona paratiroidea antes de la incisión (IONM = 2091,44 frente a NM = 1334,87), el tipo de cirugía (IONM = 62,9% frente a NM = 27,8% subtotal) y la duración de la cirugía en minutos (IONM = 155,21 frente a NM = 182,22). Se observaron seis casos (6/71 = 8,45%) de disfunción persistentes en el RLN (definido para ellos como persistencia de la parálisis / paresia tres o más semanas postoperatorias) y cuatro casos (4/71 = 5,63%) de molestias temporales con el uso de IONM, en comparación con sólo una molestia temporal (1/36 = 2,78%) en los procedimientos no monitorizados ($p = 0,129$). Estos resultados

sugieren que el uso de IONM no proporciona un efecto protector sobre el RLN en pacientes con hiperparatiroidismo secundario o terciario sometidos a PTX total, subtotal o de compleción⁸.



Figura 2. Paciente con hiperparatiroidismo primario, secundario a adenoma de gran volumen localizado en la fosa traqueo-esofágica después de la movilización anterior del adenoma se observa su estrecha relación con el nervio laríngeo recurrente.

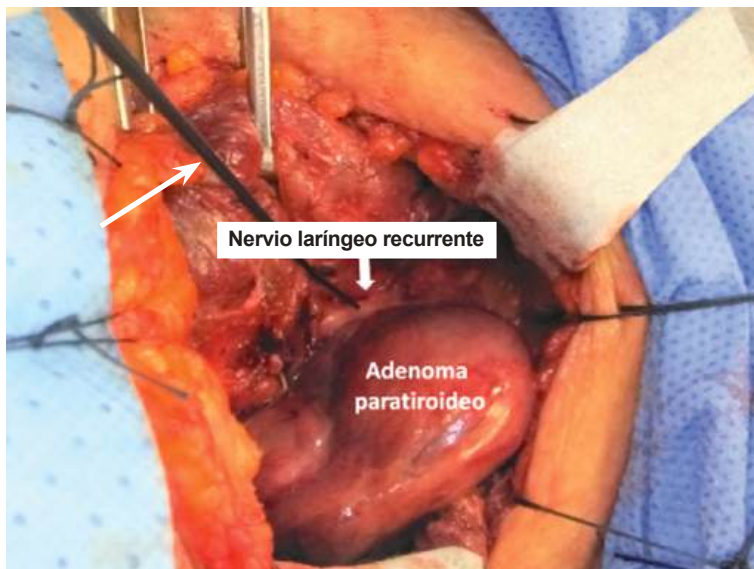


Figura 3. Paciente con hiperparatiroidismo primario, secundario a gran adenoma paratiroideo derecho en la fosa esófago-vertebral. Nótese que el Nervio recurrente derecho es señalado / estimulado por Estimulador Monopolar Prass (Medtronic, Jacksonville, FL, EUA).

Otro estudio retrospectivo de un solo centro incluyó ciento noventa y siete pacientes consecutivos (394 RLN; 733 glándulas paratiroides) que se sometieron a paratiroidectomía y timectomía transcervical entre septiembre de 2010 y diciembre de 2014 para el tratamiento de hiperparatiroidismo secundario. Se registraron la presencia de adherencia de la glándula paratiroides al RLN y las características clínicas de los pacientes con y sin adherencia al nervio. A todos los pacientes se les realizó IONM. La adherencia de la glándula paratiroides al RLN se asoció significativamente con el diámetro máximo de la glándula (>15 mm), el peso (>500 mg) y la presencia de hiperplasia nodular. La IONM demostró una sensibilidad del 97,8%, una especificidad del 43,5% y una precisión del 94,7% para detectar daños nerviosos. La adhesión de la glándula paratiroides a 17 RLN se produjo en tres casos (17,6%) de parálisis de las cuerdas vocales, mientras que las 377 glándulas sin adhesión al nervio dieron lugar a parálisis de las cuerdas vocales en veinte casos (5,3%). Datos que pueden inferir que el uso rutinario de IONM para cirugía de hiperparatiroidismo secundario puede reducir las lesiones del NLR en este tipo de circunstancias⁹.

El Registro de Cirugía Endocrina y Tiroidea del Reino Unido (UKRETS) es una base de datos multicéntrica y multidisciplinar (cirujanos generales, otorrinolaringólogos, cirujanos orales y maxilofaciales, cirujanos de trasplantes y cirujanos vasculares). Es la mayor base de datos de cirugía endocrina del mundo y la mantienen los miembros de la *British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons* (BAETS). Este análisis de 21.738 casos de PHPT tratados por primera vez en adultos entre 2004 y 2017 es la mayor revisión multicéntrica y multidisciplinar de la cirugía paratiroidea en el mundo.

El uso de IONM se documentó en 3.151 casos: 17,5% de los SP (1732/9851) frente al 15,4% de los casos de BNE (1419/9198). En 2017, la IONM se utilizó en el 34,1% de los casos de SP (405/1187) y en el 29,8% de los casos de BNE (327/1098). Hubo 1.296 paratiroidectomías (6%; 1296/21.738) donde se documentó el uso de IONM con un resultado funcional postoperatorio formal de las cuerdas vocales (CV) con laringoscopia. NO se utilizó IONM, pero con un resultado funcional postoperatorio formal de CV en 2.209 paratiroidectomías (10,2%; 2209/21.738). Hubo más casos con una función CV postoperatoria normal después de un SP con IONM (97,8%; 657/672), que después de un SP sin IONM (93,2%; 1112/1193) ($p < 0,05$). No hubo diferencias en la función del CV con o sin IONM en los casos de BNE¹⁰.

Las operaciones de paratiroides se asocian con tasas de curación que superan el 95% cuando son realizadas por cirujanos experimentados. Aproximadamente del 3% al 10% de los pacientes requieren paratiroidectomía reparadora por HPT persistente o recurrente. En el contexto correctivo, los nervios laríngeos recurrentes y las glándulas paratiroides eutópicas o ectópicas pueden ser más difíciles de identificar debido a la cicatrización, la anatomía distorsionada del cuello y la obliteración de los planos normales. En el entorno preoperatorio, la laringoscopia se realizó en menos del 50% de los pacientes del CESQIP (Base de datos que incluye instituciones acreditadas en Cirugía Endocrina en EEUU), lo que indica un escaso cumplimiento de las directrices

actuales que recomiendan una evaluación objetiva de la función de las cuerdas vocales antes de la cirugía reparadora. Durante la intervención, el uso de la IONM fue mayor en el contexto reparador que en el índice. Aun así, más del 40% de las reintervenciones se realizaron sin monitorización nerviosa. Se observó que la incidencia de lesiones del nervio laríngeo recurrente en pacientes sometidos a reintervenciones era muy baja (<1%)¹¹.

Recientemente en un estudio se evaluaron retrospectivamente a doscientos setenta pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPTP), cincuenta y tres pacientes con hiperparatiroidismo secundario (HPTS) y trescientos pacientes con cáncer de tiroides como grupo de control desde junio de 2010 hasta junio de 2022 en un hospital de China. El estudio comprendió 918 RLN, es decir, 272, 105, 109 y 432 RLN para PHPT, SHPT con IONM, PHPT sin IONM y grupo de control de cirugía tiroidea, respectivamente. La IONM previno con éxito la lesión del RLN ($P < 0,001$, $P = 0,012$): Quince (5,51%) RLNs experimentaron perfiles alterados de EMG del nervio durante la cirugía, y cinco (1,84%) experimentaron lesión transitoria RLN en pacientes PHPT. Cinco (4,76%) RLNs experimentaron perfiles EMG alterados durante la cirugía, y uno (0,95%) RLN tuvo una lesión RLN transitoria en pacientes SHPT. No se produjo ninguna lesión nerviosa permanente (0,00%) en esta serie. No hubo asociación entre la localización, el tamaño de la glándula, la localización concordante preoperatoria, la tasa de curación, la duración de la cirugía y la IONM ($P > 0,05$). La duración de la cirugía se asoció con molestias faríngeas postoperatorias ($P = 0,026$, $P = 0,024$). La lesión transitoria del RLN fue significativamente menor en los pacientes con PHPT que se sometieron a IONM que en los que no. La neuromonitorización intraoperatoria desempeñó un papel eficaz en la protección del nervio laríngeo recurrente ($P = 0,035$). En comparación con la paratiroidectomía, la tiroidectomía tuvo una mayor tasa de lesión del RLN (5,32%, $P < 0,001$). Concluyendo que IONM para SHPT y PHPT ofrece una rápida identificación anatómica de la glándula y resultados funcionales del RLN para una protección eficaz del RLN y una reducción de las tasas de daño del RLN¹².

Recomendaciones

Aunque la evidencia no es suficiente al día de hoy para generar una recomendación para el uso rutinario de la neuromonitorización del RLN en cirugía de paratiroides, los posibles escenarios donde podría tener utilidad en la reducción de las lesiones sería:

- Paratiroidectomía de reintervención (PHPT persistente o recurrente)
- Adenomas de localización ectópica (Principalmente posteriores a nivel del surco traqueoesofágico o esófago-vertebral) (Figura 1).
- Adenoma en posición eutópica de gran volumen (Figuras 2 y 3).
- Exploraciones bilaterales (Por enfermedad multiglandular o estudios negativos).

Bibliografía

1. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *The Lancet*. 2018 Jan; 391(10116): 168-78.
2. Perrier N, Lang BH, Farias LCB, Poch LL, Sywak M, Almquist M et al. Surgical Aspects of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2022 Nov; 37(11): 2373-90.
3. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, Marcocci C, Minisola S et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res*. 2022 Nov; 37(11): 2293-314.
4. Cunha-Bezerra P, Vieira R, Amaral F, Cartaxo H, Lima T, Montarroyos U et al. Better performance of four-dimension computed tomography as a localization procedure in normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2018 Aug; 62(4): 493-8.
5. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The Superiority of Minimally Invasive Parathyroidectomy Based on 1650 Consecutive Patients With Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2011 Mar; 253(3): 585-91.
6. Randolph GW, Dralle H, with the International Intraoperative Monitoring Study Group, Abdullah H, Barczynski M, Bellantone R et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: International standards guideline statement. *The Laryngoscope* [Internet]. 2011 Jan [cited 2023 Dec 10]; 121(S1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lary.21119>
7. Mourad M, Kadakia S, Jategaonkar A, Gordin E, Ducic Y. Intraoperative nerve monitoring during parathyroid surgery: The Fort Worth experience. *Head Neck*. 2017 Aug; 39(8): 1662-4.
8. Dudley S, Nezakatgoo N, Rist TM, Klug T, Shires CB. The utility of intraoperative nerve monitoring in secondary and tertiary Hyperparathyroid surgery. *Clin Case Rep*. 2021 Mar; 9(3): 1634-40.
9. Hiramitsu T, Tomosugi T, Okada M, Futamura K, Goto N, Narumi S et al. Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring using endotracheal electromyography during parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Int Med Res*. 2021 Mar; 49(3): 030006052110009
10. Ishii H, Stechman MJ, Watkinson JC, Aspinall S, Kim DS. A Review of Parathyroid Surgery for Primary Hyperparathyroidism from the United Kingdom Registry of Endocrine and Thyroid Surgery (UKRETS). *World J Surg*. 2021 Mar; 45(3): 782-9.
11. Kazaure HS, Thomas S, Scheri RP, Stang MT, Roman SA, Sosa JA. The devil is in the details: Assessing treatment and outcomes of 6,795 patients undergoing remedial parathyroidectomy in the Collaborative Endocrine Surgery Quality Improvement Program. *Surgery*. 2019 Jan; 165(1): 242-9.
12. Mu Y, Bian X, Yang J, Li Y, Zhang Y, Dionigi G et al. Recurrent laryngeal never monitoring versus non-monitoring in parathyroid surgery. *Front Endocrinol*. 2023; 28; 14: 1299943. doi: 10.3389/fendo.2023.1299943. eCollection 2023

PATOLOGÍA MÚLTIPLE ESPORÁDICA DE LAS PARATIROIDES

Gianlorenzo Dionigi
Francesco Frattini
Olivia Citterio
Carlo Cristofaro

Los pacientes con hiperparatiroidismo primario (pHPT) suelen tener valores elevados de calcio sérico debido a la secreción excesiva de hormona paratiroidea (PTH) por hiperplasia de las glándulas paratiroides, con una regulación celular inadecuada de la secreción de PTH. El hiperparatiroidismo primario puede ser causado por un único adenoma benigno en el 80-85% de los casos y por hiperplasia de la glándula paratiroides o la presencia de múltiples adenomas (enfermedad multiglandular) en el 10-15%, con casos raros de carcinoma de paratiroides (<1%). En un pequeño grupo de pacientes (<10%), el pHPT se produce como parte de un síndrome genético familiar, más comúnmente por neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1), más raramente por neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN-2) y ocasionalmente debido al síndrome de hipertiroidismo/tumor de la mandíbula (HPT- JT)¹.

Incidencia de enfermedad multiglandular en el hiperparatiroidismo primario esporádico

La incidencia real de enfermedad multiglandular (MGD) es difícil de definir porque sus estimaciones están influenciadas por varios factores, incluido el alcance de la cirugía de paratiroides (es decir, el uso rutinario de exploración bilateral del cuello o exploración unilateral guiada por imágenes), la experiencia y la confianza del cirujano en identificar la MGD y la experiencia del patólogo para diferenciar un (micro) adenoma de una glándula normal.

Históricamente, se pensaba que hasta uno de cada cinco pacientes con pHPT tenía MGD. Una gran revisión retrospectiva de 866 exploraciones cervicales bilaterales consecutivas realizadas entre 1960 y 1997 informó que había un solo adenoma en el 77% de los pacientes e hiperplasia en el 21%². De manera similar, en un estudio comparativo de dos centros estadounidenses, se informó MGD en

16,5% de 395 pacientes sometidos a exploración cervical bilateral (ECB) de rutina y 11% de pacientes tratados con paratiroidectomía guiada por imágenes³.

Patogenia de la enfermedad multiglandular esporádica

Definición de enfermedad multiglandular esporádica

No existen criterios histológicos confiables para distinguir sistemáticamente entre glándulas paratiroides normales, hiperplásicas y adenomatosas. Muchos autores creen que la clasificación microscópica de las glándulas paratiroides anormales, como hiperplasia o adenoma, no se correlaciona precisamente con la apariencia macroscópica. Sin embargo, el patólogo puede distinguir las glándulas paratiroides normales de las anormales con bastante precisión. Así, a lo largo de los años, los cirujanos han aprendido a confiar en una evaluación visual general del peso, tamaño, color y textura durante la cirugía para distinguir entre varios tipos de afectación patológica.

Hasta la fecha se han reconocido dos formas distintas de crecimiento anormal de las paratiroides: uniglandulares y multiglandulares. La hiperplasia uniglandular (cuando quedan tres glándulas normales) es la patología subyacente en la mayoría de los pacientes, oscilando entre el 75 y el 95% de todas las series de pHPT. En la MGD, más de una glándula está involucrada de forma sincrónica o asincrónica. La hiperplasia que afecta a las cuatro glándulas es el hallazgo más común en la MGD, pero también puede ocurrir hiperplasia de sólo dos o tres glándulas. Además de estas dos entidades, algunos creen que la presencia de adenomas múltiples representa una entidad clínica separada, mientras que otros sostienen que no existen adenomas múltiples y que se trata más bien de una hiperplasia asimétrica de las cuatro glándulas⁴.

En general, la incidencia de MGD esporádica, incluidos adenomas múltiples e hiperplasia, oscila entre el 7 y el 33% (Tabla 1)⁵⁻¹².

Tabla 1. Incidencia de enfermedad multiglandular en cohortes recientes de pacientes sometidos a exploración bilateral del cuello.

| Referencia (año) | Período, centro, estrategia quirúrgica | Número total de pacientes | Adenomas dobles | Hiperplasia multiglandular |
|---------------------------------|---|---|-----------------|----------------------------|
| Alhefdhi y col ⁵ | 2001-2013 University of Wisconsin, USA | 1402 | 124 (9%) | 181 (13%) |
| Vandenbulcke y col ⁶ | 1993-2010, University Hospitals Leuven, Belgium | 698 | 46 (6.6%) | 17 (2.4%) |
| Mazeh y col ⁷ | 2001-2010, University of Wisconsin, USA | 1235 | 100 (8%) | 135 (11%) |
| Schneider y col ⁸ | University of Wisconsin, USA | 1049 HPT primario manifiestos 388 HPT primario leves | 148 (14.1%) | 133 (34.3%) |

| | | | | |
|---------------------------|--|------|------------|-------------|
| Hughes y col ⁹ | Ann Arbor, USA , paratiroidectomía focal con MGD descubierta intraoperatoriamente | 1855 | | 207 (11%) |
| Cayo y col ¹⁰ | 2000-2008, University of Wisconsin, USA | 755 | | 163 (21.5%) |
| Szabo y col ¹¹ | Uppsala University Hospital, Sweden | 659 | 77 (11.7%) | 53 (8.0%) |
| Attie y col ¹² | Long Island Jewish Medical Centre, USA | 865 | 33 (3.8%) | 46 (5.3%) |

Muchos estudios han intentado identificar criterios patológicos para distinguir entre tejido paratiroideo normal, adenoma e hiperplasia. Tradicionalmente, la presencia de un margen de tejido paratiroideo normal adyacente a un nódulo encapsulado ha sido el “estándar de oro” para el diagnóstico de adenoma paratiroideo. Sin embargo, no siempre está presente un margen de tejido paratiroideo normal y se han sugerido otras características histológicas como cápsula fibrosa, pleomorfismo celular, nódulos y formas mitóticas^{4, 13}. Además, se ha demostrado que la tinción con lípidos distingue las glándulas hiperfuncionantes del tejido paratiroideo normal¹⁴. En las glándulas normales o suprimidas, las células principales tienen abundantes gotitas intracitoplasmáticas de lípidos neutros, tanto gruesas como finas. En el tejido hiperfuncionante, las gotitas de lípidos neutros intracitoplasmáticos están prácticamente ausentes¹⁵. Finalmente, los adenomas únicos son lesiones monoclonales que surgen de un único precursor¹⁶ y la MGD probablemente sea de origen policlonal, por lo que representan dos enfermedades diferentes.

Hiperparatiroidismo asociado al litio

Los compuestos de litio se utilizan en el tratamiento a largo plazo de algunas enfermedades psiquiátricas, principalmente como fármaco estabilizador del estado de ánimo y en el tratamiento de trastornos bipolares. El mecanismo del hiperparatiroidismo asociado al litio (LAH) no se comprende bien. Existen muchas variantes de las sales de litio y, tras su ingestión, se absorben rápidamente en el tracto gastrointestinal y se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo¹⁷. El litio podría estimular directamente la producción de PTH. Como alternativa, presumiblemente el litio interfiere con la transducción de señales de calcio transmembrana mediada por receptores sensibles al calcio, porque induce una reducción en el punto de ajuste para la secreción de PTH. Se ha destacado la similitud entre la hipercalcemia inducida por litio y la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH), que se asocia con mutaciones inactivadoras en el gen que codifica el receptor sensible al calcio¹⁸. Sin embargo, se desconoce la interacción exacta entre el litio y el receptor sensor de calcio.

La prevalencia de LAH varía ampliamente en la literatura del 2,7% al 23,2%^{19, 20}. El estudio más reciente encontró una prevalencia del 8,6% para LAH²¹. Las definiciones utilizadas y la duración de la exposición al litio pueden

explicar, al menos parcialmente, las discrepancias. Aunque la mayoría de estos pacientes (aproximadamente el 50%) tiene un adenoma paratiroideo único, existe una mayor incidencia de adenomas múltiples que en la cohorte normal de pacientes con pHPT.

Diagnóstico preoperatorio de enfermedad multiglandular esporádica

¿Se puede diagnosticar preoperatoriamente la enfermedad multiglandular esporádica?

Las glándulas paratiroides se pueden visualizar radiológicamente en una variedad de modalidades, incluida la gammagrafía, la ecografía de alta resolución (US), la tomografía computarizada multislice (TCMS) y la resonancia magnética (RM)²². La ecografía y la gammagrafía de paratiroides con metoxiisobutilisonitrilo (sestamibi) son las técnicas de imagen más utilizadas en el diagnóstico de la pHPT. El centellograma con sestamibi (con colimador tipo *Pinhole* más adquisición temprana/tardía) es la primera prueba recomendada, pero la ecografía realizada por un examinador experimentado (radiólogo, endocrinólogo, cirujano) es una alternativa²³. El segundo estudio (sestamibi o US) se utiliza para confirmar el resultado del primero. La TCMS y la RM son modalidades de imagen complementarias útiles en los adenomas paratiroides ectópicos, ya que proporcionan una localización anatómica detallada de las lesiones mediastínicas ectópicas para la planificación quirúrgica²⁴.

La evaluación de pacientes con modalidades combinadas está ganando importancia clínica. La interpretación combinada de gammagrafía y US, o gammagrafía y TCMS, puede mejorar la interpretación diagnóstica de la gammagrafía paratiroidea y la toma de decisiones clínicas²⁵. Varios investigadores han confirmado que la MGD esporádica no puede diagnosticarse preoperatoriamente debido a la baja precisión, sensibilidad y especificidad de cualquier prueba de localización preoperatoria realizada²⁶⁻⁴⁰. En particular, la gammagrafía de rutina con sestamibi y la US solas o combinadas no predicen de manera confiable la MGD^{22, 24-27, 30, 41}.

Los estudios de localización preoperatorios negativos son altamente predictivos de MGD. Un estudio investigó si los estudios de localización negativos seleccionan una población de pacientes específica²³. Los pacientes con resultados preoperatorios negativos tuvieron un alto riesgo de MGD (31,6%) en comparación con los pacientes con un resultado positivo en el estudio (3,6%) y aquellos con dos resultados positivos concordantes (0,0%; $p < 0,001$)⁴¹. Además, si el diagnóstico de pHPT sigue siendo inequívoco, es más probable que la enfermedad persistente o recurrente se deba a hiperplasia paratiroidea que a un adenoma solitario²³.

Varios autores han explorado la posibilidad de predecir pre o intraoperatoriamente la presencia de MGD basándose en modelos de puntuación.

Kebebew y col en San Francisco describieron un modelo de puntuación dicotómico basado en el nivel de calcio total preoperatorio (3 mmol/L-12 mg/dL), el nivel de hormona paratiroidea sin cambios (dos veces el límite superior

normal), la US positiva y la gammagrafía con sestamibi para detectar un agrandamiento de la glándula y resultados concordantes entre ecografía y sestamibi. El modelo se derivó de datos recopilados sobre 238 pacientes, de los cuales el 75,2% tenía un adenoma único, el 21,4% tenía hiperplasia asimétrica de cuatro glándulas y el 3,4% tenía adenomas dobles¹³. El valor predictivo positivo de este modelo de puntuación para predecir correctamente la enfermedad de una sola glándula fue del 100% para una puntuación total de tres o más. Los autores sugirieron que los pacientes con una puntuación de tres o más deberían someterse a una paratiroidectomía mínimamente invasiva sin el uso rutinario de una medición intraoperatoria de la hormona paratiroidea o estudios de imagen adicionales, y aquellos con una puntuación de menos de tres deberían someterse a pruebas adicionales para garantizar que la MGD no se pasa por alto⁴⁰. La utilidad del modelo de puntuación de Kebebew fue validada por Elarai y col en la misma institución en una cohorte doble y más grande de pacientes (n=487)⁴², e independientemente de Kavanagh y col en una cohorte de 180 pacientes tratados en Irlanda⁴³.

Chen y col de la Universidad de Wisconsin propusieron el Índice de Wisconsin (WIN), definido como el producto del calcio sérico preoperatorio y la PTH preoperatoria.

Los pacientes se dividieron en tres categorías WIN: baja (<800), media (801-1600) y alta (>1600). Se utilizaron datos de 1.235 pacientes para derivar un nomograma WIN, que consiste en la combinación de WIN y el peso de la glándula paratiroidea. Este nomograma predijo con precisión la probabilidad de glándulas paratiroides hiperfuncionales adicionales. Por ejemplo, para un WIN de menos de 800 y un peso glandular de 500 mg, existe un 9% de posibilidades de encontrar glándulas paratiroides hiperfuncionantes adicionales según el nomograma WIN. Por el contrario, para el mismo peso de glándula, si el WIN está entre 801 y 1.600, estas probabilidades aumentan al 28%, y si el WIN es superior a 1.600, la probabilidad de enfermedad multiglandular es del 61%. Esta sencilla herramienta intraoperatoria se puede utilizar para guiar la decisión de esperar los resultados de la medición intraoperatoria de PTH (PTHIO) o continuar con una exploración adicional del cuello¹³.

¿Puede el sestamibi distinguir una glándula única de una enfermedad multiglandular esporádica?

La gammagrafía con sestamibi tiene una alta sensibilidad para localizar un adenoma paratiroideo solitario en pacientes que presentan incluso un nivel de calcio sérico levemente aumentado⁴⁴.

La sensibilidad disminuye significativamente en pacientes con MGD y anomalías nodulares tiroideas concomitantes⁴⁵. En un estudio, la gammagrafía con sustracción con sestamibi localizó correctamente 31/36 (86%) adenomas paratiroides en comparación con sólo 17/36 (47%) con la gammagrafía con sustracción con talio (p<0,001)⁴⁴. Hubo un resultado falso positivo en el grupo de sestamibi debido a un adenoma de tiroides y dos de las exploraciones resultaron negativas. Tanto la gammagrafía con sestamibi como con sustracción

de talio localizaron una única glándula agrandada en los tres pacientes con afectación glandular múltiple. En ningún caso se previó el MGD.

El motivo de esta baja sensibilidad no está claro y en un metanálisis se ha informado de un amplio rango de precisión para la gammagrafía con sestamibi⁴⁶. La sensibilidad de la gammagrafía con sestamibi se ha asociado con el tamaño del adenoma paratiroideo, los niveles séricos de calcio y PTH, así como con el contenido oxifílico del tumor y la enfermedad tiroidea concurrente⁴⁷. Los datos de Nichols y col muestran que la gammagrafía sestamibi es significativamente menos sensible (61 frente a 97%) y menos específica (84 frente a 93%) para la detección de MGD que la enfermedad de una sola glándula y que la sensibilidad de la prueba disminuye progresivamente con un mayor número de lesiones^{48, 49}.

La localización negativa con sestamibi y US en el pHPT incluye una población de pacientes muy seleccionada con pequeños adenomas paratiroides, una tasa alarmantemente alta de exploraciones negativas y un mayor riesgo de enfermedad persistente con resultados deficientes. Esto se confirmó en un estudio de 213 pacientes operados de pHPT después de una exploración dual con sestamibi y US⁴⁰. Cuando al menos un estudio mostró un resultado positivo (n=175), el paciente fue sometido a un abordaje videoasistido con monitorización de PTHIO. Cuando los resultados fueron negativos (n=38), el paciente fue sometido a cervicotomía y procedimientos exploratorios de las cuatro glándulas paratiroides. Los pacientes con resultados negativos del estudio preoperatorio tuvieron un mayor riesgo de MGD (12/38 pacientes; 31,6%), en comparación con los pacientes con un resultado positivo del estudio (3/83 pacientes; 3,6%; $p < 0,001$) y con aquellos con dos estudios con resultados positivos concordantes (0/92 pacientes; $p < 0,001$). Los autores concluyeron que cuando los resultados del estudio de localización preoperatorio son negativos, el paciente tiene un alto riesgo de MGD y se recomienda enfáticamente una cervicotomía convencional con identificación de cuatro glándulas. Cuando sólo un estudio de localización es positivo, el riesgo de MGD justifica el uso de la monitorización PTHIO para un enfoque específico. Cuando los resultados positivos del estudio de localización son concordantes, el uso de PTHIO es cuestionable para un abordaje dirigido⁴⁰.

¿Qué tan preciso es el uso concordante de la exploración con sestamibi y la ecografía para distinguir la enfermedad uniglandular de la enfermedad multiglandular esporádica?

La combinación de sestamibi y la US puede aumentar la precisión de la localización de un solo adenoma entre un 94 y un 99%. Cuando son concordantes, se ha informado que el sestamibi y la localización por US tienen una tasa de éxito operatorio cercana al 99%⁵⁰⁻⁵³. Se ha informado discordancia entre el sestamibi y la US hasta en un 38% en pacientes consecutivos tratados con paratiroidectomía, lo que resulta en una tasa de MGD del 11%⁵⁴. Aunque la sensibilidad para ambos estudios de localización de MGD es menor, el riesgo de no identificar glándulas anormales puede reducirse mediante la monitorización de PTHIO⁵⁴.

¿Qué precisión tiene la TCMS para distinguir la enfermedad de una sola glándula de la enfermedad multiglandular esporádica?

Se recomienda la TCMS cuando se observa lesión paratiroidea ectópica y mediastínica con sestamibi, cirugía previa de cuello y/o enfermedad tiroidea coexistente⁵⁵⁻⁵⁷. La mayoría de los estudios han evaluado su capacidad para localizar adenomas en lugar de identificar MGD.

Más recientemente, la exploración por TCMS 4D se ha descrito como una técnica muy sensible. El nombre proviene de TCMS 3D con una dimensión adicional de cambios en la perfusión de contraste a lo largo del tiempo. La TCMS 4D utiliza imágenes multiplanares y características de perfusión para identificar glándulas paratiroides anormales³⁶. Al buscar un refuerzo temprano y un lavado precoz de las glándulas paratiroides, las características de refuerzo individuales pueden correlacionarse con la actividad metabólica, lo que permite que la TCMS 4D demuestre la función de la glándula y proporcione detalles anatómicos.

Pocos estudios han evaluado el papel de la TCMS 4D en pacientes con US preoperatoria y estudios de localización de sestamibi no concluyentes. El estudio de Philip y col. demostraron que la exploración por TCMS 4D había mejorado la sensibilidad (88%) en comparación con las imágenes con sestamibi (65%) y la US (57%) para localizar las glándulas paratiroides hiperfuncionantes⁵⁴. La TCMS 4D identificó dos glándulas en cinco de estos pacientes (45%). Esto contrastaba con sestamibi, que identificó dos glándulas en un paciente. En el estudio de Lubitz y col, que incluyó a sesenta pacientes, la TCMS 4D identificó con precisión el 73% y localizó el 60% de las glándulas anormales encontradas durante la operación. Las lesiones candidatas únicas (46/60) se confirmaron durante la operación en el 70%. Cuando se identificaron múltiples lesiones en TCMS 4D (14/60), la precisión cayó al 29% (p=0,03). La precisión de la TCMS 4D no fue diferente entre los casos primarios y reoperados (p=0,79). De los ocho pacientes con MGD diagnosticada preoperatoriamente, cinco tenían lesiones múltiples detectadas mediante TCMS 4D. En el 94% (48/51) de los pacientes, se logró una caída >50% en el nivel de PTHIO después de la resección y el 87% (48/55) tuvo una curación a largo plazo con una mediana de seguimiento de 221 días. Los autores concluyeron que la TCMS 4D identifica más de la mitad de las paratiroides anormales que se pasan por alto en las imágenes tradicionales y debe considerarse en casos de sestamibi y US negativos o discordantes⁵⁸. La exploración bilateral está justificada cuando las lesiones múltiples del paciente se informan mediante TCMS 4D. Sin embargo, teniendo en cuenta que la TCMS 4D conlleva una enorme exposición a la radiación, la ECB sigue siendo el método quirúrgico de referencia con una alta tasa de éxito en manos experimentadas en casos con sestamibi y US negativos o discordantes (recomendación de Grado C, GRADO: alto).

¿Están justificadas las pruebas genéticas en pacientes menores de 40 años con enfermedad multiglandular aparentemente esporádica para descartar enfermedad paratiroidea hereditaria?

MEN-1 es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por la

aparición de tumores de la paratiroides, los tejidos neuroendocrinos enteropancreáticos y la hipófisis anterior. Es una enfermedad rara con una prevalencia estimada de 0,01-2,5 casos por 1.000 individuos⁵⁹. La presentación de MEN-1 ocurre en el contexto de un familiar previamente identificado, en un individuo recientemente identificado con enfermedad avanzada que puede ser el probando de otros familiares o como una mutación de *novo*. Cuando se comparan tumores en los mismos tejidos, suelen aparecer una o dos décadas antes en las formas familiares que en las esporádicas⁶⁰. El gen MEN-1 fue identificado en 1997 y consta de 10 exones en el cromosoma 11q13 que codifica una proteína de 610 aminoácidos conocida como Menin. Hasta la fecha, se han identificado más de 1.300 mutaciones en el gen MEN-1 y no hay evidencia de correlaciones genotipo-fenotipo (como en MEN-2)^{61, 62}.

La prevalencia de MEN-1 entre pacientes con cánceres aparentemente esporádicos varía ampliamente según el tipo de cáncer. Aproximadamente un tercio de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison portará una mutación MEN-1⁵⁹. En individuos con hiperparatiroidismo o adenomas hipofisarios aparentemente aislados, la prevalencia de la mutación es menor (2% a 5%), pero la prevalencia es mayor en individuos diagnosticados con estos tumores a una edad más temprana (<40 años)^{63, 64}. Algunos autores sugieren la prueba de MEN-1 en aquellos que no cumplen con los criterios diagnósticos si alguno de los siguientes está presente: gastrinoma a cualquier edad, tumores multifocales de células de los islotes pancreáticos a cualquier edad, adenomas paratiroides antes de los 40 años, glándulas paratiroides multiglandulares o hiperparatiroidismo recurrente o individuos con uno de los tres criterios mayores para MEN-1 más uno de los criterios menores^{61, 65}.

Tratamiento quirúrgico de la enfermedad multiglandular esporádica

Exploración bilateral del cuello por enfermedad multiglandular esporádica

Aunque la mayoría de los pacientes con pHTP son candidatos ideales para una paratiroidectomía mínimamente invasiva (MIP), algunos tendrán más de una glándula hiperplásica y requerirán ECB para lograr la curación bioquímica. Curiosamente, no está claro si todas las glándulas paratiroides hiperplásicas están hiperfuncionando, ya que no se ha realizado ningún estudio prospectivo en el que estas glándulas se hayan extirpado para determinar si los pacientes tenían riesgo de enfermedad persistente o recurrente³.

En una revisión sistemática que involucró a 2.166 pacientes de catorce estudios diferentes que se sometieron a ECB, el 79,7% tenía un adenoma único y el 19,3% tenía enfermedad multiglandular. De 2.095 pacientes en treinta y un estudios con un abordaje focal unilateral, el 92,5% tenía un adenoma único, mientras que sólo el 5,3% tenía MGD. Por lo tanto, la incidencia de MGD fue significativamente menor entre los pacientes tratados con un abordaje focal unilateral en comparación con un abordaje bilateral ($p < 0,001$). En consecuencia, se ha planteado la hipótesis de que un abordaje quirúrgico unilateral focal

para el pHPT podría subestimar la incidencia de MGD⁶⁶. De hecho, datos más recientes no confirman una mayor prevalencia de hiperparatiroidismo recurrente entre los pacientes tratados inicialmente con el abordaje focal, por lo que se debe tener en cuenta que algunas glándulas paratiroides manifiestamente hiperplásicas e histológicamente anormales pueden no funcionar y la ECB podría conducir a un tratamiento excesivo en al menos algunos pacientes con pHPT.

No existe evidencia de nivel I o II para responder la pregunta de qué pacientes con pHPT deben someterse a ECB. Sin embargo, se debe considerar en el síndrome MEN-1, estudios de localización preoperatorios negativos y disminución inadecuada del nivel de PTHIO después de la extirpación de la lesión paratiroidea localizada mediante imágenes. Todos los demás escenarios clínicos pueden considerarse indicaciones relativas para ECB e incluyen pHPT familiar aislado, síndrome MEN-2, antecedentes de terapia con litio, antecedentes de irradiación de cabeza y cuello o estudios de localización preoperatoria discordantes (recomendación de Grado C, GRADO: moderado).

¿Es útil la monitorización de la PTHIO para la detección posoperatoria y la predicción de resultados en la enfermedad multiglandular esporádica?

La monitorización de la PTHIO se utiliza ampliamente para confirmar la extirpación completa de todo el tejido paratiroideo hiperfuncionante, lo que permite concluir la cirugía con la confianza de que el hiperparatiroidismo se ha corregido con éxito e identificar pacientes con tejido paratiroideo hiperfuncionante adicional después de la recuperación y así minimizar el riesgo de fracaso intraoperatorio. Cuando se obtienen resultados concordantes de imágenes funcionales (por ejemplo, gammagrafía con sestamibi) y US realizadas por un investigador experimentado, se puede recomendar MIP de forma segura^{67, 68}. La prevalencia de MGD entre pacientes con pHPT y pruebas de imagen concordantes oscila entre el 1% y el 3,5%^{68, 69}. Por lo tanto, cuando la localización preoperatoria con sestamibi y US es concordante para la enfermedad de una sola glándula, el uso de la monitorización de PTHIO tiene poco valor. Sin embargo, si la localización preoperatoria con sestamibi y US no es concordante y el cirujano desea realizar una operación mínimamente invasiva 'selectiva', se recomienda el uso de monitorización de PTHIO, ya que la prevalencia de MGD en este subconjunto de pacientes con pHPT se acerca al 17%⁷⁰⁻⁷³. Del mismo modo, se recomienda el uso de la monitorización de la PTHIO en pacientes sometidos a paratiroidectomía selectiva, basándose en un único estudio de localización preoperatorio⁷⁴.

A pesar de esto, persiste la controversia con respecto a la utilidad de la PTHIO en la MGD, con preocupación sobre los resultados falsos positivos que conducen a la terminación prematura de la operación y dejan el tejido paratiroideo anormal, con el riesgo de futuras recurrencias.

La Sociedad Europea de Cirujanos Endocrinos (SECE) ha recomendado el uso de la monitorización de PTHIO para pacientes sometidos a paratiroidectomía dirigida basándose en un único estudio de localización preoperatorio. Si la localización preoperatoria con sestamibi y US no es concordante y el cirujano

desea realizar un procedimiento mínimamente invasivo dirigido, se recomienda el uso de monitorización de PTHIO. Cuando la localización preoperatoria con sestamibi y US es concordante para la enfermedad monoglandular, la adición de esta técnica tiene poco valor. Además, se puede recomendar el uso de PTHIO en casos de reoperación de paratiroides para identificar el tejido paratiroideo sobrefuncionante (muestreo yugular interno) cuando la ubicación preoperatoria es incierta o para predecir la curación y reducir la necesidad de exploración continua en el cuello con tejido cicatricial previo^{67, 74}.

Resultados a largo plazo del tratamiento quirúrgico de la enfermedad multiglandular esporádica

¿La tasa de curación de la cirugía para la MGD esporádica difiere de los resultados de la cirugía para el adenoma paratiroideo solitario?

Prevalencia de la MGD esporádica persistente

Es imposible calcular una tasa de curación precisa porque no se conoce el valor exacto del denominador (es decir, el número exacto de pacientes con MGD en una población) y la mayoría de las estimaciones se basan en la frecuencia con la que se demuestra la MGD en pacientes con pHPT persistente después de la resección de un solo adenoma.

Dado que no se espera que los pacientes con MGD tengan estudios de localización concordantes, es más probable que se los identifique en el subconjunto de pacientes con exploraciones negativas o no concordantes. Por ejemplo, en un grupo de 492 pacientes, aquellos con resultados positivos en las imágenes con sestamibi en comparación con aquellos con resultados negativos tuvieron tasas más altas de enfermedad de una sola glándula (87% frente a 63%, respectivamente) y tasas más bajas de enfermedad de doble glándula (6% vs 22%, respectivamente) e hiperplasia asimétrica (7% vs 15%, respectivamente) ($p < 0,001$)⁷². De manera similar, la incidencia de MGD en una gran serie de 2.185 pacientes fue al menos el doble (12,8% vs 5,4%) en el subgrupo de 836 (38%) pacientes con localizaciones preoperatorias negativas en comparación con aquellos con exploraciones positivas. Los autores no informaron diferencias en las tasas de éxito intraoperatorio (93,9% frente a 95,6%) o curación (96,2% frente a 97,7%) entre los grupos localizado y no localizado⁷³.

La Universidad de Wisconsin informó excelentes tasas de curación en un grupo de 161 pacientes con MGD identificados dentro de una cohorte de 755 pacientes. En 146/161 casos (90,7%), el nivel de PTHIO disminuyó al menos un 50% después de la extirpación de todas las glándulas anormales sospechosas y todos estos pacientes (100%) permanecieron normocalcémicos después de la operación. En 15/161 casos (9,3%), el nivel de PTH no disminuyó >50% y once de estos quince pacientes permanecieron hipercalcémicos postoperatoriamente o tuvieron una recurrencia. Sin embargo, en los cuatro casos restantes, los pacientes se volvieron normocalcémicos después de la operación a pesar de que no hubo una caída de la PTH >50%.

Recomendaciones

- La evidencia de nivel V respalda que la mayoría de los adenomas únicos es lesión monoclonal que surge de un único precursor, mientras que la MGD esporádica es policlonal, por lo que un adenoma paratiroideo único y la MGD representan dos enfermedades diferentes.

- La evidencia de nivel IV y V respalda que la mayoría de los casos de adenoma paratiroideo doble es sincrónico. Esta noción se basa en la observación de que pocos pacientes presentan enfermedad recurrente después de una paratiroidectomía exitosa.

- Los niveles de evidencia III a V apoyan un vínculo etiológico entre la terapia sostenida con litio y la hipercalcemia y el aumento del nivel sérico de PTH.

- Los niveles de evidencia IV y V no respaldan ninguna diferencia en el sexo, la edad y los niveles de calcio sérico y PTH preoperatorios entre un adenoma solitario y una MGD esporádica.

- La evidencia de nivel V no respalda ninguna diferencia en la prevalencia de adenoma paratiroideo solitario y MGD esporádica entre pacientes con pHPT inducido por radiación vs no asociado con la radiación.

- Los niveles III a V respaldan que los estudios de localización preoperatorios negativos en pHPT son altamente predictivos de un pequeño adenoma solitario o MGD.

- Los niveles I a IV confirman que la gammagrafía y la US tienen una precisión insatisfactoria para predecir la MGD esporádica, que es significativamente menor que la de un adenoma paratiroideo solitario.

- La evidencia de nivel V respalda que la TCMS 4D identifica más de la mitad de las paratiroides anormales en la MGD negativa por imágenes tradicionales. Sin embargo, teniendo en cuenta que la TCMS 4D conlleva una enorme exposición a la radiación, la ECB sigue siendo el método quirúrgico de referencia con una alta tasa de éxito en manos experimentadas en casos con sestamibi y US negativos o discordantes (recomendación de Grado C, GRADO: alto).

- La evidencia de nivel V respalda que las imágenes de fusión TCMS-MIBI-SPECT son superiores a TCMS o MIBI-SPECT solas en la localización preoperatoria de todas las glándulas patológicas en pacientes con MGD (recomendación de Grado C, GRADO: alto).

- La evidencia de nivel III y IV respalda que se deben realizar pruebas genéticas en pacientes con MGD aparentemente esporádica menores de 40 años para excluir enfermedad paratiroidea hereditaria (recomendación de grado C, GRADO: alto).

- Los niveles III a V confirman que la presencia de ciertos factores de riesgo clínico de MGD se debe tener en cuenta al decidir qué abordaje quirúrgico se debe utilizar para cada paciente individual. En consecuencia, se debe considerar la ECB en el síndrome MEN-1, estudios de localización preoperatorios negativos y disminución inadecuada del nivel de PTHIO después de la extirpación de la lesión paratiroidea guiada por imágenes. Todos los demás escenarios clínicos pueden considerarse indicaciones relativas para ECB e

incluyen pHPT familiar aislado, síndrome MEN-2, antecedentes de terapia con litio, antecedentes de irradiación de cabeza y cuello o estudios de localización preoperatoria discordantes (recomendación de grado C, GRADO: moderado).

- Los niveles IV y V respaldan el uso de imágenes preoperatorias de paratiroides si se planea una exploración unilateral/focalizada si se sospecha MGD esporádica (recomendación de Grado C, GRADO: Moderado).

- Los niveles de evidencia IV y V respaldan el uso de la monitorización de la PTHIO para guiar el tratamiento quirúrgico apropiado en la MGD esporádica (Grado C, GRADO: Moderado).

- Existe evidencia contradictoria y de nivel V igualmente ponderada para respaldar un plan preoperatorio de rutina de ECB versus exploración unilateral del cuello para pacientes seleccionados con MGD, por ejemplo LAH (sin recomendación).

- Existe evidencia contradictoria o igualmente ponderada en los niveles IV a V de que las tasas de curación pueden ser similares o peores para la MGD esporádica que para los adenomas individuales. Se pueden esperar mejores resultados si la cirugía la realiza un cirujano experimentado que trabaje en un centro de cirugía de paratiroides de gran volumen (recomendación de Grado C, GRADO: Alto).

- Los niveles IV y V confirman que el pHPT recurrente y persistente ocurre con mayor frecuencia en pacientes con adenomas dobles. Por lo tanto, en situaciones en las que se ha identificado un adenoma doble, el cirujano debe tener un alto índice de sospecha durante la cirugía y en el postoperatorio ante la posibilidad de enfermedad de las cuatro glándulas (recomendación de Grado C, GRADO moderado).

Traducido por Stella Maris Batallés

Bibliografía

1. Westin G, Björklund P, Akerström G. Molecular genetics of parathyroid disease. *World J Surg.* 2009; 33: 2224-2233.
2. Low RA, Katz AD. Parathyroidectomy via bilateral cervical exploration: a retrospective review of 866 cases. *Head Neck* 1998; 20: 583-587.
3. McGill J, Sturgeon C, Kaplan SP, Chiu B, Kaplan EL, Angelos P. How does the operative strategy for primary hyperparathyroidism impact the findings and cure rate? A comparison of 800 parathyroidectomies. *J Am Coll Surg.* 2008; 207: 246-249.
4. Ghandur-Mnaimneh L, Kimura N. The parathyroid adenoma. A histopathologic definition with a study of 172 cases of primary hyperparathyroidism. *Am J Pathol.* 1984; 115: 70-83.
5. Alhefdhi A, Schneider DF, Sippel R, Chen H (2014) Recurrent and persistence primary hyperparathyroidism occurs more frequently in patients with double adenomas. *J Surg Res.* 2014; 190: 198-202.
6. Vandenbulcke O, Delaere P, Vander Poorten V, Debruyne F. Incidence of multi-glandular disease in sporadic primary hyperparathyroidism. *B-ENT* 2014; 10: 1-6.

7. Mazeh H, Chen H, Levenson G, Sippel RS. Creation of a Wisconsin index nomogram to predict the likelihood of additional hyperfunctioning parathyroid glands during parathyroidectomy. *Ann Surg.* 2013; 257: 138-141.
8. Schneider DF, Burke JF, Ojomo KA, Clark N, Mazeh H, Sippel RS, Chen H. Multi-gland disease and slower decline in intraoperative PTH characterize mild primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 4205-4211.
9. Hughes DT, Miller BS, Doherty GM, Gauger PG. Intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with recognized multiglandular primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2011; 35: 336-341.
10. Cayo AK, Sippel RS, Schaefer S, Chen H. Utility of intraoperative PTH for primary hyperparathyroidism due to multigland disease. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 3450-3454.
11. Szabo E, Lundgren E, Juhlin C, Ljunghall S, Akerström G, Rastad J. Double parathyroid adenoma, a clinically nondistinct entity of primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1998; 22: 708-713
12. Attie JN, Bock G, Auguste LJ. Multiple parathyroid adenomas: report of thirty-three cases. *Surgery.* 1990; 108(6): 1014-9; discussion 1019-20.
13. Kebebew E, Hwang J, Reiff E, Duh QY, Clark OH. Predictors of single-gland vs multigland parathyroid disease in primary hyperparathyroidism: a simple and accurate scoring model. *Arch Surg.* 2006; 141: 777-782.
14. Chen KT. Fat stain in hyperparathyroidism. *Am J Surg Pathol.* 1982; 6: 191-192.
15. King DT, Hirose FM. Chief cell intracytoplasmic fat used to evaluate parathyroid disease by frozen section. *Arch Pathol Lab Med.* 1979; 103: 609-612.
16. Bäckdahl M, Howe JR, Lairmore TC, Wells SA Jr. The molecular biology of parathyroid disease. *World J Surg* 15: 756-762 cases. *Surgery.* 1991; 108: 1014-1019.
17. Jope R. Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. *Mol Psychiatry.* 1999; 4: 117-128
18. Sloand JA, Shelly MA. Normalization of lithium-induced hypercalcemia and hyperparathyroidism with cinacalcet hydrochloride. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48: 832-837.
19. Bendz H, Sjödin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy -a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med.* 1996; 240: 357-365.
20. Kallner G, Petterson U. Renal, thyroid and parathyroid function during lithium treatment: laboratory tests in 207 people treated for 1-30 years. *Acta Psychiatr Scand.* 1995; 91: 48-51.
21. Awad SS, Miskulin J, Thompson N. Parathyroid adenomas versus four-gland hyperplasia as the cause of primary hyperparathyroidism in patients with prolonged lithium therapy. *World J Surg.* 2003; 27: 486-488.
22. Hindié E, Ugur O, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Ureña P, Kettle A, Gulec SA, Pons F, Rubello D. Parathyroid Task Group of the EANM. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36: 1201-1216.
23. Lee VS, Wilkinson RH Jr, Leight GS Jr, Coogan AC, Coleman RE. Hyperparathyroidism in high-risk surgical patients: evaluation with double-phase technetium-99m sestamibi imaging. *Radiology.* 1995; 197: 627-633.
24. Thier M, Nordenström E, Bergenfelz A, Westerdahl J. Surgery for patients with primary hyperparathyroidism and negative sestamibi scintigraphy -a feasibility study. *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394: 881-884.

25. Rubello D, Gross MD, Mariani G, AL-Nahhas A. Scintigraphic techniques in primary hyperparathyroidism: from pre-operative localisation to intra-operative imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34: 926-933.
26. Hiromatsu Y, Ishibashi M, Nishida H, Okuda S, Miyake I. Technetium-99m tetrofosmin parathyroid imaging in patients with primary hyperparathyroidism. *Intern Med*. 2000; 39: 101-106.
27. Ishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y, Kojima K, Tabuchi E, Hayabuchi N. Comparison of technetium-99m-MIBI, technetium-99m-tetrofosmin, ultrasound and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. *J Nucl Med*. 1998; 39: 320-324.
28. Ishibashi M, Nishida H, Strauss HW, Kojima K, Fujito H, Watanabe J, Hiromatsu Y, Hayabuchi N. Localization of parathyroid glands using technetium-99m-tetrofosmin imaging. *J Nucl Med*. 1997; 38: 706-711.
29. Ishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y, Kojima K, Uchida M, Hayabuchi N. Localization of ectopic parathyroid glands using technetium-99m sestamibi imaging: comparison with magnetic resonance and computed tomographic imaging. *Eur J Nucl Med*. 1997; 24: 197-201.
30. Ipponsugi S, Takamori S, Suga K, Koga T, Hayashi A, Sirouzu K, Ishibashi M, Watanabe J, Jimi A. Mediastinal parathyroid adenoma detected by 99mTc-methoxyisobutylisonitrile: report of a case. *Surg Today*. 1997; 27: 80-83.
31. Chiu B, Sturgeon C, Angelos P. What is the link between nonlocalizing sestamibi scans, multigland disease, and persistent hypercalcemia? A study of 401 consecutive patients undergoing parathyroidectomy. *Surgery*. 2006; 140: 418-422.
32. Carneiro-Pla DM, Solorzano CC, Irvin GL 3rd. Consequences of targeted parathyroidectomy guided by localization studies without intraoperative parathyroid hormone monitoring. *J Am Coll Surg*. 2006; 202: 715-722.
33. Yip L, Pryma DA, Yim JH, Virji MA, Carty SE, Ogilvie JB. Can a light-bulb sestamibi SPECT accurately predict single-gland disease in sporadic primary hyperparathyroidism? *World J Surg*. 2008; 32: 784-792.
34. Casas AT, Burke GJ, Sathyanarayana MAR Jr, Wei JP. Prospective comparison of technetium-99m-sestamibi/iodine-123 radionuclide scan versus high-resolution ultrasonography for the preoperative localization of abnormal parathyroid glands in patients with previously unoperated primary hyperparathyroidism. *Am J Surg*. 1993; 166: 369-373.
35. Caixas A, Berna L, Hernandez A, Tebar FJ, Madariaga P, Vegazo O, Bittini AL, Moreno B, Faure E, Abos D, Piera J, Rodriguez JM, Farrerons J, Puig-Domingo M. Efficacy of preoperative diagnostic imaging localization of technetium 99m-sestamibi scintigraphy in hyperparathyroidism. *Surgery*. 1997; 121: 535-541.
36. Sharma J, Mazzaglia P, Milas M, Berber E, Schuster DM, Halkar R, Siperstein A, Weber CJ. Radionuclide imaging for hyperparathyroidism (HPT): which is the best technetium-99m sestamibi modality? *Surgery*. 2006; 140: 856-863.
37. Melton GB, Somervell H, Friedman KP, Zeiger MA, Cahid Civelek A. Interpretation of 99mTc sestamibi parathyroid SPECT scan is improved when read by the surgeon and nuclear medicine physician together. *Nucl Med Commun*. 2005; 26(7): 633-638. doi: 10.1097/01.mnm.0000168407.95508.dc
38. Eslamy HK, Ziessman HA. Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: 99mTc sestamibi SPECT and SPECT/CT. *Radiographics*. 2008 28: 1461-1476.
39. Solorzano CC, Carneiro-Pla DM, Irvin GL 3rd. Surgeonperformed ultrasonography as the initial and only localizing study in sporadic primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg*. 2006; 202: 18-24.

40. Jabiev AA, Lew JI, Solorzano CC. Surgeon-performed ultrasound: a single institution experience in parathyroid localization. *Surgery*. 2009; 146: 569-575.
41. Sebag F, Hubbard JG, Maweja S, Misso C, Tardivet L, Henry JF. Negative preoperative localization studies are highly predictive of multiglandular disease in sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2003; 134: 1038-1041.
42. Elaraj DM, Sippel RS, Lindsay S, Sansano I, Duh QY, Clark OH, Kebebew E. Prospective validation of a simple scoring model to predict single gland disease in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). *J Surg Res*. 2009; 151(2): 177.
43. Kavanagh DO, Fitzpatrick P, Myers E, Kennelly R, Skehan SJ, Gibney RG, Hill ADK, Evoy D, McDermott EW. A predictive model of suitability for minimally invasive parathyroid surgery in the treatment of primary hyperthyroidism. *World J Surg*. 2011; 36:1175-118.
44. Bergenfelz A, Tennvall J, Valdermarsson S, Lindblom P, Tibblin S. Sestamibi versus thallium subtraction scintigraphy in parathyroid localization: a prospective comparative study in patients with predominantly mild primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 1997; 121: 601-605.
45. Barczynski M, Golkowski F, Konturek A, Buziak-Bereza M, Cichon S, Hubalewska-Dydejczyk A, Huszno B, Szybinski Z. Technetium-99m-sestamibi subtraction scintigraphy vs. ultrasonography combined with a rapid parathyroid hormone assay in parathyroid aspirates in preoperative localization of parathyroid adenomas and in directing surgical approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65: 106-113.
46. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdahl J. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2002; 236: 543-551.
47. Bergenfelz AO, Jansson SK, Wallin GK, Mårtensson HG, Rasmussen L, Eriksson HL, Reihner EI. Impact of modern techniques on short-term outcome after surgery for primary hyperparathyroidism: a multicenter study comprising 2,708 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2009; 394:851-860.
48. Nichols KJ, Tomas MB, Tronco GG, Rini JN, Kunjummen BD, Heller KS, Sznyter LA, Palestro CJ. Preoperative parathyroid scintigraphic lesion localization: accuracy of various types of readings. *Radiology*. 2008; 248: 221-232.
49. Nichols KJ, Tomas MB, Tronco GG, Palestro CJ. Sestamibi parathyroid scintigraphy in multigland disease. *Nucl Med Common*. 2012; 33: 43-50.
50. Arici C, Cheah WK, Ituarte PH, Morita E, Lynch TC, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery*. 2001; 129:720-729.
51. Haber RS, Kim CK, Inabnet WB. Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with (99m)technetium sestamibi scintigraphy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002; 57: 241-249.
52. Gawande AA, Monchik JM, Abbruzzese TA, Iannuccilli JD, Ibrahim SI, Moore FD Jr. Reassessment of parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism after 2 preoperative localization studies. *Arch Surg*. 2006; 141:-381-384.
53. Mihai R, Gleeson F, Buley ID, Roskell DE, Sadler GP. Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism are unavoidable: correlation of sestamibi and high-resolution ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients. *World J Surg*. 2006; 30:697-704.

54. Lew JI, Solorzano CC, Montano RE, Carneiro-Pla DM, Irvin GL^{3rd}. Role of intraoperative parathormone monitoring during parathyroidectomy in patients with discordant localization studies. *Surgery*. 2008; 144:299–306.
55. Philip M, Guerrero MA, Evans DB, Hunter GJ, Edeiken-Monroe BS, Vu T, Perrier ND. Efficacy of 4D-CT preoperative localization in 2 patients with MEN 2A. *J Surg Educ*. 2008; 65: 182-185.
56. Gross ND, Weissman JL, Veenker E, Cohen JI. The diagnostic utility of computed tomography for preoperative localization in surgery for hyperparathyroidism. *Laryngoscope*. 2004; 114: 227-231.
57. Ishibashi M, Uchida M, Nishida H, Hiromatsu Y, Kohno K, Okuda S, Hayabuchi N. Pre-surgical localization of ectopic parathyroid glands using three-dimensional CT imaging, 99Tcm sestamibi, and 99Tcm tetrofosmin imaging. *Br J Radiol*. 1999; 72: 296-300.
58. Lubitz CC, Hunter GJ, Hamberg LM, Parangi S, Ruan D, Gawande A, Gaz RD, Randolph GW, Moore FD Jr, Hodin RA, Stephen AE. Accuracy of 4-dimensional computed tomography in poorly localized patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2010; 148: 1129-1137.
59. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 5658-5671.
60. Hoff AO, Hauache OM. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1): clinical, biochemical and molecular diagnosis and treatment of the associated disturbances. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005; 49: 735-746.
61. Boguszewski CL, Bianchet LC, Raskin S, Nomura LM, Borba LA, Cavalcanti TC. Application of genetic testing to define the surgical approach in a sporadic case of multiple endocrine neoplasia type 1. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010; 54: 705-710.
62. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, Abou-Saif A, Peghini P, Doppman JL, Gibril F, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79: 379-411.
63. Corbetta S, Pizzocaro A, Peracchi M, Beck-Peccoz P, Faglia G, Spada A. Multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with recognized pituitary tumours of different types. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997; 47: 507-512.
64. Uchino S, Noguchi S, Nagatomo M, Sato M, Yamashita H, Yamashita H, Watanabe S, Murakami T, Toda M, Wakiya S, Adachi M. Absence of somatic RET gene mutation in sporadic parathyroid tumors and hyperplasia secondary to uremia, and absence of somatic Men1 gene mutation in MEN2 Associated hyperplasia. *Biomed Pharmacother*. 2000; 54(Suppl 1): 100s-103s.
65. Uchino S, Noguchi S, Sato M, Yamashita H, Yamashita H, Watanabe S, Murakami T, Toda M, Ohshima A, Futata T, Mizukoshi T, Koike E, Takatsu K, Terao K, Wakiya S, Nagatomo M, Adachi M. Screening of the Men1 gene and discovery of germline and somatic mutations in apparently sporadic parathyroid tumors. *Cancer Res*. 2000; 60: 5553-5557.
66. Lee NC, Norton JA. Multiple-gland disease in primary hyperparathyroidism: a function of operative approach? *Arch Surg*. 2002; 137: 896-899.

67. Bergenfelz AO, Hellman P, Harrison B, Sitges-Serra A, Dralle H, European Society of Endocrine Surgeons. Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on modern techniques in pHPT surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394: 761-764.
68. Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Cichon S, Nowak W. Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394: 843-849.
69. Barczynski M, Konturek A, Cichoń S, Hubalewska-Dydejczyk A, Golkowski F, Huszno B. Intraoperative parathyroid hormone assay improves outcomes of minimally invasive parathyroidectomy mainly in patients with a presumed solitary parathyroid adenoma and missing concordance of preoperative imaging. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 878-885.
70. Lombardi CP, Raffaelli M, Traini E, Di Stasio E, Carrozza C, De Crea C, Zuppi C, Bellantone R. Intraoperative PTH monitoring during parathyroidectomy: The need for stricter criteria to detect multiglandular disease. *Langenbecks Arch Surg.* 2008; 393:639-645.
71. McCoy KL, Chen NH, Armstrong MJ, Howell GM, Stang MT, Yip L, Carty SE. The small abnormal parathyroid gland is increasingly common and heralds operative complexity. *World J Surg.* 2014; 38: 1274-1281.
72. Elaraj DM, Sippel RS, Lindsay S, Sansano I, Duh QY, Clark OH, Kebebew E. Are additional localization studies and referral indicated for patients with primary hyperparathyroidism who have negative sestamibi scan results? *Arch Surg.* 2010; 145: 578-581.
73. Wachtel H, Bartlett EK, Kelz RR, Cerullo I, Karakousis GC, Fraker DL. Primary hyperparathyroidism with negative imaging: a significant clinical problem. *Ann Surg.* 2014; 260: 474-480.
74. Harrison B, Triponez F. Intraoperative adjuncts in surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394: 799-809.

Capítulo 21

AUTOTRASPLANTE Y CRIOPRESERVACIÓN DE PARATIROIDES

Marcelo Fernando Figari

El hipoparatiroidismo luego del tratamiento inicial de patología tiroidea o paratiroidea es una complicación difícil de sobrellevar, tanto para el profesional actuante como para el paciente afectado.

A lo largo de este capítulo analizaremos las causas probables de esta situación, la factibilidad de autotrasplantar tejido paratiroideo en el mismo acto quirúrgico, las bases de la criopreservación de paratiroides, así como la técnica recomendada y posibilidades de éxito en un autotrasplante diferido.

Finalmente, reflexionaremos sobre la conveniencia de contar con el recurso que brinda la criopreservación institucionalmente.

Causas de hipoparatiroidismo

El hipoparatiroidismo es el resultado de la remoción programada o inadvertida o de la lesión vascular y consecuente isquemia de las glándulas paratiroides durante la cirugía tiroidea y paratiroidea.

Si bien su incidencia es relativamente baja, el manejo médico resulta dificultoso, sobre todo cuando el trastorno es permanente. Ello se debe a la inexistencia de un tratamiento de reemplazo hormonal seguro y accesible¹.

La falta de hormona paratiroidea ocasiona en lo inmediato desórdenes metabólicos tratables, pero si la situación de hipoparatiroidismo es definitiva, las consecuencias sistémicas son muy importantes. A la osteoporosis por falta de actividad osteocítica se suman trastornos neurológicos, oftalmológicos y cardiovasculares^{2, 3}.

Es por ello por lo que el cirujano especializado en el área cuenta con dos posibilidades orientadas a evitar un hipoparatiroidismo definitivo: el autotrasplante inmediato y la criopreservación paratiroidea para potencial trasplante diferido.

Indicaciones para la criopreservación de paratiroides

La indicación racional de criopreservación de tejido paratiroideo es toda aquella intervención quirúrgica en la que se prevea la posibilidad de que exista hipoparatiroidismo postquirúrgico prolongado o definitivo. Ello incluye en primer lugar las reoperaciones por hiperparatiroidismo (HPT) persistente o recurrente y, en segundo lugar, la resección total o subtotal de las glándulas paratiroides para resolver formas familiares o esporádicas de hiperparatiroidismo primario, secundario o terciario⁴.

En el caso de operaciones iniciales por hiperparatiroidismo, algunos autores han sugerido el uso de la medición intraoperatoria de parathormona (PTH) rápida como criterio de alarma de potencial hipoparatiroidismo. Ante un descenso intraoperatorio de más de un 80% de la PTH circulante preoperatoria inmediata, se sugiere la previsión de criopreservar tejido paratiroideo². Otras potenciales indicaciones para criopreservar paratiroides, de contar con el recurso, serían las reintervenciones por cáncer de tiroides con necesidad de vaciamiento del compartimiento central. En esa situación, si el cirujano no confía en la vitalidad residual de la o las glándulas paratiroides identificadas, se puede recurrir al autotrasplante inmediato y además a la criopreservación, o directamente a esta última si el cirujano prevé futuras reintervenciones cervicales².

La posibilidad de contar con tejido paratiroideo criopreservado permite al cirujano, de esta forma, observar el comportamiento metabólico del paciente durante un tiempo luego de la cirugía inicial, difiriendo el autotrasplante hasta un momento más oportuno.

La criopreservación, junto a las aplicaciones clínicas mencionadas, tiene también un rol decisivo en el aspecto investigacional, ya que permite contar con muestras de tejido de variadas características y tomadas en diferentes momentos, para desarrollar líneas de investigación relacionadas. Sin embargo, está claro que criopreservar células paratiroideas implica un riesgo latente, y es el de mayor tasa de fracasos en el autotrasplante diferido respecto al mismo practicado en el momento de la cirugía inicial. En promedio, se considera que el autotrasplante fresco tiene tasas de éxito de alrededor del 80%, en contraste con aproximadamente un 50% de éxito de trasplante de tejido criopreservado⁴.

Técnica de la criopreservación paratiroidea

Un primer punto para comentar es que la preservación se realiza en pequeños fragmentos, no en células aisladas, ya que eso mejora la potencial funcionalidad del implante⁴.

Los pasos seguidos actualmente para criopreservar una muestra paratiroidea desde el quirófano al banco de tejidos son las siguientes:

Quirófano

El cirujano selecciona el tejido a preservar, lo cual está en relación con lo efectivamente removido, lo que necesite autotransplantar en el momento, lo que deba enviar para confirmación anátomopatológica y la calidad del tejido.

Por ejemplo, en el escenario de una paratiroidectomía subtotal de tres y media luego de haber confirmado por congelación la naturaleza de las glándulas, se dispone de una gran cantidad de material a criopreservar. En cambio, ante una reoperación en la que se sospecha que en la primera cirugía se han eliminado tres glándulas y la remanente es la patológica, el tejido disponible será más escaso, pero deberá ser suficiente para confirmación histopatológica, autoimplante y criopreservación.

El cirujano, antes de enviar la muestra, en general bajo visión ampliada, remueve las partes grasas y fracciona lo disponible en trozos de aproximadamente 1 mm³. Como alternativa, se puede enviar en un fragmento y serán profesionales del laboratorio quienes lleven a cabo el fraccionamiento.

Traslado

El tejido paratiroideo se traslada sumergido en solución de preservación dentro de un frasco plástico estéril con tapa a rosca contenido dentro de doble bolsa plástica estéril en heladera portátil, manteniendo un rango de temperatura de +2 a +8 °C.

Procesamiento

El procesamiento es llevado a cabo no más tarde de las 24 horas de la procuración. Se prepararán fragmentos de tejido de aproximadamente 1x1x1 mm para su criopreservación y posterior reimplante (en el caso de que el cirujano no haya realizado ya ese fraccionamiento).

El objetivo es colocar alrededor de diez fragmentos de tejido en cada vial criogénico. Esto es relevante para decisiones posteriores con respecto a cuántos viales de muestras será necesario descongelar. Esos diez fragmentos por vial equivalen a, aproximadamente, el volumen de dos paratiroides normales, las que pesan entre 15 y 30 mg cada una.

La solución de criopreservación incluye DMSO 10%, albúmina humana 5%, en RPMI 1640 (solución *Roswell Park Memorial Institute*) como medio de cultivo líquido.

Luego de la fragmentación y separación en viales, se agrega 1,5 ml de medio de criopreservación en cada uno de los viales criogénicos conteniendo diez fragmentos.

Criopreservación y almacenamiento

La criopreservación del tejido paratiroideo envasado se realiza mediante un congelador de tasa de enfriamiento controlada, utilizando un perfil de enfriamiento de 1 °C por minuto hasta llegar a los -90 °C. Finalizado el procedimiento se transfiere el tejido paratiroideo envasado a una unidad de almacenamiento en fase gaseosa de nitrógeno líquido con temperatura en torno a -180 °C para su almacenamiento definitivo.

Descongelado

Los viales criogénicos se descongelan en un baño termostático a +37 °C. Luego, el tejido se recupera a través de pasajes sucesivos por solución de

descongelación con el fin de lograr la eliminación gradual del crioprotector. La solución de descongelación incluye albúmina humana 5% en RPMI 1640 (medio de cultivo líquido).

Luego se transfiere el tejido paratiroideo a un frasco estéril conteniendo solución fisiológica estéril. Se transporta inmediatamente al quirófano a temperatura ambiente. Es importante coordinar con el equipo quirúrgico, ya que el tejido paratiroideo debe ser implantado antes de la primera hora de la finalización del descongelado.

Se pueden encontrar en la literatura algunas variantes a este procedimiento. No es infrecuente, sobre todo en muestras que superan los dos años desde su procuración, solicitar al profesional de laboratorio una evaluación *in vitro* de la viabilidad del tejido, a lo que nos referiremos a continuación.

Evaluación de la viabilidad celular del tejido paratiroideo criopreservado

Una pregunta importante que responder es cuán vital es el material que deseamos reimplantar en un paciente con hipoparatiroidismo definitivo.

Hay dos aspectos a considerar. Por un lado, la preservación de la estructura y de la función celulares luego de diferentes períodos de criopreservación. Por el otro, determinar si existe un período máximo de criopreservación, luego del cual dichas características histológicas y funcionales comienzan a deteriorarse.

Herrera, Grant y Van Heerden publicaron en 1992 su experiencia, donde la morfología celular paratiroidea y la actividad funcional se mantuvieron estables hasta un período de veinticuatro meses⁶.

Marlon Guerrero y col estudiaron en 2008, sobre la base de quinientas una muestras criopreservadas entre 1991 y 2006, ciento seis muestras elegidas al azar (21%), las que luego de calentadas y centrifugadas fueron suspendidas en un medio con 90% de suero bovino y 10% de dimetilsulfóxido (DMSO) y finalmente teñidas con colorante *trypan blue* a fin de determinar el grado de viabilidad celular. El resultado obtenido fue que las muestras criopreservadas por menos de veinticuatro meses evidenciaron un 71% de viabilidad contra un 1% en las muestras preservadas por períodos mayores⁶. Este estudio tiene la fortaleza de haber considerado quince años de criopreservación, lo que a su vez es una debilidad, dado que durante ese lapso es probable que los procesos de criopreservación hayan sufrido variaciones.

En la experiencia personal del autor y del grupo de Endocrinología, Nefrología y Laboratorio del Hospital Italiano de Buenos Aires (experiencia no publicada), de un banco de tejido paratiroideo criopreservado que contaba en 2013 con doscientos dieciseis muestras, se estudiaron quince que por diferentes motivos no eran ya necesarias con fines de autotrasplante. Las quince muestras tenían entre tres y once años de criopreservación y se analizaron varios fragmentos de cada una.

A todas las muestras se les estudió la viabilidad celular con hematoxilina-eosina y técnica de Tunnel antes de los cultivos. Luego se cultivaron en un medio de 0,6 mM de calcio para determinar secreción de PTH intacta, y en uno

de 1,2 mM de calcio y 108 M de calcitriol para estudiar receptores de calcitriol. Existió un grupo control y una muestra final para estudio de viabilidad post cultivo. Como resultados generales la criopreservación no alteró la viabilidad celular, independientemente del tiempo de preservación. La viabilidad post cultivo fue cercana al 80%. La mayoría de las muestras fue funcionalmente secretantes de PTH intacta y evidenciaron receptores de calcitriol.

Más allá de esta buena experiencia, nuestro grupo trata de efectuar el trasplante de paratiroides, en las contadas ocasiones en que es necesario hacerlo, dentro de los dos años de la procuración. En el grueso de los pacientes que resultan potenciales candidatos, dos años son suficientes como para concretar la indicación.

Desarrollo y resultados del autotrasplante de paratiroides

El autotrasplante de tejido paratiroideo fresco o criopreservado es un recurso valioso en la cirugía moderna de las afecciones tiroideas y paratiroides. Fue descrito por primera vez por Lahey, aplicado en seres humanos¹.

Como ya se ha comentado para el caso de la cirugía tiroidea, toda vez que el cirujano tenga dudas sobre la vitalidad de una glándula paratiroides en el lecho (por ejemplo, falta de color natural o ausencia de sangrado al incidirla), el autotrasplante inmediato en tejido muscular cervical es la regla. Especialmente esta conducta aplica en los casos en que está indicado un vaciamiento del compartimiento central, sobre todo con relación a las glándulas paratiroides inferiores, cuya vascularización es más difícil de preservar. El músculo más frecuentemente elegido para el trasplante en estos casos es el esternocleidomastoideo.

En el tratamiento del hiperparatiroidismo primario por hiperplasia, en general la preservación de media glándula bien nutrida, de preferencia superior, es la recomendación (sin embargo, está aconsejado que una parte de las tres glándulas removidas sea criopreservada para eventual autotrasplante metacrónico).

El hiperparatiroidismo secundario del paciente renal crónico ofrece más dificultades y en los últimos años se han propuesto varias líneas:

- paratiroidectomía subtotal (con menor repercusión metabólica pero mayores chances de recurrencia)
- paratiroidectomía total sin autotrasplante (que ofrece mayores garantías de curación y relativamente bajas tasas de recurrencia)
- paratiroidectomía total con autotrasplante, ocasionalmente asociada con timectomía (cuyas tasas de recurrencia son más altas debidas que el injerto auto implantado vuelve a producir con el tiempo parathormona en exceso).

Obviamente, las tres variantes deberían ir acompañadas de criopreservación para un eventual trasplante diferido si es que el paciente cae en un hipoparatiroidismo definitivo. En 2007 un grupo de universidades alemanas inició un trial prospectivo, randomizado y multicéntrico (TOPAR PILOT Trial IS-RCTN86202793), comparando las dos últimas opciones mencionadas. El trial

no recluta desde 2013 y aún no hay comunicación de sus resultados⁷. Sin embargo, los autores sugieren que tanto la paratiroidectomía total sin autotrasplante como la misma operación con autotrasplante tienen buenas tasas de control, pero que el autotrasplante aumenta las chances de recurrencia.

Una encuesta europea publicada en 2013 con el objeto de recabar información acerca de la actitud que habitualmente toman cirujanos endocrinólogos ante el HPT secundario mostró resultados muy heterogéneos. El autotrasplante inmediato fue la norma en 72,7% de los encuestados, pero la criopreservación sólo fue practicada por 27,4%⁸.

Agarwal y col comunican en 2013 la experiencia de la Cleveland Clinic sobre más de dos mil operaciones de HPT. Se criopreservaron muestras en un 30% de la población (enfermedad multiglandular y reoperaciones paratiroideas) y en nueve pacientes (1,5% de las muestras criopreservadas y 1% de la población) se practicó autotrasplante diferido entre tres y veintidós meses luego de la operación original. Todos ellos normalizaron la calcemia y los niveles de PTH y la mayoría tuvo mejoría sintomática⁵.

En la experiencia del autor, sobre cuatrocientos veintiocho muestras criopreservadas en el banco institucional, se autotrasplantaron en forma metacrónica seis pacientes. La experiencia no ha sido tan positiva como alguna de las previamente comunicadas, pero sí ha sido favorable en 50% de los casos: tres pacientes no obtuvieron respuesta alguna; en dos pacientes ayudó claramente a normalizar la calcemia y tener niveles detectables de PTH, con una clara disminución del tratamiento médico; finalmente, uno paciente recuperó valores normales de parathormona y ha podido dejar la reposición oral.

Técnica del autotrasplante

En el caso del autotrasplante fresco, durante la cirugía tiroidea, y luego de fragmentar el tejido paratiroideo en piezas de 1 a 2 mm³, la o las paratiroideas a reimplantar (con confirmación histológica previa, ya que ocasionalmente puede tratarse de ganglios metastásicos), se elige en general un músculo esternocleidomastoideo, en el cual se practican dos o tres bolsillos musculares, evitando el sangrado, donde se ubican los fragmentos. En general se sugiere marcar el sitio con una sutura no reabsorbible. Algunos autores prefieren como lecho muscular el pectoral mayor, aunque la lógica es seleccionar un sitio del mismo cuello¹.

En el caso del autotrasplante fresco en paciente con hiperparatiroidismo secundario, se prefiere utilizar el antebrazo del miembro superior no dominante, donde se practica una incisión longitudinal sobre el músculo braquiorradial. Visto y considerando que se deben implantar entre veinte y cuarenta fragmentos y que cada bolsillo muscular albergará tres o cuatro de los mismos, son varios los bolsillos a tallar, los que luego se marcan y sellan con una sutura no reabsorbible o un clip metálico². El antebrazo tiene la gran ventaja de que la función del injerto puede ser medida precozmente empleando dosaje de parathormona en ambas venas antecubitales⁵.

La necesidad de preservar el miembro superior por el potencial uso de fístulas arteriovenosas lleva en ocasiones a elegir otro sitio receptor: el pectoral mayor, el deltoides, o inclusive el tejido celular subcutáneo preesternal¹. El lecho preesternal, con varios bolsillos en la grasa, es la primera elección actual del autor.

Los lechos musculares representan un real problema a la hora de reintervenir al paciente por recurrencia del HPT basada en el injerto. En la experiencia personal hemos tenido ocasionalmente que apelar a otras técnicas, como la alcoholización, para controlar la hiperfunción del implante⁹.

En la actualidad, cuando se sospecha que la recurrencia es atribuible al implante, se trata de confirmarlo con PET Colina y de definir la extensión del tejido hiperplasiado a través de una ecografía. Eso hace más accesible la planificación de la remoción del implante o de su eliminación por otros medios, como la radiofrecuencia.

Costo-beneficio institucional de un banco de tejido criopreservado

Si bien contar con un banco de tejidos criopreservados es un claro elemento diferencial para la institución y sus pacientes, existen numerosas publicaciones que cuestionan la costo-efectividad del procedimiento basadas en la baja tasa de utilización.

En 2010, Borot y col publican el análisis del desempeño de nueve bancos de criopreservación en Francia. La función de los injertos implantados fue estratificada en tres niveles:

- 1) Completamente funcional (niveles normales post implante de calcio y PTH sin reposición terapéutica);
- 2) Parcialmente funcional (niveles normales de PTH, pero necesidad de tratamiento para mantener la calcemia en valores normales);
- 3) No funcional (bajos niveles de PTH y necesidad de tratamiento permanente).

En el caso de los pacientes renales autotrasplantados, el criterio se basó en los niveles de PTH en la vena antecubital del antebrazo no trasplantado:

- 1) No funcional: PTH menor a 20 µg/mL, con hipocalcemia y bajos niveles de PTH requiriendo medicación;
- 2) Parcialmente funcional: PTH de 21 a 50 µg/mL, con hipocalcemia y PTH normal, requiriendo medicación;
- 3) Completamente funcional: niveles de PTH antebraquial entre 51 y 300 µg/mL, con valores de calcio y PTH normales que no requieren medicación;
- 4) Hiperfuncional: niveles de PTH por encima de los 300 µg/mL, con hipercalcemia.

Sobre 1.376 muestras solo terminaron implantándose veintidós (el 1,6%). Como agravante, esa cifra se repartió entre doce equipos quirúrgicos y la tasa de no funcionalidad de los *grafts* implantados fue del 80%. Como recomendación,

los autores sugieren limitar la criopreservación a centros con gran experiencia y destruir el material que supere el año de criopreservación¹⁰.

Schneider y col, cuyos excelentes resultados ya han sido mencionados, analizan los grandes costos con falta de cobertura por los seguros sociales, en una población con un riesgo global de hipoparatiroidismo que no supera el 1,3%. Sin embargo, refuerza la idea de que en pacientes que deben ser reoperados por persistencia del HPT o en aquellos que son sometidos a paratiroidectomía total sin autotrasplante fresco, la práctica de la criopreservación es mandatoria³.

Alotrasplante de paratiroides

Indudablemente, contar con un banco de paratiroides criopreservadas abre también la puerta al futuro del alotrasplante. Si bien desde hace mucho tiempo se ha intentado el mismo, los resultados son hasta el momento escasos, heterogéneos y poco alentadores.

Algunos autores han comunicado resultados promisorios en alotrasplante en pacientes que ya habían recibido un riñón y, por lo tanto, se encontraban inmunosuprimidos¹¹, y existen también reportes de alotrasplante simultáneo al de riñón, del mismo donante¹².

En cuanto al alotrasplante en pacientes no inmunosuprimidos, sobre todo en la población de hipoparatiroides por cirugía tiroidea, se ha experimentado mucho con la encapsulación con alginatos de paratiroides criopreservada, con resultados irregulares.

Indudablemente es un camino que la investigación traslacional deberá profundizar en breve para combatir el flagelo del hipoparatiroidismo, y sin duda la existencia de bancos de tejido criopreservado será un auxiliar innegable.

Comentarios finales

Para un grupo quirúrgico experto en cirugía paratiroidea contar con un banco de criopreservación implica un elemento diferencial en la calidad de atención a pacientes. Si bien el autotrasplante alcanza a una pequeña porción de la población donante, los beneficios obtenidos son significativos en calidad de vida. Contar con un banco institucional de paratiroides criopreservada permite además estudios experimentales que lleven en un futuro a la posibilidad del alotrasplante exitoso.

Bibliografía

1. Moffett J, Suliburk J. Parathyroid Autotransplantation. *Endocr Pract.* 2011; 17 Suppl 1: 83-9. doi: 10.4158/EP10377.RA. PMID: 21324813
2. Guerrero MA. Cryopreservation of Parathyroid Glands. *Int J Endocrinol.* 2010; 2010: 829540. doi: 10.1155/2010/829540. Epub 2010 Dec 8. PMID: 21197072

3. Schneider R, Ramaswamy A, Slater EP, Bartsch DK, Schlosser K. Cryopreservation of Parathyroid Tissue after Parathyroid Surgery for Renal Hyperparathyroidism: Does It Really Make Sense? *World J Surg.* 2012 Nov; 36(11): 2598-604. doi: 10.1007/s00268-012-1730-x. PMID: 22851148
4. McHenry CR, Stenger DB, Calandro NK. The Effect of Cryopreservation on Parathyroid Cell Viability and Function. *Am J Surg.* 1997 Nov; 174(5): 481-4. doi: 10.1016/S0002-9610(97)00156-6. PMID: 9374219
5. Agarwal A, Waghray A, Gupta S, Sharma R, Milas M. Cryopreservation of Parathyroid Tissue: An Illustrated Technique Using the Cleveland Clinic Protocol. *J Am Coll Surg.* 2013 Jan; 216(1): e1-9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.09.021. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23177271
6. Guerrero MA, Evans DB, Lee JE, Bao R, Bereket A, Gantela S, Griffin GD, Perrier ND. Viability of Cryopreserved Parathyroid Tissue: When Is Continued Storage versus Disposal Indicated? *World J Surg.* 2008 May; 32(5): 836-9. doi: 10.1007/s00268-007-9437-0. PMID: 18228092
7. Schlosser K, Veit JA, Witte S, Fernández ED, Victor N, Knaebel HP, Seiler CM, Rothmund M. Comparison of total parathyroidectomy without autotransplantation and without thymectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation and with thymectomy for secondary hyperparathyroidism: TOPAR PILOT-Trial. *Trials.* 2007 Sep 18;8:22. doi: 10.1186/1745-6215-8-22. PMID: 17877805
8. Riss P, Asari R, Scheuba C, Niederle B. Current trends in surgery for renal hyperparathyroidism (RHPT)—an international survey. *Langenbecks Arch Surg.* 2013; 398(1): 121-30. doi: 10.1007/s00423-012-1025-6. Epub 2012 Nov 11. PMID: 23143163
9. Figari M et al. Local Ethanol Injection for the Treatment of Deltoid Parathyroid Cell Hyperplasia. *International Urology and Nephrology* 2014.46 (1): 247-49. doi: 10.1007/s11255-012-0372-0
10. Borot S et al. Results of cryopreserved parathyroid autografts: a retrospective multicenter study. *Surgery* 2010;147(4):529-35. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.010. Epub 2010 Feb 12. PMID: 20153007
11. Flechner SM et al. Allograft transplantation of Cryopreserved Parathyroid Tissue for Severe Hypocalcemia in a Renal Transplant Recipient. *American Journal of Transplantation* 2010.10(9):2061-5. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03234.x. Epub 2010 Aug 25. PMID: 20883540
12. Chapelle T, Meuris K, Roeyen G, De Greef K, Van Beeumen G, Bosmans JL, Ysebaert D. Simultaneous kidney-parathyroid allotransplantation from a single donor after 20 years of tetany: a case report. *Transplant Proc.* 2009 Mar;41(2):599-600. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.12.026. PMID: 19328935

Capítulo 22

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE (FAMILIAR)

Marília D'Elboux Guimarães Brescia
Fábio Luiz de Menezes Montenegro
Luiz Paulo Kowalski

La evolución del conocimiento de la biología molecular y la creciente accesibilidad a las pruebas genéticas han permitido cada vez más la confirmación del diagnóstico clínico de enfermedades hereditarias y el seguimiento de la presencia de mutaciones en los miembros de la familia. Este avance ha permitido la identificación de portadores a edades tempranas, aún sin manifestaciones clínicas de la enfermedad. Por lo tanto, el cribado genético ha permitido que el diagnóstico y tratamiento de los tumores asociados ocurra temprano, reduciendo la mortalidad móvil. En este contexto, se insertan múltiples neoplasias endocrinas (NEM). Estos síndromes raros se deben a mutaciones en las células germinales que se manifiestan a partir de un segundo evento (segundo evento de Knudson) que conduce a la pérdida de genes de supresión tumoral, como en la NEM tipo 1 (NEM1), o por la presencia de protooncogenes, como en la NEM tipo 2 (NEM2).

Como consecuencia de eventos mutacionales, la NEM se manifestará clínicamente a partir de la aparición de tumores malignos o no, con la afectación de una o más glándulas endocrinas. NEM1, así como NEM4, se manifiesta clásicamente con la participación de las glándulas paratiroides (PT), páncreas y hipófisis¹. NEM2, también llamado síndrome de Sipple, que se subdivide en tipo 2A y tipo 2B (también conocido como NEM3). La NEM2 se manifiesta principalmente con carcinoma medular de tiroides, y en la NEM2A en asociación con tumor PT y feocromocitoma y en NEM2B, con feocromocitoma, *habitus* marfanóide, neuromas, disfunción intestinal y rara vez afecta a PT.

NEM4, o NEMX, tiene sus similitudes con MEN1, ya que también presenta manifestaciones con hiperplasia/adenoma PT, adenomas hipofisarios y neuroendocrinos. Sin embargo, también se asocia con tumores del sistema reproductivo, suprarrenales y pituitarias. Es un síndrome más raro y, por lo tanto, su conocimiento aún es limitado¹.

Algunos autores han propuesto el término NEM5 para pacientes con afectación suprarrenal, hipofisaria y más raramente paratiroidea, como resultado de mutaciones en el gen *MAX* de la línea germinal. Debido a la asociación frustrante con el hiperparatiroidismo (HPT), NEM5 aún requiere estudios adicionales para ser considerado como un síndrome relacionado con la PTH familiar².

La Tabla 1 resume los diversos síndromes, con sus mutaciones de la línea germinal y sus principales manifestaciones clínicas.

Tabla 1. Neoplasias endocrinas múltiples (NEM) y sus principales manifestaciones y características*

| Síndrome | Gen | Codons Mutados | Prevalencia | Manifestaciones |
|----------------------|------------------------------|----------------|-------------|---|
| NEM1 (Wermer) | <i>MEN1</i> locus 11q13.1 | <i>MEN1</i> | 1:50.000 | Hiperparatiroidismo (90%) Tumores enteropancreáticos (30-70%) <ul style="list-style-type: none"> • Gastrinoma (40%) • Insulinoma (10%) • No funciona o funciona (20-55%) • Glucagonoma (<1%) • Tumor intestinal secretor de polipéptidos vasoactivos (Vipoma) (<1%) Adenoma hipofisario (30-40%) <ul style="list-style-type: none"> • Prolactinoma (20%) • Somatotropinoma (10%) • Corticotrophinoma (<5%) • No funcional (<5%) Otros tumores <ul style="list-style-type: none"> • Tumor cortico-suprarrenal (40%) • Feocromocitoma (<1%) • Tumor Neuroendocrino Bronco-pulmonar (2%) • Tumor Neuroendócrino Tímico (2%) • Tumor Neuroendócrino gástrico (10%) • Lipomas (30%) • Angiofibromas (85%) • Collagenomas (70%) • Meningiomas (8%) • Tumores de mama |

| | | | | |
|-----------------------|----------------------------------|--|-------------|--|
| NEM2A (Sipple) | <i>RET</i> locus 10 cen-10q11.21 | <i>RET</i> 634, missense e.g. Cys→Arg (~85%) 620 804 M918T (exon 16) A883F (exon 15) | 1:30.000 | Carcinoma medular de tiroides (90%) Feocromocitoma (50%) Hiperparatiroidismo (10-25%) Enfermedad de Hirschsprung Amiloidosis de Lichen |
| NEM 2B o NEM 3 | | | | Carcinoma medular de tiroides (90%) Feocromocitoma (50%) <i>Habitus</i> marfanoide Neuromas mucosos Ganglioneuromas intestinales y megacolon |
| NEM4 o NEM X | <i>locus</i> 12p13.1 | <i>CDKN1B</i> (p27) No se han descrito mutaciones comunes | Desconocido | Hiperparatiroidismo (80%) Adenoma hipofisario (40%) Tumores neuroendócrino pancreáticos Tumor de organos reproductivo • Carcinoma testicular • Carcinoma neuroendocrino cervical Otros tumores • Tumores Suprarrenales • Angiomiolipomas renales • Tumores de Tiroideos |
| NEM5 | <i>MAX</i> | <i>MAX</i> | Desconocido | Tumores suprarrenales Tumores hipofisarios Hiperparatiroidismo (?) |

**Fuentes:*

1. Walker M, Silverberg S. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14, 115–125.
2. Marcocci C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2011; 22; 365(25): 2389-973.
3. Thakker RV. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). *Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 2990-3011.
4. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol.* 2014; 5; 386(1-2): 2-15.

I. Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1)

NEM1 es un síndrome genético autosómico dominante en el que se producen mutaciones en el gen supresor de tumores *MEN1* (*Multiple Endocrine Neoplasia tipo 1*). Este gen se localiza en *el locus* 11q13 y es responsable de codificar la proteína llamada *menin*³⁻⁵. Esta proteína, a su vez, participa en

procesos que implican la regulación de la transcripción génica, la estabilidad genómica, la división celular y la proliferación⁴. Así, la pérdida de expresión de *menin* debido a la pérdida de heterocigosidad, a través del segundo evento de Knudson, determina una alta predisposición al desarrollo de tumores endocrinos y no endocrinos⁶⁻¹¹.

Los tejidos endocrinos principalmente predisuestos al desarrollo de tumores son las glándulas PT, la glándula pituitaria y las células endocrinas del páncreas y el duodeno. Por lo tanto, los portadores de la mutación germinal MEN1 invariablemente desarrollan tumores durante la vida, lo que implica una penetrancia completa (cerca al 100%) alrededor de los 50 años de edad, y para el desarrollo de HPT primarios, tumores enteropancreáticos y pituitarios, la penetrancia a esta edad es respectivamente 95-100%, 50-80% y 30-40%, respectivamente.

El diagnóstico de NEM1 puede ser clínico, familiar y genético. El diagnóstico clínico se establece cuando un paciente presenta una combinación de tumores primarios que afectan al menos a dos de las tres glándulas endocrinas principales mencionadas anteriormente. El diagnóstico familiar de NEM1 se define a partir de la sospecha clínica de NEM1 asociada con el diagnóstico de al menos uno de los principales tumores endocrinos en un familiar de primer grado. Finalmente, el diagnóstico genético de NEM1 se establece cuando un paciente independiente del fenotipo tiene una mutación de la línea germinal NEM1^{1,12}.

La HPT primaria es la primera manifestación clínica en el 75% de los casos. Su diagnóstico se establece por un hallazgo de hipercalcemia asociada con niveles séricos elevados o inapropiadamente elevados de PTH para los valores de calcemia. La HPT asociada a NEM1 (HPT/MEN1), a diferencia de la HPT esporádica, es una enfermedad predominantemente multiglandular (hiperplasia) que ocurre en individuos jóvenes (aproximadamente 20-35 años de edad)¹³.

Tratamiento de HPT/NEM1

La indicación de tratamiento quirúrgico en HPT/NEM1 sigue las mismas pautas que en HPT esporádica. Según el consenso publicado en 2022¹⁴, el tratamiento quirúrgico está indicado para todos los pacientes sintomáticos con HPT primario.

En pacientes asintomáticos, la paratiroidectomía (PTx) puede restringirse a aquellos con alguna lesión de órgano diana: 1. *huesos*: a) densitometría ósea con una puntuación T <2.5 (columna lumbar, cadera, cuello femoral o 1/3 radio distal); b) fractura vertebral en radiografía, tomografía o resonancia; 2. *riñones*: a) nefrocalcinosis o nefrolitiasis en radiografía, ultrasonido, tomografía computarizada o cualquier otra modalidad de imagen; b) tasa de filtración glomerular inferior a 60 mL/min x 1.73m² y calciuria de 24 horas superior a >250 mg/vol 24h (>6.25 mmol/vol 24h) en mujeres o, >300 mg/vol 24h (>7.5 mmol/vol 24h) en hombres. Otros factores que indican cirugía incluyen hipercalcemia grave, es decir, 1,0 mg/dL (0,25 mmol/L) por encima del límite superior de normalidad del método, empeoramiento de la osteoporosis, fracturas atraumáticas, deterioro

de la función renal¹⁴. El consenso también indica tratamiento quirúrgico para pacientes más jóvenes (<50 años). Aquí vale la pena considerar algunos aspectos: a) es una enfermedad genética, que puede identificarse temprano mediante el cribado en la infancia; b) HPT es la primera manifestación clínica, ya en la segunda década de la vida. Así, prácticamente todos los individuos con NEM1 tendrían indicación quirúrgica sólo para el factor edad. Por lo tanto, en algunas instituciones, como el Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, se recomienda el monitoreo de HPT para la indicación del mejor momento para PTx, evitando así algunas morbilidades, como es HPT¹⁵, que se detallará mejor a continuación. Otro aspecto importante son los pacientes que tienen hipergastrinemia concomitante con HPT. En estos casos, la calcemia elevada puede exacerbar la condición, por lo que la indicación de PTx se vuelve importante en su control¹⁶⁻¹⁸.

Debido a que HPT/NEM1 es una enfermedad multiglandular asimétrica y asíncrona, con una alta incidencia de glándulas supernumerarias (superior al 20%)¹⁹, PTx en estos pacientes se convierte en un desafío²⁰⁻²². Esta característica impacta en mayores tasas de recurrencia de HPT que en casos esporádicos, así como en mayores tasas de hipoparatiroidismo, precisamente porque requiere un abordaje más amplio y los cuatro PT¹⁵.

Hay dos procedimientos quirúrgicos más comúnmente recomendados para pacientes con HPT/NEM1: PTx subtotal o total con injerto de PT autólogo heterotópico.

La opción preferida de PTx subtotal en la mayoría de los servicios se debe al menor riesgo potencial de hipoparatiroidismo permanente. Así, considerando varias series quirúrgicas, la prevalencia de hipoparatiroidismo en PTx subtotal es de 0-35% mientras que la reportada en PTx total con autoinjerto varía entre 0-50%²². Por otro lado, las tasas de persistencia y recurrencia de HPT son bastante similares en ambas técnicas^{23, 24}.

Una de las cuestiones de estos resultados comparativos entre las dos técnicas a destacar es el hecho de que la experiencia con el PTx subtotal es mucho mayor en la mayoría de los servicios de referencia. Por lo tanto, se han realizado comparaciones basadas en casuísticas extensas de PTx subtotal contra series limitadas de PTx total con autoinjerto²².

También se debe considerar que el reabordaje cervical, más frecuente en el PTx subtotal, trae dificultades técnicas y un mayor riesgo de afectación del nervio laríngeo. La gran ventaja del autoinjerto es la posibilidad de injertar el material en lugares totalmente distantes del cuello, como el antebrazo. El autoinjerto de sitio heterotópico permite que en la recurrencia de HPT se facilite la realización de pruebas diagnósticas en la diferenciación de una glándula extra-numeraria o heterotópica o del autoinjerto hiperproductor. Además, es posible un reabordaje quirúrgico bajo anestesia local, con un riesgo potencial menor que las intervenciones en la región cervical en casos de hiperfuncionamiento del muñón PT dejado en la técnica de PTx subtotal.

Por otro lado, una desventaja del PTx total con autoinjerto es la institución del hipoparatiroidismo en el postoperatorio inmediato y en los meses posteriores

(estimado un promedio de nueve meses hasta la producción de PTH por el tejido injertado)²⁵, requiriendo reemplazo de calcio y calcitriol, hasta que el implante asume definitivamente el control del metabolismo del calcio.

Otro aspecto importante a destacar es que algunos de los pacientes hacen uso de bloqueadores de la bomba de protones o incluso se sometieron a gastroduodenopancreatectomía debido a tumores del tracto gastrointestinal. Estas situaciones perjudican la absorción de calcio dietético y, muchas veces, el paciente con NEM1 necesita suplementar calcio y calcitriol, no por falta de producción de PTH por el muñón o por el autoinjerto de PT, sino por dificultad en la absorción de calcio.

De lo anterior, en un análisis crítico, nos damos cuenta de que la calidad de la información sobre los resultados de PTx subtotal y total con autoinjerto es precaria para calificar una técnica superior a otra. Se trata de series retrospectivas, con pacientes operados durante diferentes décadas, con un número reducido de casos. En un estudio reciente sobre la calidad de vida post-PTx en pacientes con HPT/NEM1²⁶, el tipo de PTx o la presencia de hipoparatiroidismo no afectó la calidad de vida a los doce meses después de la cirugía. Sin embargo, la asociación de comorbilidades, edad avanzada con PTx y la presencia de síntomas relacionados con HPT o dolor parecen empeorar la calidad de vida. Esto sugiere que tal vez PTx temprano promueve los beneficios metabólicos ya conocidos evitando los impactos negativos en la calidad de vida de estos individuos²⁶.

Posteriormente, para evitar los riesgos de hipoparatiroidismo y la morbilidad de una reoperación por recurrencia / persistencia, surgió la propuesta de PTx menor que unilateral subtotal, bautizada con *clearance* unilateral^{27, 28}. En esta técnica, el paciente debe presentar uno o dos PT ipsilaterales aumentados / hiperfuncionantes, identificados en los exámenes de localización. En estos casos especiales, entonces, la propuesta es el enfoque unilateral, con la eliminación de las dos glándulas PT identificadas en el mismo lado y el cuerno tímico ipsilateral, manteniendo intacto el otro lado opuesto. Por lo tanto, cuando hay hiperplasia futura de la(s) PT(s) contralateral(es) con recurrencia de la HPT, no debe haber dificultad técnica ni riesgo. El *clearance* resultó ser bastante interesante, ya que el riesgo de hipoparatiroidismo postoperatorio es nulo. Por otro lado, es una técnica excepcional, ya que la recurrencia es precisa durante toda la vida, no siendo adecuada para aquellos que tienen contraindicaciones clínicas a nuevos abordajes bajo anestesia general.

Por estas razones, el momento y la técnica ideales de tratamiento quirúrgico para estos pacientes aún no están claramente establecidos en la literatura y la decisión del método quirúrgico a adoptar debe evaluarse caso por caso^{18, 29}.

II. Neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (NEM2A)

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2) es un síndrome autosómico dominante de alta penetrancia debido a trastornos genéticos en el protooncogén *RET* situado en el cromosoma 10.

NEM2A tiene cuatro variantes: clásica (carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, HPT primaria); con afectación cutánea (amiloidosis del liquen); con enfermedad de Hirschsprung y cáncer medular de tiroides familiar (sin feocromocitoma o HPT primario). La NEM2B, a su vez, se manifiesta clínicamente con carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, neuromas mucosos, ganglioneuromas intestinales y *Habitus* Marfanoide. Un aspecto importante es que no hay ocurrencia de HPT primario, por lo que este capítulo se dirigirá a la discusión de MEN2A.

La mutación en el gen *RET* resultante del intercambio de cisteína por arginina en el codón 634 parece ser la más relacionada con el desarrollo de HPT primaria en familias con NEM2A^{30, 31}.

Muy raramente la HPT primaria es la primera manifestación de NEM2A³² y ocurre entre el 10-25% de los individuos, siendo más a menudo de afectación multiglandular, asimétrica y asincrónica. La incidencia de HPT primario es mucho menor que en NEM1, y puede manifestarse como un adenoma/hiperplasia de un solo PT o más de uno de ellos. Su manifestación clínica suele ser asintomática o a menudo leve, detectándose a partir del cribado diagnóstico con PTH elevada o inapropiadamente alta para niveles de calcemia.

Tratamiento HPT/NEM2A

El problema principal en el tratamiento de HPT primario relacionado con NEM2A es el hecho de que la mayoría de los pacientes no presentarán HPT primario, sin embargo, todos, en algún momento de la vida, se someterán a tiroidectomía total para el carcinoma medular de tiroides, con o sin vaciamiento de nivel VI, algunos todavía en la infancia de manera profiláctica. La principal discusión en este síndrome es el manejo de PT en el momento de la tiroidectomía. Hay servicios que sugieren que, al realizar la disección del nivel VI, ya que existe un mayor riesgo de desvascularización del PT (especialmente de los inferiores), y, por tanto, en su momento, se debe realizar PTx total con autoinjerto heterotópico –en este caso minimizando el riesgo de reabordaje cervical futuro– o que, al menos, se deben extraer e injertar los dos PT inferiores. Sin embargo, la principal crítica es el alto riesgo de hipoparatiroidismo en pacientes con aproximadamente un 20% de posibilidades de desarrollar HPT primario.

Como la aparición de HPT es relativamente baja, también se puede recomendar una medida más conservadora en relación con la PT, como la observación clínica a lo largo de la vida y un enfoque más restringido de la PT que es hiperfuncional / hiperplásico en las imágenes en el momento del enfoque tiroideo o en el curso del seguimiento cuando hay una manifestación de PTH primaria.

III. Neoplasia endocrina múltiple tipo 4 (NEM4)

A pesar de sus similitudes clínicas con el MEN, HPT en NEM4 generalmente se manifiesta con la participación de un solo PT. Por lo tanto, el enfoque uniglandular es el más apropiado. La literatura es bastante pobre, ya que es un síndrome raro.

Bibliografía

1. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol.* 2014; 386(1-2): 2-15.
2. Seabrook AJ, Harris JE, Velosa SB et al. Multiple Endocrine Tumors Associated with Germline MAX Mutations: Multiple Endocrine Neoplasia Type 5? *J Clin Endocrinol Metab;* 2021; 106: 1163.
3. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, Debelenko LV, Zhuang Z, Lubensky IA, Liotta LA, Crabtree JS, Wang Y, Roe BA, Weisemann J, Boguski MS, Agarwal SK, Kester MB, Kim YS, Heppner C, Dong Q, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science.* 1997; 276(5311):404-7.
4. Guru SC, Goldsmith PK, Burns AL, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS and Chandrasekharappa SC. Menin, the product of the MEN1 gene, is a nuclear protein. *Proc Natl Acad Sci.* 1998; 95: 1630-1634.
5. Agarwal SK1, Impey S, McWeeney S, Scacheri PC, Collins FS, Goodman RH, Spiegel AM, Marx SJ. Distribution of menin-occupied regions in chromatin specifies a broad role of menin in transcriptional regulation. *Neoplasia.* 2007; 9(2): 101-7.
6. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med.* 1954; 16: 363-71.
7. Toledo SP, Lourenço DM Jr, Toledo RA. A differential diagnosis of inherited endocrine tumors and their tumor counterparts. *Clinics.* 2013; 68(7): 1039-56.
8. Hoff AO, Hauache OM. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1): clinical, biochemical and molecular diagnosis and treatment of the associated disturbances. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005; 49(5): 735-46.
9. Marx SJ, Agarwal SK, Kester MB, Heppner C, Kim YS, Skarulis MC, James LA, Goldsmith PK, Sagggar SK, Park SY, Spiegel AM, Burns AL, Debelenko LV, Zhuang Z, Lubensky IA, Liotta LA, Emmert-Buck MR, Guru SC, Manickam P, Crabtree J, Erdos MR, Collins FS, Chandrasekharappa SC. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic features of the hereditary endocrine neoplasias. *Recent Prog Horm Res.* 1999; 54: 397-438.
10. Dong Q, Debelenko LV, Chandrasekharappa SC, Emmert-Buck MR, Zhuang Z, Guru SC, Manickam P, Skarulis M, Lubensky IA, Liotta LA, Collins FS, Marx SJ, Spiegel AM. Loss of heterozygosity at 11q13: Analysis of pituitary tumours, lung carcinoids, lipomas, and other uncommon tumours in subjects with familial multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 1416-20.
11. Asgharian B, Chen Y-J, Patronas NJ, Pegjini PL, Reynolds JC, Vortmeyer A et al. Meningiomas may be a component tumor of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Cancer Res.* 2004; 10: 869-80.
12. Schussheim DH, Skarulis MC, Agarwal SK, Simonds WF, Burns AL, Spiegel AM, Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings. *Trends Endocrinol Metab.* 2001; 12: 173-8.
13. Lourenço DM Jr, Toledo RA, Coutinho FL, Margarido LC, Siqueira SA, dos Santos MA, Montenegro FL, Machado MC, Toledo SP. The impact of clinical and genetic screenings on the management of the multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinics.* 2007; 62(4): 465-76.
14. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, Marcocci C, Minisola S, Perrier N, Sitges-Serra A, Thakker RV, Guyatt G, Mannstadt M, Potts JT, Clarke BL, Brandi ML; International Workshop on Primary Hyperparathyroidism.

- Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(11): 2293-2314.
15. Montenegro FLM, Brescia MDG, Lourenço DM Jr, Arap SS, d'Alessandro AF, de Britto E Silva Filho G, Toledo SPA. Could the Less-Than Subtotal Parathyroidectomy Be an Option for Treating Young Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Type 1-Related Hyperparathyroidism? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 123.
 16. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(9): 2990-3011.
 17. Norton JA, Venzon DJ, Berna MJ, Alexander HR, Fraker DL, Libutti SK, Marx SJ, Gibril F, Jensen RT. Prospective study of surgery for primary hyperparathyroidism (HPT) in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: long-term outcome of a more virulent form of HPT. *Ann Surg.* 2008; 247(3): 501-10.
 18. Lourenço Jr DM, Coutinho FL, Toledo RA, Montenegro FL, Correia-Deur JE, Toledo SP. Early-onset, progressive, frequent, extensive, and severe bone mineral and renal complications in multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(11): 2382-91.
 19. d'Alessandro AF, Montenegro FL, Brandao LG, Lourenço Jr DM, Toledo S de A, Cordeiro AC. Supernumerary parathyroid glands in hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Rev Assoc Med Bras.* 2012; 58(3):323-7.
 20. Kraimps JL, Duh QY, Demeure M, Clark OH. Hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia syndrome. *Surgery.* 1992; 112(6): 1080-6.
 21. Tonelli F, Marcucci T, Fratini G, Tommasi MS, Falchetti A, Brandi ML. Is total parathyroidectomy the treatment of choice for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1? *Ann Surg.* 2007; 246(6): 1075-82.
 22. Tonelli F, Giudici F, Cavalli T, Brandi ML. Surgical approach in patients with hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: total versus partial parathyroidectomy. *Clinics.* 2012; 67 Suppl 1: 155-60;.
 23. Pieterman CR, van Hulsteijn LT, den Heijer M, van der Luijt RB, Bonenkamp JJ, Hermus AR, Borel Rinkes IH, Vriens MR, Valk GD; DutchMEN1 Study Group. Primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a cohort study with longterm follow-up on preferred surgical procedure and the relation with genotype. *Ann Surg.* 2012; 255(6): 1171-8.
 24. Goudet P, Cougard P, Vergès B, Murat A, Carnaille B, Calender A, Faivre J, Proye C. Hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type I: surgical trends and results of a 256-patient series from Groupe D'étude des Néoplasies Endocriniennes Multiples Study Group. *World J Surg.* 2001; 25(7): 886-90.
 25. Coutinho FL, Lourenço DM Jr, Toledo RA, Montenegro FL, Correia-Deur JE, Toledo SP. Bone mineral density analysis in patients with primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1 after total parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 72(4): 462-8.
 26. Brescia MDG, Rodrigues KC, d'Alessandro AF, Alves Filho W, van der Plas WY, Kruijff S, Arap SS, Toledo SPA, Montenegro FLM, Lourenço DM Jr. Impact of parathyroidectomy on quality of life in multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr*

- Connect. 2022; 11(6): e220021. doi: 10.1530/EC-22-0021. PMID: 35583183; PMCID: PMC9254320
27. Versnick M, Popadich A, Sidhu S, Sywak M, Robinson B, Delbridge L. Minimally invasive parathyroidectomy provides a conservative surgical option for multiple endocrine neoplasia type 1-primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2013; 154(1): 101-5.
 28. Kluijfhout WP, Duh QY. Unilateral Clearance for Primary Hyperparathyroidism in Selected Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Reply. *World J Surg*. 2017;41(1): 329.
 29. Giusti F, Tonelli F, Brandi ML. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: when to perform surgery? *Clinics*. 2012; 67 Suppl 1:141-4.
 30. Mulligan LM, Eng C, Healey CS, Clayton D, Kwok JB, Gardner E, Ponder MA, Frilling A, Jackson CE, Lehnert H et al. Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nat Genet*. 1994; 6(1) :70-4.
 31. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, van Amstel HK, Lips CJ, Nishisho I, Takai SI, Marsh DJ, Robinson BG, Frank-Raue K, Raue F, Xue F, Noll WW, Romei C, Pacini F, Fink M, Niederle B, Zedenius J, Nordenskjöld M, Komminoth P, Hendy GN, Mulligan LM et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA*. 1996; 276(19): 1575-9.
 32. Vierhapper H, Rondot S, Schulze E, Wagner L, Hanslik S, Niederle B, Bieglmayer C, Kaserer K, Baumgartner-Parzer S. Primary hyperparathyroidism as the leading symptom in a patient with a Y791F RET mutation. *Throid*. 2005; 15(11): 1303-8.

Capítulo 23

CASOS ILUSTRATIVOS

Introducción

Con motivo de ilustrar la patología paratiroidea invitamos a calificados especialistas a participar de este capítulo mostrando casos tratados por ellos. Creemos que es una forma de interactuar entre el autor y el lector, se presenta un caso, se realiza un diagnóstico y una solución de tratamiento.

Esto ilustra algunos de los capítulos que componen esta obra. Se muestran diferentes casos de abordajes quirúrgicos, ablación con radiofrecuencia, utilización del dosaje de PTH intraoperatoria y utilización de la auto fluorescencia en la identificación de paratiroides intraoperatoria.

CASO 1. ADENOMA DE PARATIROIDES TRATADO POR INCISIÓN MINI INVASIVA CLÁSICA

Ana Voogd

Se presenta un caso de una paciente de sexo femenino de 60 años, derivada por su endocrinólogo de cabecera por presentar antecedentes de litiasis renal tratada con litotricia y osteoporosis leve y valores de parathormona (PTH) sérica y calcio elevados.

La paciente se encontraba en excelente estado general. Peso 60 kg, estatura 1,65 m. No refería otros antecedentes médicos de importancia.

Se le realizó una ecografía con doppler color de tiroides y paratiroides. La tiroides no presentaba nódulos. Se observó una imagen compatible con una glándula paratiroides aumentada de tamaño en topografía de la paratiroides inferior izquierda por debajo del polo de la tiroides de 24 mm por 12 mm por 12,8 mm por 7,5 mm con un volumen de 1,1 cm³, hipoecoica, con límites precisos y márgenes regulares (Figuras 1A y 1B).

Se realizó como segundo estudio de localización un centellograma de paratiroides con Tg 99 Sestamibi. Se observó en fase precoz y tardía una

imagen hipercaptante por debajo del polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo. (Figura 2).

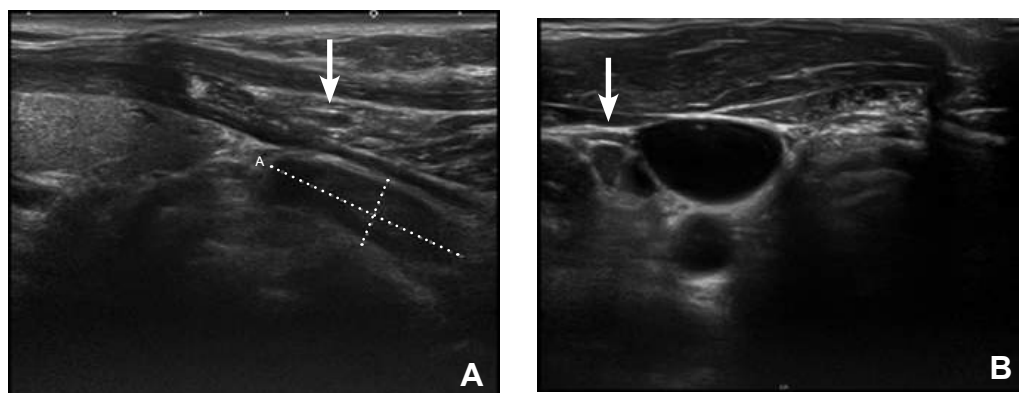


Figura 1. Ecografía Doppler de paratiroides. **A.** Corte sagital, flecha señala adenoma. **B.** Corte axial, flecha señala adenoma.

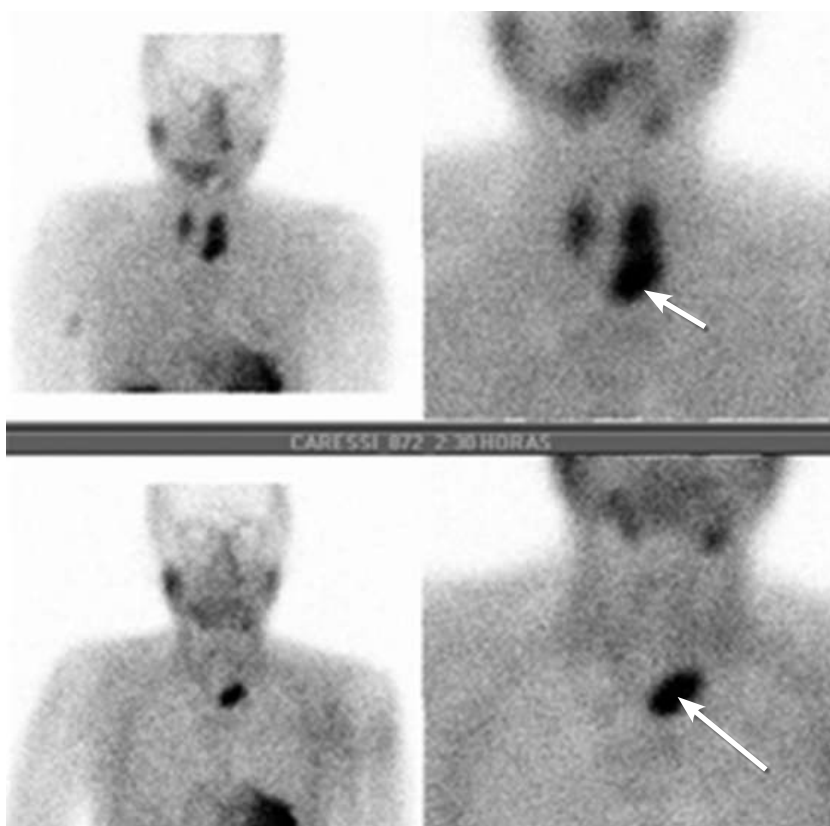


Figura 2. Centellograma de paratiroides con Tc⁹⁹ Sestamibi. La flecha marca una imagen hipercaptante por debajo del polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo.

Se realizó la localización por dos estudios (uno metabólico y otro ecográfico). En los estudios de laboratorio séricos la paciente tenía:

- Calcio total 11,5 mg/dL,
- Calcio iónico 1,40 milimol/L,
- PTH 139 pg/mL,
- Vitamina D 45 ng/mL, con una función renal normal y el resto de los valores séricos normales.

Se consideró a la paciente portadora de un hiperparatiroidismo primario.

Se le ofreció a la paciente como primera opción el tratamiento quirúrgico por vía convencional con una incisión pequeña. Se le explicaron también las otras vías de abordaje posibles como la parotidectomía endoscópica transoral (TOEPVA) en caso de que no deseara una cicatriz visible, y la opción de otro método percutáneo como la ablación con etanol o radiofrecuencia con los porcentajes de éxito en el tratamiento de cada método.

La paciente optó por la cirugía convencional. En este caso se le ofreció una paratiroidectomía inferior izquierda realizada por una mini incisión con abordaje lateral con dosaje de PTH intraoperatoria. Se le explicó que frente a la posibilidad de no hallar el adenoma o no lograr un descenso del valor de PHT se deberían explorar las otras glándulas y ampliar la incisión.

Con el consentimiento de la paciente se realizó la cirugía bajo anestesia general con intubación orotraqueal con tubo espiralado. Previo a la inducción se tomó la primera muestra de PTH basal. Se colocó un realce sobre los hombros para lograr hiperextensión cervical y se identificaron los pliegues naturales del cuello para buscar uno cervical bajo para marcar la incisión de 3 cm entre el borde anterior del músculo esternocleidomastoideo y los músculos pretiroideos (Figura 3).



Figura 3. Marcación de la incisión lateral de 3 cm entre el borde del músculo esternocleidomastoideo y los músculos pretiroideos.

Se realizó la técnica mini invasiva para adenomas localizados, se consideró no necesaria la exploración del resto de las glándulas ya que se contó con anatomía patológica intraoperatoria para la confirmación del adenoma y dosaje de PTH rápida. Se realizó la incisión de la piel y la sección del músculo platisma y se logró visualizar el borde anterior del músculo esternocleidomastoideo y borde del músculo esternotiroideo. Se realizó una disección entre estos dos músculos, se identificó el polo inferior de la glándula tiroides, se procedió a una disección lateral entre la tráquea, el polo inferior de la tiroides y el paquete vasculonervioso del cuello creando un plano para identificar el adenoma. Este se encontró rápidamente en esa localización. Se realizaron maniobras romas para su liberación próxima a su cápsula para no fraccionarla y para preservar el nervio laríngeo (Figura 4) inferior y se ligó su pedículo vascular (Figura 5).

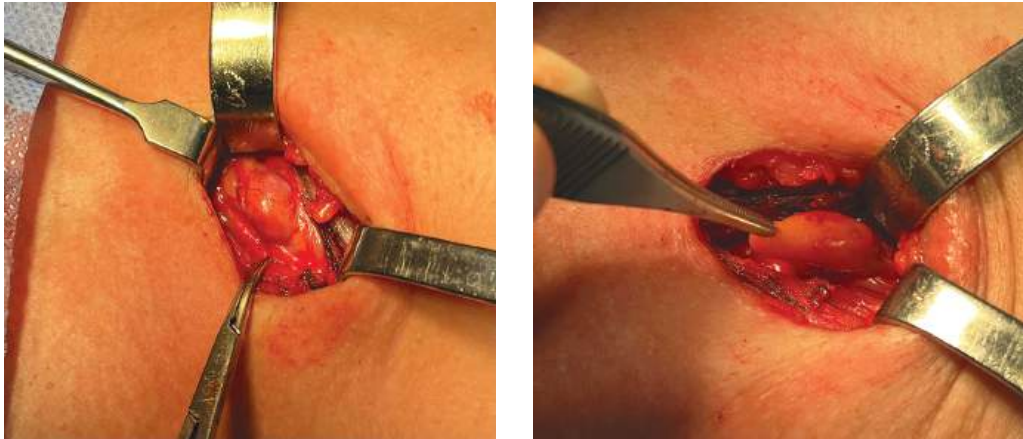


Figura 4. Identificación del adenoma y visualización del nervio recurrente.



Figura 5. Liberación del adenoma previo a la ligadura del pedículo.

Se realizó la exéresis de una paratiroides de 2 cm por 10 mm de diámetro (Figura 6).



Figura 6. Exéresis del adenoma con la incisión.



Figura 7. Al mes de la cirugía, apariencia de la cicatriz.

La congelación intraoperatoria informó un adenoma de paratiroides. Se midió PTH a los 10 minutos de ligado el pedículo. Luego de esperar 15 minutos se informó un valor de 23 pg/mL (descenso mayor al 50% del valor basal). Se

realizó hemostasia de la zona y el cierre. Se cerró la incisión en dos planos, el platismo con sutura reabsorbible y la piel con una sutura continua intradérmica reabsorbible. La paciente no presentó complicaciones con el procedimiento. Se realizó por protocolo control de la calcemia y PTH a las 12 hs de la cirugía con valores PTH de 30 pg/mL y calcio total 9,2 mg/dL. Se le dio el alta de la internación con analgésicos y reposo. Se controló por consultorios externos a la semana de la cirugía sin realizar estudios de laboratorio y al mes de la cirugía (Figura 7).

La paciente refirió satisfacción de su resultado estético, no refirió dolor. Los valores de laboratorio al mes fueron:

- PTH 30 pg/mL.
- Calcio total 9,1 mg/dL y
- Calcio iónico 1,13 milimol/L.

Continuó sus controles con su médico endocrinólogo de cabecera. Al año de su cirugía sus valores de laboratorio de PTH y calcio fueron normales.

CASO 2. HIPERPARATIROIDISMO MULTIGLANDULAR (ADENOMA DE PARATIROIDES, CARCINOMA DE PARATIROIDES)

Fernando Poenitz, Mariano Maggioni, Damián Graziosi

Antecedentes

Varón, 91 años de edad. Hipertensión arterial, estenosis aórtica severa, fibrilación auricular crónica, insuficiencia renal crónica, dislipemia, anemia (en tratamiento con eritropoyetina).

En estudio por su endocrinólogo por cuadro de hiperparatiroidismo.

Ingresa a guardia externa de urgencia por cuadro de deshidratación, deterioro del estado general y vómitos.

Laboratorio de ingreso

Calcemia: 11.9 mg/dL, Ca iónico: 5.5 mg/dL, P: 2.56 mg/dL, Cr: 1.8 mg/dL, Ur: 60 mg/dL, Na: 133 mEq/L, *PTH*: 397.8 pg/mL.

Estudios preoperatorios

• Laboratorio: Calcemia: 9.2 mg/dL, Ca I: 5.33 mg/dL, *PTH*: 279 pg/mL, P: 2.8 mg/dL, FAL: 98 UI/L, Cr: 1.99 mg/dL, Ur: 60 mg/dL.

• Ecografía: glándula tiroides heterogénea. LD: nódulo mixto de 26 x 24 mm con calcificaciones parietales. Otro similar en tercio superior. LI: nódulo mixto del tercio superior de 12 x 11 mm, otro similar de 27 x 24 mm. Sin adenomegalias cervicales.

• PAAF de nódulo en LI: compatible con Bethesda, categoría II.

• SPECT CT TC 99 MIBI: El radiofármaco se distribuye en forma homogénea en la glándula tiroides. No se observa patología hipo o hipercaptante en adquisiciones tardías.

- PET-CT con 18 FDG: Nódulos en ambos lóbulos tiroideos. El izquierdo mide 31 mm, mixto, SUV 3.5. Uno de los derechos presenta calcificación periférica, mide 23 mm, sin actividad metabólica. Otro en lóbulo derecho de 23 mm, sólido, con SUV 4.1.

- PET-CT con 18 F-COLINA (Figura 1): Persisten nódulos en ambos lóbulos tiroideos. El izquierdo mide 31 mm de diámetro, mixto, con SUV 5. Uno de los derechos mide 23 mm con calcificación completa periférica, sin actividad metabólica. El segundo nódulo derecho mide 23 mm, sólido, SUV 2.7.

Formación focal sólida, de 5.5 mm, por detrás del 1/3 medio y superior del LTI, por fuera del esófago, con SUV 4.3. ¿Adenoma de paratiroides?

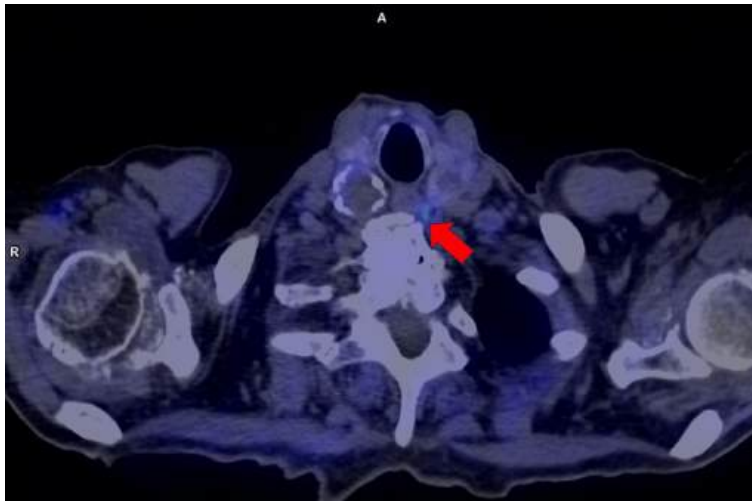


Figura 1. PET-CT con 18 F-Colina, plano axial, a nivel de la base del cuello. La flecha roja muestra el probable adenoma de paratiroides superior izquierda.

Tratamiento quirúrgico

Paratiroidectomía superior izquierda. Retroesofágica y prevertebral. Dosis intraoperatorio de PTH (Figura 2).

PTH intraoperatoria

Basal: 571 pg/mL

Manipulación: 605 pg/mL

Post exéresis: 478 pg/mL

PTH en 24 hs: 240 pg/mL

Anatomía Patológica

Adenoma de paratiroides, de 2,2 cm de diámetro mayor sin evidencia histológica de malignidad.



Figura 2. Paratiroides superior izquierda, pieza quirúrgica.

Laboratorio Post-operatorio

Calcemia: 10.9 mg/dL, Ur: 54 mg/dL, Cr: 2.18 mg/dL, PTH: 453 pg/mL, Ca I: 4.5 mg/dL.

Evolución / Seguimiento

Paciente con múltiples comorbilidades, con más de 90 años, que continúa con cuadro de PTH elevadas, asociado a leve hipercalcemia, desmejoría del estado general. Se decide nuevamente realizar PET-CT con 18 F-Colina.

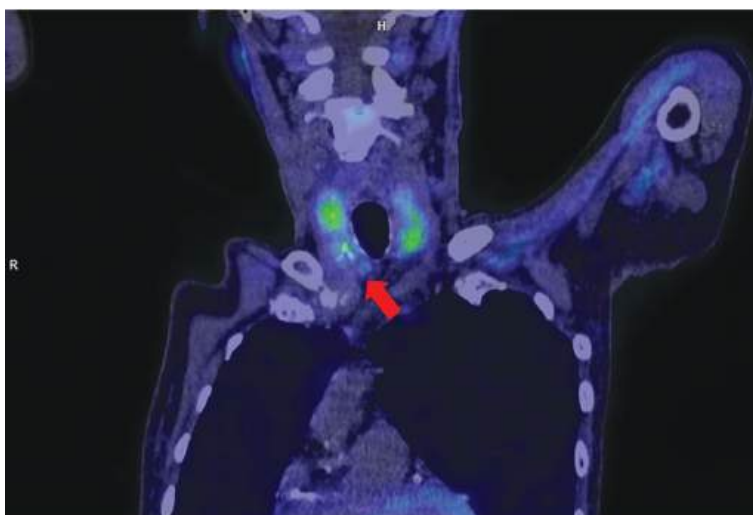


Figura 3. PET-CT con 18 F-Colina, plano coronal, abarcando cuello y parte del tórax. La flecha roja muestra la formación sólida paratraqueal derecha baja.

PET-CT con 18 F COLINA (Figura 3): Persisten nódulos en ambos lóbulos tiroideos. Nódulo izquierdo mide 27 mm, mixto, SUV 4.8. Otro nódulo en lóbulo derecho mide 23 mm, presenta calcificación periférica, SUV de 9.6. Otro nódulo derecho mide 19 mm, sólido, SUV 4.3. Formación focal sólida de 7 mm paratraqueal derecha, por debajo del polo inferior del lóbulo derecho, SUV 2.

Re internación

A un mes y medio de la cirugía reingresa a la guardia por cuadro de deshidratación y vómitos. Diagnóstico: persistencia de su Hiperparatiroidismo Primario.

Laboratorio de ingreso

PTH: 452 pg/mL, Ca iónico: 4.5 mg/dL, Calcemia: 10.9 mg/dL.
Se compensa el paciente. Se decide conducta quirúrgica.

Cirugía

Se realiza hemitiroidectomía más paratiroidectomía inferior derecha (Figura 4).

Dosaje intraoperatorio de PTH:

Basal: 4.470 pg/mL

Post exéresis: 74 pg/mL



Figura 4. Pieza de resección de paratiroides segundo primario, adherido a lóbulo tiroideo e istmo.

Informe de Anatomía Patológica: tumor paratiroideo derecho.

Lesión tumoral que mide 3,3 x 2,9 x 2,5 cm, compatible por sus características morfológicas, localización y cuadro clínico con carcinoma paratiroideo. Presenta extensa degeneración quística, profusa calcificación distrófica periférica y

múltiples imágenes de angioinvasión a nivel de la cápsula y en el tejido adiposo adyacente. Glándula tiroides sin invasión. Pieza de vaciamiento ganglionar recurrential derecho: diez ganglios linfáticos sin evidencia histológica de lesión metastásica.

Resumen

Este caso presenta dos características particulares, la presentación de una enfermedad multiglandular (adenoma de paratiroides en primera cirugía y de un carcinoma de paratiroides en la segunda cirugía).

La edad del paciente y la gran alteración del estado general en ese momento no permitió realizar la extirpación en un solo momento quirúrgico.

Los niveles de PTH iniciales no eran elevados como para sospechar un cáncer de paratiroides; asimismo, los estudios de localización y función no fueron concluyentes.

La enfermedad multiglandular en el contexto de carcinoma de paratiroides se presenta en alrededor del 35% de los casos.

CASO 3. ABLACIÓN DE ADENOMA PARATIROIDEO POR RADIOFRECUENCIA, UNA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA

Jesica Lorena Savluk, Juan Bautista Del Valle

La termoablación por radiofrecuencia ha permitido el tratamiento de diversas patologías con fines curativos en escenarios ambulatorios o de muy corta estancia hospitalaria¹. Consiste en la aplicación de energía eléctrica para inducir daño tisular y necrosis mediante calor a través de un electrodo². Varios ensayos intentaron y aún intentan revalidar su eficacia y efectividad comparando con procedimientos quirúrgicos en distintos órganos y escenarios clínicos³⁻⁸.

Actualmente su aplicación está indicada principalmente en el hiperparatiroidismo primario (HPTP) causado por un adenoma paratiroideo en aquellos pacientes que presenten alto riesgo quirúrgico (función cardiopulmonar deficiente) o que rechacen la cirugía⁹. Algunos criterios que podrían limitar la selección de pacientes son: alteraciones de la fonación o parálisis de la cuerda vocal contralateral, profundidad del nódulo objetivo y visibilidad limitada con ecografía o características imagenológicas o bioquímicas sugestivas de malignidad¹⁰. Dentro de los beneficios del tratamiento ablativo percutáneo se encuentran la invasión mínima y ausencia de cicatriz, adicionalmente es un procedimiento ambulatorio y reduce el riesgo de sufrir hipocalcemia¹¹.

Caso clínico

Hombre de 62 años con antecedentes de adenocarcinoma pulmonar con metástasis óseas tratado con carboplatino-pemetrexed y con mantenimiento carboplatino y ácido zoledrónico. A su vez presentaba HPTP a causa de un

adenoma paratiroideo inferior izquierdo de 19.2 x 11.3 x 17.5 mm (volumen 2 cc). Pese al tratamiento instaurado presentaba hipercalcemia (calcemia total 11 mg/dL) con deterioro de la función renal (creatininemia superior a 1.3 mg/dL y clearance de creatinina <60 mL/min), motivo que obligó a suspender el tratamiento oncológico. Debido a que el paciente presentaba alto riesgo quirúrgico (ASA: 3) y rechazo a la cirugía, se decidió junto con el comité multidisciplinario realizar ablación por radiofrecuencia bajo ecografía para control de su calcemia y prevenir fracturas patológicas.

El dosaje de parathormona intacta (PTHi) pre ablación fue de 149 pg/mL, calcio total 11 mg/dL de y calcemia iónica de 1.39 mmol/L.

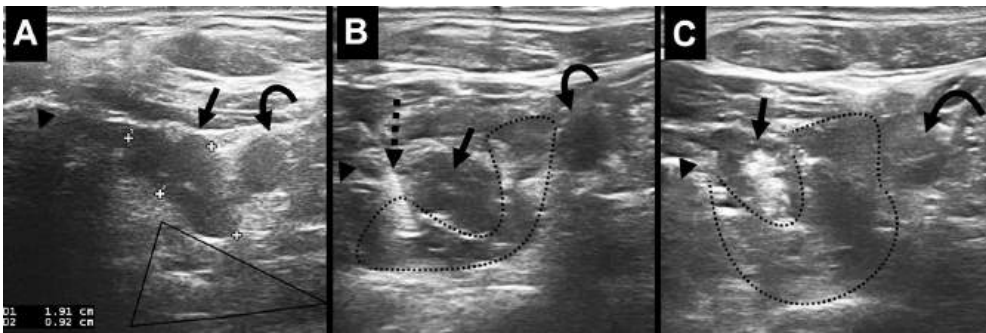


Figura 1. Ecografía durante ablación por radiofrecuencia de adenoma paratiroideo inferior izquierdo. **A.** Ver relación del Adenoma paratiroideo (flecha y calipers) con la tráquea (cabeza de flecha), la carótida común (flecha curva) y el espacio de peligro (triángulo). **B.** Hidrodisección (línea punteada) realizada con aguja fina (flecha rayada) medial al objetivo (flecha) para aislarlo de la tráquea, espacio de peligro y consecuentemente el nervio recurrente laríngeo (cabeza de flecha) y carótida común (flecha curva). **C.** Tratamiento concluido, notar el cambio en la ecogenicidad del objetivo (flecha) respecto a imágenes previas, y la progresión de la hidrodisección (línea punteada) respecto de la tráquea y la carótida común (cabeza de flecha y flecha curva, respectivamente).

El procedimiento fue efectuado con un electrodo 18 gauge, con punta activa de 5 mm, y 70 mm de longitud junto con un generador de radiofrecuencia (generador VIVA RF, STARmed) y una bomba peristáltica. Luego de la limpieza con jabón de clorhexidina, el sitio de punción fue anestesiado con lidocaína al 2%. Se inyectó una solución de dextrosa al 5% para crear una hidrodisección alrededor de la lesión para separarla del nervio laríngeo recurrente, el esófago y la tráquea hasta lograr un margen de seguridad mínimo de 10 mm aproximadamente, manteniendo una inyección continua lenta durante todo el procedimiento con la finalidad de mantener dicho margen de seguridad durante todo el procedimiento. La ablación se llevó a cabo con 20 watts de potencia. Durante la intervención se le hicieron preguntas cortas al paciente para valorar la fonación. La ablación finalizó cuando toda la lesión objetivo estuvo cubierta con microburbujas hiperecoicas reemplazando la hipocogenicidad característica del adenoma (Figura 1).

Luego el paciente fue trasladado a una sala de observación para manejo de dolor y control hemodinámico. El estudio de laboratorio post-procedimiento inmediato confirmó un descenso de PTHi a 74.4 pg/mL (VN: 8.7-77.1 pg/mL) y la calcemia total fue de 9.9 mg/dL (VN: 8.5-10.5 mg/dL). Al mes, los dosajes de PTHi, calcemia total e iónica fueron de: 128 pg/mL, 9.7 mg/dl (VN: 8.5-10.5 mg/dL), y 1.19 mmol/L (VN: 1-1.35 mmol/L) respectivamente.

Aproximadamente a los cincuenta días del procedimiento el paciente sufrió progresión de su enfermedad oncológica en sistema nervioso central y abandonó el seguimiento endocrinológico e intervencionista. En los controles oncológicos se siguió de cerca la calcemia (Figura 2) y se siguió la evolución del adenoma tratado con tomografía computada debido a que era el método de seguimiento de su enfermedad oncológica de base y debido a la negativa del paciente a realizar otros estudios complementarios (Figura 3).

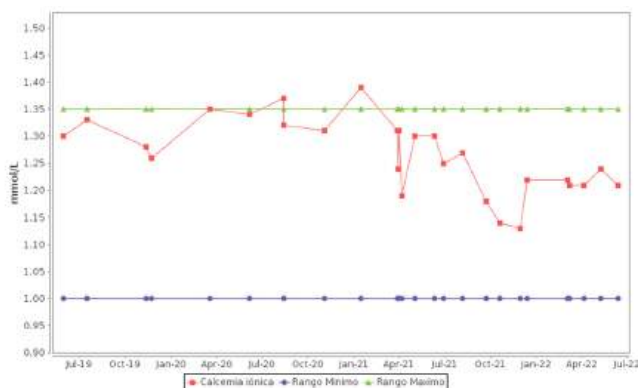


Figura 2. Curva de calcemia iónica. Ablación realizada en abril de 2021.



Figura 3. Controles con Tomografías por control oncológico. **A.** Pre ablación, plano axial, evidencia un adenoma paratiroideo inferior izquierdo de 19.2 x 11.3 x 17.5 mm (volumen 2 cc) **B.** Pre ablación, plano coronal, evidencia un adenoma paratiroideo inferior izquierdo adyacente a la tráquea de 17.5 mm de longitud.

C. Plano axial y **D.** Plano coronal: 12 meses post ablación se evidencia marcada reducción del tamaño del adenoma tratado evidenciando un milimétrico nódulo cicatrizal en el sitio de ablación de 4.8 mm x 2.7 mm x 5.2 mm (volumen 0.3 cc) con una tasa de reducción de volumen del 85%.

En los controles durante el primer año post-ablación se evidenció control de la calcemia iónica que persistió dentro de rango normales 1.2 mmol/L (VN: 1-1.36 mmol/L) sin desarrollo de fracturas vertebrales. El paciente falleció, aproximadamente al año de la ablación sin mayor desarrollo de enfermedad ósea con calcemia controlada.

Resultados

Los niveles de paratohormona (PTH) sérica pueden elevarse después de la cirugía, debido a un fenómeno conocido como elevación eucalcémica de la parathormona. Este evento presenta una incidencia entre el 10 al 60%¹². Algunas series sobre ablación percutánea han tratado este tema también y han encontrado que dicho aumento es más abrupto y evidente durante el primer mes de la ablación con tendencia a la normalización en los controles correspondientes al tercer y sexto mes^{10, 13}. En nuestra experiencia la PTH se elevó al mes, con un valor correspondiente al 85% del inicial, pero con calcemia controlada. Una explicación a este fenómeno es que inicialmente la parathormona disminuye abruptamente, pero no así el calcio plasmático. Con el correr del tiempo, el calcio comienza a disminuir, re-estimulando así a la parathormona. Consecuentemente, ambos disminuyen una vez estabilizado el sistema de retroalimentación⁹. Adicionalmente el daño celular irreversible producto de la ablación, continúa haciendo efecto posterior al tratamiento, potencialmente coaccionando este mecanismo y teniendo una acción “tardía” en la PTH^{2, 11}.

Aquí la pérdida de tamaño y volumen del nódulo fue observable mediante tomografía computada a los seis meses y notoria hacia los doce meses, acorde a lo descrito por Eun Ju Ha¹⁴, evidenciándose una tasa de reducción de volumen del 85%. Wei y col demostraron resultados similares, remarcando una disminución significativa de volumen entre los tres y seis meses posteriores a la ablación. Ellos encontraron que la reducción de volumen a los doce meses fue del 94% y no demostraron diferencias en el uso de radiofrecuencia y microondas¹⁵. Sin embargo, en un meta análisis que incluye tratamientos con radiofrecuencia y microondas, no encontraron disminución significativa en el volumen de la glándula tratada a los seis meses respecto al estado inicial de la misma, sin embargo demostraron un descenso significativo del calcio sérico a los tres y seis meses post tratamiento. En este mismo estudio hacen referencia a la heterogeneidad de la muestra analizada como dato distractor para control del volumen postablato¹⁶.

Bibliografía

1. Horvat N, de Oliveira AI, Clemente de Oliveira B, Araujo-Filho JAB, El Homsy M, Elsakka A et al. Local-Regional Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Primer for Radiologists. *Radiographics*. 2022; 42: 1670-1689.
2. Ahmed M, Brace CL, Lee FT Jr, Goldberg SN. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology*. 2011; 258: 351-369.

3. Sanchez A, Feldman AS, Hakimi AA. Current Management of Small Renal Masses, Including Patient Selection, Renal Tumor Biopsy, Active Surveillance, and Thermal Ablation. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 3591-3600.
4. Meijerink MR, Puijk RS, van den Tol PMP. COLLISION Trial Seeks to Answer Time-Honored Question: Thermal Ablation or Surgery for Colorectal Liver Metastases? *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019; 42: 1059-1061.
5. Zheng L, Zhang C-H, Lin J-Y, Song C-L, Qi X-L, Luo M. Comparative Effectiveness of Radiofrequency Ablation vs. Surgical Resection for Patients With Solitary Hepatocellular Carcinoma Smaller Than 5 cm. *Front Oncol.* 2020; 10: 399.
6. Yan L, Li XY, Li Y, Luo Y. Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation versus Thyroidectomy for the Treatment of Benign Thyroid Nodules in Elderly Patients: A Propensity-Matched Cohort Study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2023; 44: 693-699.
7. Jin H, Lin W, Lu L, Cui M. Conventional thyroidectomy vs thyroid thermal ablation on postoperative quality of life and satisfaction for patients with benign thyroid nodules. *Eur J Endocrinol.* 2021; 184: 131-141.
8. Che Y, Jin S, Shi C, Wang L, Zhang X, Li Y et al. Treatment of Benign Thyroid Nodules: Comparison of Surgery with Radiofrequency Ablation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015; 36: 1321-1325.
9. Chen Z, Cheng L, Zhang W, He W. Ultrasound-guided thermal ablation for hyperparathyroidism: current status and prospects. *Int J Hyperthermia.* 2022; 39: 466-474.
10. Chai H-H, Zhao Y, Zeng Z, Ye R-Z, Hu Q-H, He H-F et al. Efficacy and Safety of Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation for Primary Hyperparathyroidism: A Prospective Study. *Korean J Radiol.* 2022; 23: 555-565.
11. Chen C-C, Chen H-L, Chiang P-L, Luo S-D, Chang Y-H, Chen W-C et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for primary and secondary hyperparathyroidism with or without previous parathyroidectomy: a retrospective study. *Int J Hyperthermia.* 2022; 39: 907-917.
12. Lang BH-H, Wong IY-H, Wong KP, Lo C-Y. Eucalcemic parathyroid hormone elevation after parathyroidectomy for primary sporadic hyperparathyroidism: risk factors, trend, and outcome. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19: 584-590.
13. Ni W, Yuan Y, Chu X, Chen G, Han X, Li J et al. Bone Turnover Markers in Response to Ultrasound-Guided Microwave Ablation for Primary Hyperparathyroidism. *Front Endocrinol.* 2021; 12: 782050.
14. Ha EJ, Baek JH, Baek SM. Minimally Invasive Treatment for Benign Parathyroid Lesions: Treatment Efficacy and Safety Based on Nodule Characteristics. *Korean J Radiol.* 2020; 21: 1383-1392.
15. Wei Y, Peng C-Z, Wang S-R, He J-F, Peng L-L, Zhao Z-L et al. Effectiveness and Safety of Thermal Ablation in the Treatment of Primary Hyperparathyroidism: A Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106: 2707-2717.
16. Ye J, Huang W, Huang G, Qiu Y, Peng W, Lan N et al. Efficacy and safety of US-guided thermal ablation for primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia.* 2020 [cited 17 Jul 2023]. doi: 10.1080/02656736.2020.1734673

CASO 4. RADIOFRECUENCIA DE UN CARCINOMA DE PARATIROIDES

**Fernando Antonio Vásquez Puelles, Enzamaría Fidilio Meli,
Laia Martínez Guasch, Xavier Serres Créixams**

Mujer de 93 años, con buena calidad de vida, socio-funcionalmente independiente para las actividades de la vida diaria y con un buen estado cognitivo, con antecedentes de hipertensión arterial con buen control e insuficiencia mitral severa con clase funcional I-II NYHA, en tratamiento farmacológico con diuréticos, *flutter* auricular persistente de conducción variable en tratamiento con digoxina, púrpura trombocitopénica idiopática en tratamiento con prednisona, colitis eosinofílica con varios episodios de rectorragias previas y osteoporosis sin tratamiento. Sin antecedentes de litiasis renales.

La paciente refería síntomas de cuatro años de evolución en forma de náuseas, dolor abdominal e inestabilidad. Por empeoramiento de la clínica acudió a urgencias, objetivándose hipercalcemia severa con una calcemia corregida por albúmina de 13,8 mg/dL y una parathormona elevada, diagnosticándose de hiperparatiroidismo primario. Recibió tratamiento agudo de la hipercalcemia con ácido zolendrónico, diuréticos de asa y sueroterapia intensiva. Tras las medidas iniciales la calcemia mejoró, siendo el calcio corregido por albúmina de 12,4 mg/dL.

La ecografía de cuello evidenció un nódulo paratiroideo derecho con PAAF compatible con adenoma paratiroideo y se realizó gammagrafía paratiroidea que evidenciaba una voluminosa masa heterogénea paratraqueal derecha sugestiva de tejido paratiroideo. Se decidió iniciar tratamiento con calcimiméticos orales y mantener la administración de ácido zolendrónico mensual para el control de la calcemia y se desestimó la opción quirúrgica por la edad y comorbilidades de la paciente. Sin embargo, durante el seguimiento se evidenció crecimiento de la lesión cervical en la exploración física, la TC de cuello ponía de manifiesto crecimiento de la tumoración dependiente de paratiroides inferior derecha, con signos de infiltración de estructuras blandas y vasculares adyacentes, condicionando efecto masa sobre la tráquea cervical.

Ante la impresión diagnóstica de carcinoma de paratiroides se realizó estudio de extensión con un PET-18FDG que mostró una masa neoformativa cervical / paratraqueal derecha de alto grado metabólico, asociada a una adenopatía laterocervical homolateral de pequeño tamaño, sin evidenciar enfermedad a distancia.

Se comentó el caso al comité multidisciplinar de tumores endocrinos del Hospital Vall d'Hebron, desestimando de nuevo el tratamiento de elección, la cirugía, dado el alto riesgo quirúrgico, y se decidió ofrecer un tratamiento mínimamente invasivo con radiofrecuencia.

En este caso existían dos riesgos potenciales a tener en consideración: en primer lugar, durante el procedimiento, podía haberse producido una liberación de parathormona que incrementase el calcio temporalmente y en un

segundo lugar, al finalizar el procedimiento, podía haber una reducción importante de los niveles de parathormona que produjeran un descenso importante del calcio. Por este motivo, este procedimiento se realizó en la sala de ecografía intervencionista, con el apoyo del equipo del Servicio de Endocrinología y también del Servicio de Anestesia. Otras complicaciones a tener en cuenta eran el dolor, el sangrado, la parálisis del nervio recurrente, la lesión del ganglio simpático cervical, la lesión del plexo braquial, la ruptura del nódulo, la lesión del nervio vago o la lesión del nervio frénico.

Se realizó una ablación de la lesión paratiroidea inferior derecha con radiofrecuencia guiada por ecografía, sin ninguna de las complicaciones. Previamente, se realizó una biopsia confirmando que se trataba de un carcinoma de paratiroides. La clínica de la paciente mejoró de manera espectacular. Como se puede apreciar en la gráfica, hubo una disminución de los valores de calcio y parathormona, así como una disminución del volumen de la lesión, que no quedó documentada ecográficamente, tras la primera sesión de radiofrecuencia (primera RF).

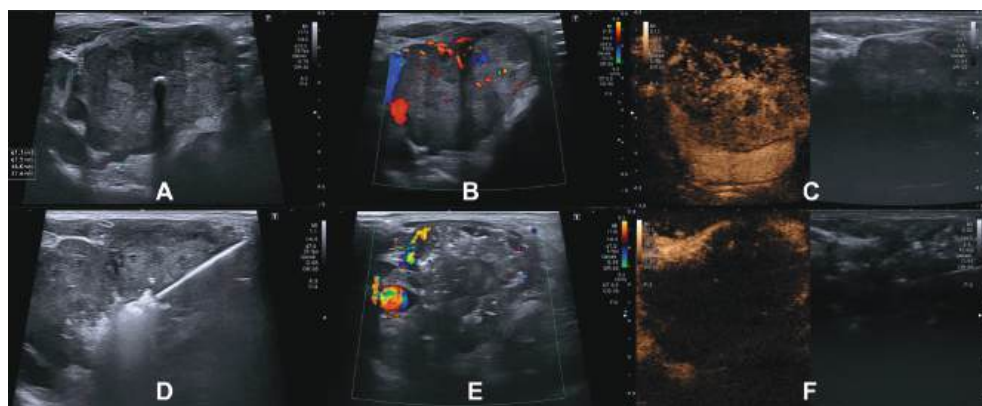


Figura 1. Primera ablación con radiofrecuencia. **A.** Ecografía en modo-B que muestra una calcificación central. **B.** Doppler color que pone de manifiesto una escasa vascularización. **C.** Ecografía con contraste en fase arterial con una captación moderada y de distribución heterogénea. **D.** Ablación con radiofrecuencia con la aguja y el vapor que produce este artefacto hiperecogénico. **E.** Doppler color, inmediatamente después de la ablación, sin señal en su interior. **F.** Ecografía con contraste que confirma una ablación completa.

Al cabo de tres meses, la paciente tuvo que tratarse de nuevo (segunda RF) por una tendencia al recrecimiento local y la reaparición de algunos síntomas. En esta segunda ablación se produjo una lesión del nervio recurrente derecho y la paciente tuvo, desde entonces, una disfonía permanente. La clínica relacionada con el hiperparatirodismo mejoró de nuevo, observando una disminución del volumen de la lesión con un buen control local, una disminución de los valores de calcio y una relativa estabilidad de los valores de parathormona.

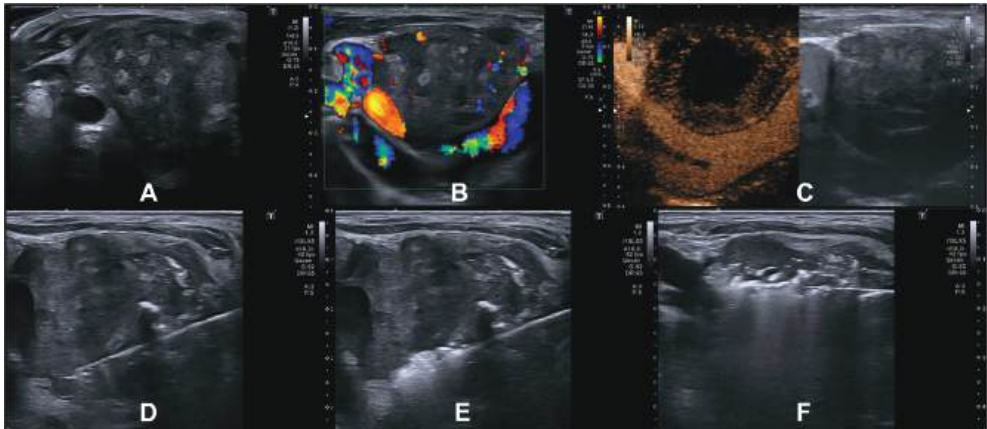


Figura 2. Segunda ablación con radiofrecuencia. **A.** Sección ecográfica en la que se puede identificar una concentración en el centro de la lesión de los trayectos de la aguja en primera ablación (imágenes ecógenas redondeadas que corresponden a la carbonización con el centro hipoecógeno que corresponde al mismo espacio que ocupó la aguja durante la ablación) y un posible recrecimiento difícil de distinguir en la periferia de la lesión. **B.** Doppler color con un centro avascular y pequeñas señales Doppler en la periferia que indican viabilidad del tejido tumoral en recrecimiento. **C.** La ecografía con contraste nos confirma una escasa vascularización y muestra esta microcirculación del tejido viable. **D, E y F.** diferentes fases de esta segunda ablación con radiofrecuencia.

Tres meses después, volvieron a reaparecer los síntomas y se decidió tratar por tercera vez (tercera RF), en esta ocasión, se observó que, a pesar de un mejor control local de la enfermedad, dado que el volumen de la lesión disminuía cada vez más después de cada ablación, la mejoría analítica no fue tan evidente, ya que los valores de calcio disminuyeron en menor proporción y los valores de parathormona siguieron en aumento. Esto se explicó debido al crecimiento de adenopatías laterocervicales, que habían permanecido estables durante seis meses, y también de metástasis pulmonares que no existían al inicio del tratamiento. En el seguimiento por parte de oncología se realizó un estudio molecular que no evidenció alteraciones moleculares tratables con terapias dirigidas. Se desestimó quimioterapia dada la fragilidad de la paciente y se ofreció tratamiento paliativo.

La paciente falleció ocho meses después de haber iniciado el tratamiento con radiofrecuencia. Pudimos ofrecer ocho meses más de vida a la paciente, plenamente consciente de su situación, tiempo durante el cual pudo disfrutar de una buena calidad de vida.

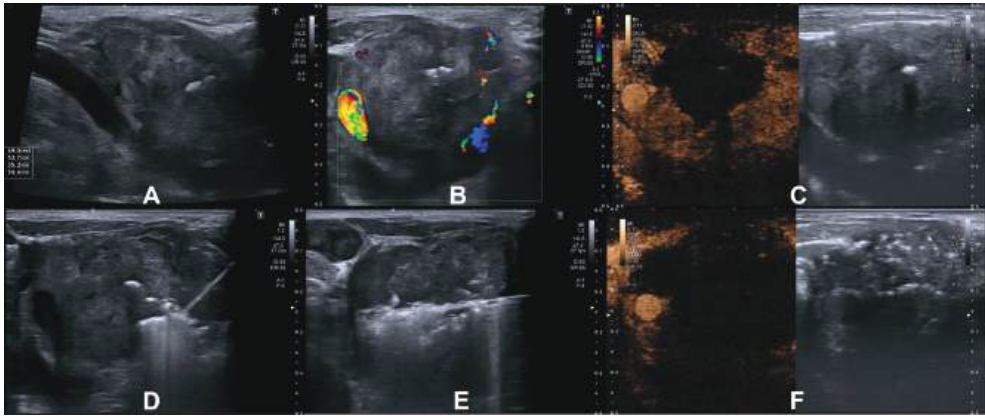


Figura 3. Tercera ablación con radiofrecuencia. **A.** Ecografía en el plano sagital de la lesión. La heterogenicidad en modo-B no permite diferenciar la zona viable de la zona necrótica. **B.** La ecografía con el Doppler color muestra pequeñas señales de flujo en algunas zonas de la periferia. **C.** La ecografía con contraste nos muestra la clara diferenciación entre la zona periférica viable y la zona central necrótica donde persiste la calcificación inicial. **D y E.** Diferentes fases de la ablación con radiofrecuencia. **F.** La ecografía con contraste muestra una ablación prácticamente completa con algunos pequeños restos alrededor de la carótida.

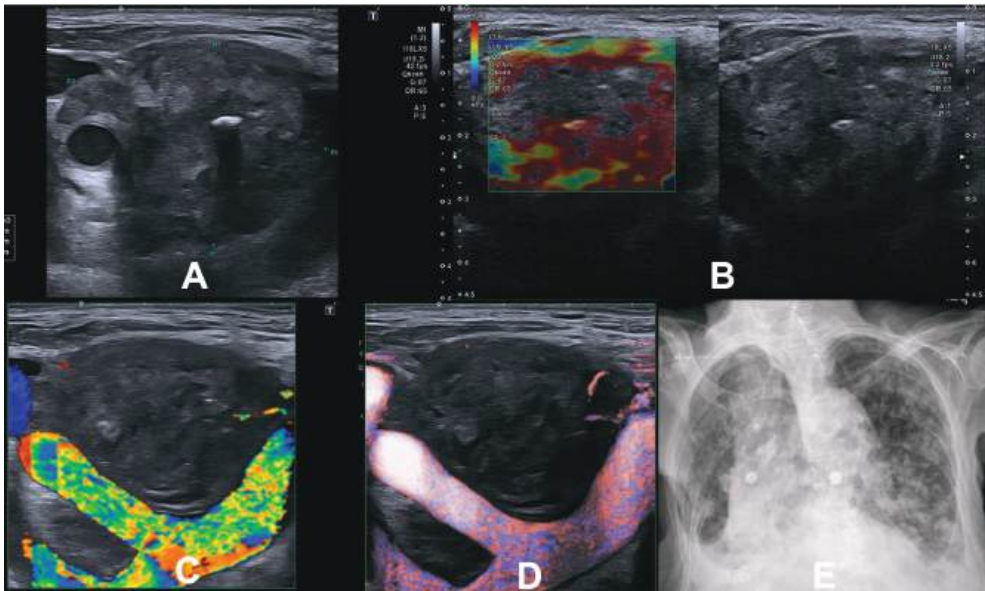


Figura 4. Un mes después de la tercera ablación. **A.** Sección ecográfica que muestra una reducción del volumen de la lesión, con un buen control local. **B.** Elastografía que muestra una elevada dureza del tejido tratado, necrótico. **C y D.** Doppler color y ADF (*Advanced Dynamic Flow*) que muestran una mínima vascularización periférica que indicaría escasa cantidad de tejido viable. **E.** El buen control local no justificaba que la parathormona siguiera aumentando después de la tercera ablación. Las metástasis pulmonares explicaban esta evolución fatal.

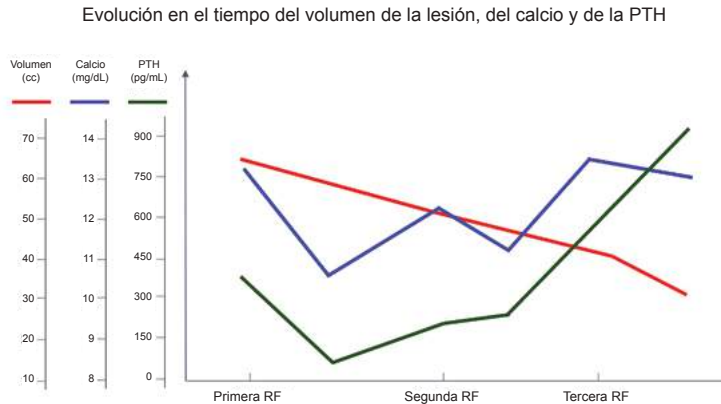


Figura 5. Esta gráfica indica un buen control local del carcinoma de paratiroides. No quedan reflejadas las disminuciones palpables de volumen inmediatamente después de cada ablación. Los retratamientos se hicieron antes de que la clínica del hiperparatiroidismo fuera invalidante y antes que la lesión recuperara el volumen inicial. Al final, la afectación ganglionar laterocervical y la aparición de metástasis hepáticas explican el aumento de la parathormona a pesar de la reducción del volumen del carcinoma de paratiroides.

CASO 5. PARATIROIDECTOMÍA TRANSORAL

Leonardo Guimarães Rangel, Jose Higino Steck

Paciente de 54 años, IMC 37, presenta calcio sérico de 10,7 (8,8-10,2 mg/dL). Durante la investigación se identificaron PTH 176 (18,5-88 pg/mL) y excreción urinaria de calcio de 520 mg/dL en 24 horas. La ecografía reveló un nódulo hipoeoico, adherida posteriormente a la cápsula tiroidea, compatible con un aumento de tamaño de la glándula paratiroidea (Figura 1). La gammagrafía con ^{99}Tc fue positiva en la misma topografía. El tratamiento del hiperparatiroidismo primario se propuso mediante un abordaje mínimamente invasivo con acceso endoscópico transoral.

El paciente fue sometido a anestesia general, colocada en decúbito supino y con ligera extensión cervical. Se realizó ecografía en quirófano para localizar la glándula paratiroidea afectada. Se colocan tres trócares en el vestíbulo labial inferior. Pasando superficialmente al músculo orbicular del labrum y pasando inferiormente a la mandíbula, se profundizan y se colocan profundamente en el platismo. Bajo visión directa se crea la zona de trabajo creando un colgajo subplatismal (Figura 2). Identificamos la línea media y reflejamos los músculos pretiroideos hacia la izquierda, luego pasamos dos puntos de sutura, siendo el primero lateralmente reflejando el músculo esternón-tiroideo (Figura 3) y el segundo medialmente, tirando del tiroides

en dirección contralateral a la glándula afectada (Figura 4). Estas suturas permiten la disección del tejido paratiroideo con ambas manos y sin requerir una mayor disección del tejido tiroideo.

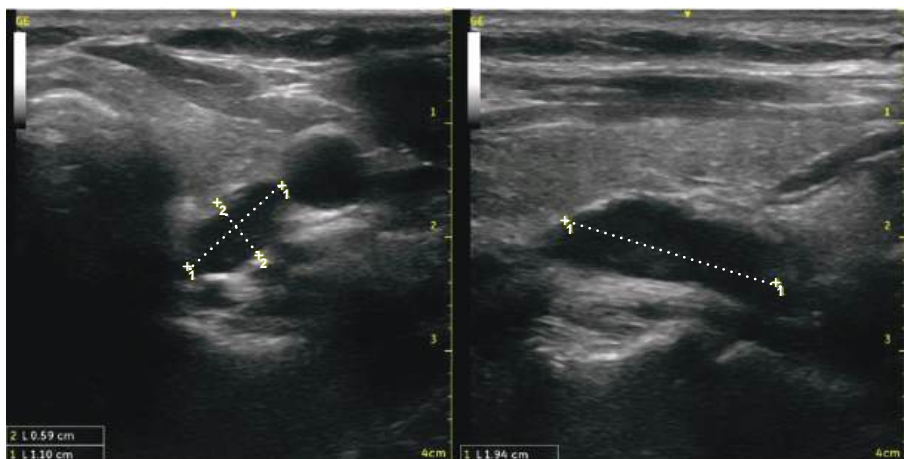


Figura 1. Paratiroides inferior izquierda agrandada. Ubicado debajo de la arteria tiroidea inferior.

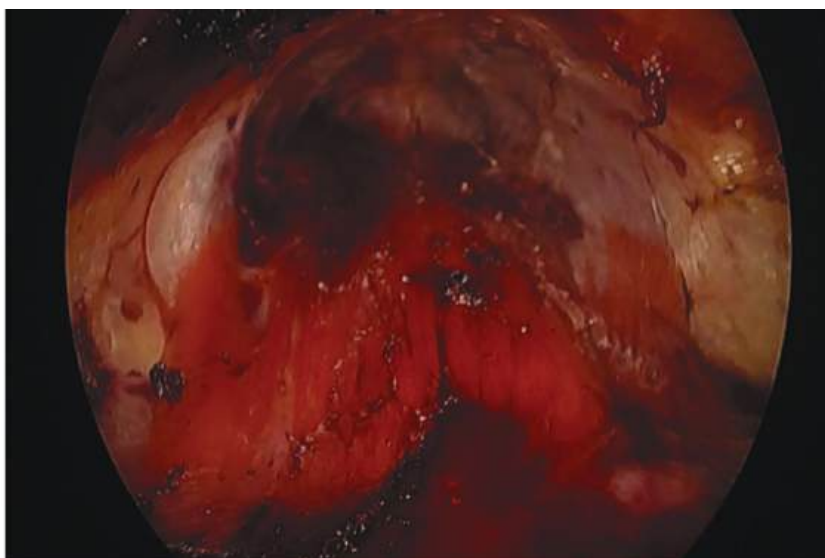


Figura 2. Aspecto final de la disección del colgajo quirúrgico. Podemos identificar la línea media y los bordes laterales de los músculos pretiroideos.

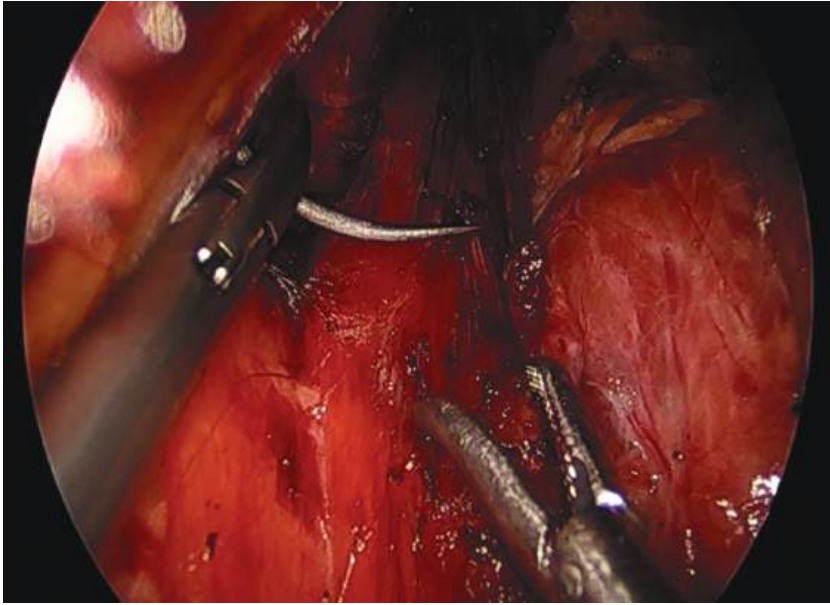


Figura 3. Reparación del músculo esterno-tiroideoo.

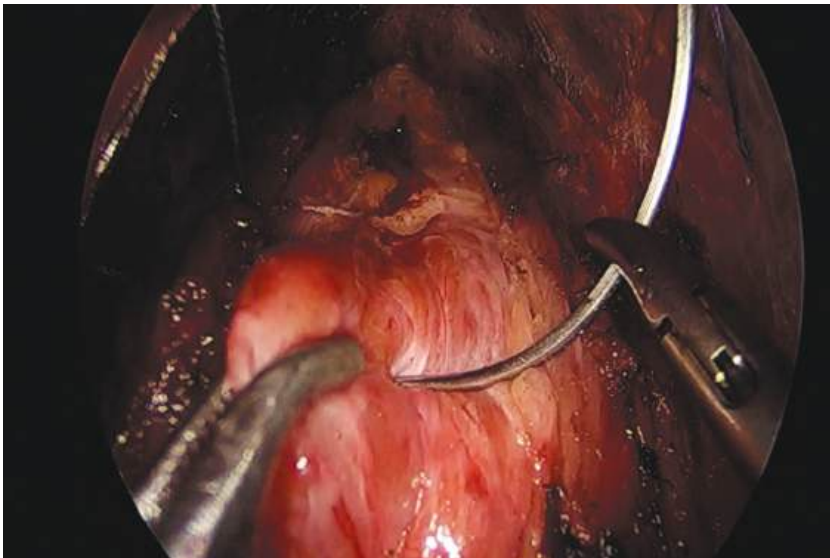


Figura 4. Reparación de tiroides y fijación lateral para exponer el campo quirúrgico.

Una vez preparado el campo quirúrgico se procede a diseccionar el surco traqueoesofágico de este lado para identificar el tejido paratiroideo. La disección debe ser meticulosa y delicada para evitar la rotura de la cápsula paratiroidea y la implantación de este tejido en el lecho operatorio (Figura 5). Todo el procedimiento se lleva a cabo utilizando pinzas de energía avanzadas, el autor prefiere la energía armónica, sin embargo, se pueden utilizar

pinzas de energía bipolares avanzadas (Figura 6). Al finalizar se coloca la pieza en una bolsa con hilo suturado y se retira a través del trocar central. La PTH preoperatoria fue de 195 pg/mL, a los cinco minutos fue de 85 pg/mL y a los quince minutos fue de 47 pg/mL. El tiempo total del procedimiento fue de cuarenta y cinco minutos, excluyendo el tiempo de espera para que regresaran los valores de PTH intraoperatorio.

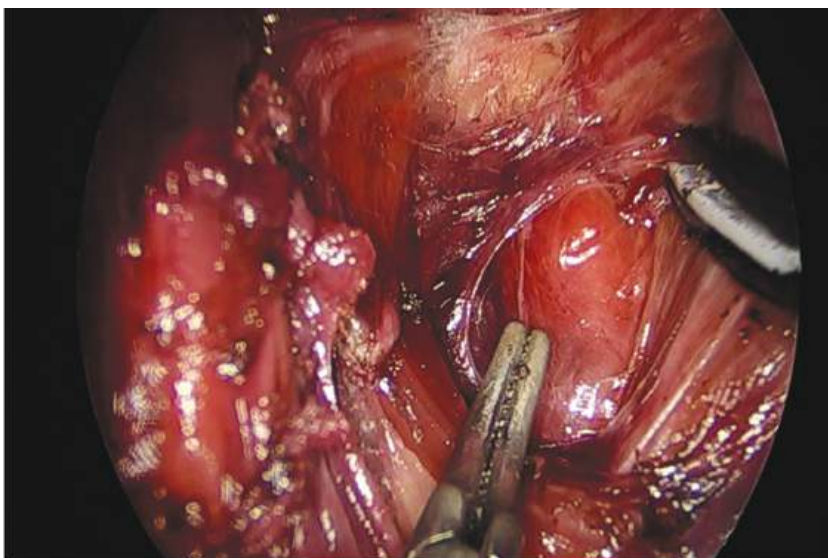


Figura 5. Disección de paratiroides inferior izquierda, vista inicial.

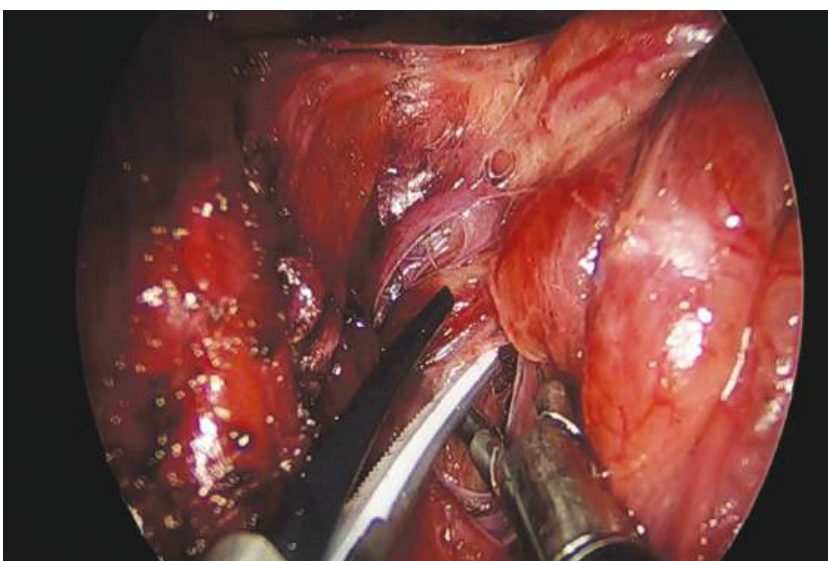


Figura 6. Ligadura del Vaso Polar que nutre a la paratiroides enferma.

Este acceso endoscópico por definición es un abordaje mínimamente invasivo que permite el tratamiento del hiperparatiroidismo primario sin necesidad de una cicatriz cervical anterior. Entre las ventajas de este procedimiento tenemos el aumento óptico de 10X de las estructuras utilizando instrumentos pequeños y delicados. Esta plataforma y robótica permitirán el uso de nuevas tecnologías como la inteligencia artificial y la realidad aumentada que ayudarán al procedimiento y lo harán más fácil y seguro.

Entre las limitaciones de este acceso se encuentran la necesidad de una curva de aprendizaje en la técnica endoscópica y la limitación de explorar otros sitios paratiroides ectópicos. La mayoría de autores recomienda esta técnica para glándulas tóxicas, con dos pruebas de localización positivas y coincidentes, aumentando así la posibilidad de que se trate de un adenoma paratiroideo y no de una hiperplasia. Aunque es factible una exploración de las cuatro glándulas, no es la primera opción de abordaje quirúrgico.

Bibliografía

1. Arora A, Garas G, Tolley N. Robotic Parathyroid Surgery: Current Perspectives and Future Considerations. *ORL* 80, 2018; 195-203. <https://doi.org/10.1159/000488355>
2. Saito Y, Ikeda Y, Katoh H, Nakao A & Takami H. Is total endoscopic parathyroidectomy an acceptable treatment for patients with primary hyperparathyroidism due to a presumed solitary adenoma? comparison of minimally invasive total endoscopic parathyroidectomy and open minimally invasive parathyroidectomy. *Gland Surgery*, 2021. 10(1), 83-89. <https://doi.org/10.21037/gs-20-526>
3. Saito Y, Ikeda Y, Takami H, Abdelhamid Ahmed AH, Nakao A, Katoh H, Ho K, Tomita M, Sato M, Tolley NS and Randolph GW. Scoping Review of Approaches Used for Remote-access Parathyroidectomy: A Contemporary Review of Techniques, Tools, Pros and Cons. *Head & Neck*. 2022; 44.8: 1976-990.

CASO 6. AUTOFLUORESCENCIA INTRAOPERATORIA

Fernado Dip, Ana Scotti, Diego Sinagra

Se presenta el caso de una mujer, 65 años, con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario sin enfermedad ósea o renal evidente.

Aporta ecografía Doppler de paratiroides que informa imagen hipoecogénica vascularizada de 13 x 6 x 8 mm, en relación con el tercio inferior de lóbulo tiroideo izquierdo. Centellograma con MIBI positivo para imagen captante en topografía posteroinferior de lóbulo izquierdo persistente en las tomas tardías. Laboratorio preoperatorio: Calcemia 9,4, calcio iónico 4,94, PTH: 99,1.

Se realiza paratiroidectomía: hallazgo de adenoma en glándula superior izquierda, posición retroesofágica de unos 15 mm. Se visualiza paratiroides inferior izquierda de características habituales (Figura 1).



Figura 1. Adenoma paratiroideo visualización intraoperatoria.

Se evidencia tejido paratiroideo con autofluorescencia (Figura 2).



Figura 2. Tejido paratiroideo visualización con fluorescencia.

Se confirma presencia de tejido patológico mediante congelación intraoperatoria. Pieza quirúrgica (Figura 3).

Muestra de PTH intraoperatorias: Inicial 84,6 Post resección: 39,04.

Adecuada evolución post operatoria, alta sanatoria al primer día post operatorio. Calcemia de egreso 9,1, PTH control 42.

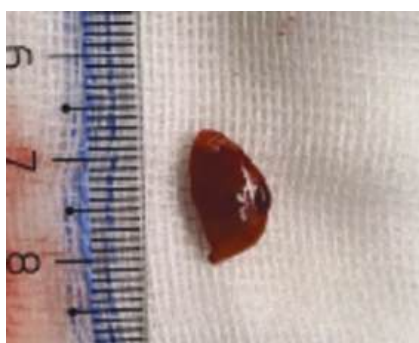


Figura 3. Adenoma paratiroideo superior izquierdo.

CASO 7. HIPERCALCEMIA POR ADENOMA PARATIROIDEO DOBLE EN PACIENTE CON TRASPLANTE HEPÁTICO

Iván Luciano Bedini, Luis Agustín Ramírez Stieben,
Natalia Pascual Palmieri, Daniel Pozzi

Caso clínico

Se presenta el caso de un hombre de 58 años con antecedente de trasplante hepático debido a esteatohepatitis no alcohólica. En el periodo postoperatorio, complicó con estenosis biliar no anastomótica tipo III y múltiples episodios de infecciones de la vía biliar.

Se encontraba hospitalizado debido a una colangitis aguda, recibiendo un tratamiento antimicrobiano de amplio espectro y requerimiento de drenaje biliar percutáneo transhepático, pero evoluciona con un síndrome confusional agudo. Al momento de la evaluación, se encontraba somnoliento, con desorientación temporal y espacial, e impresionaba moderadamente enfermo. Se solicitó una analítica sanguínea donde se constató hipercalcemia severa (calcio ajustado por albúmina 23,46 mg/dL) junto a niveles elevados de PTH (764 pg/mL) y creatinina sérica (1,94 mg/dL) (Tabla 1).

Tabla 1. Características bioquímicas antes de la cirugía y al alta

| | Antes de la cirugía | Al alta |
|----------------------------|---------------------|---------|
| PTH (pg/mL) | 764 | 16 |
| Calcemia corregida (mg/dL) | 23.46 | 8.86 |
| Fosfato sérico (mg/dL) | 2.59 | 2.31 |
| 25(OH)D (ng/m) | 41.3 | - |
| Fosfatasa alcalina (UI/L) | 762 | 1250 |
| Uremia (mg/dL) | 95 | 40 |
| Creatinina sérica (mg/dL) | 1.94 | 1.38 |

Abreviaturas: 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D

Se interpretó el cuadro como crisis hipercalcémica PTH dependiente y se solicitó una ecografía de paratiroides. La misma reveló una lesión nodular hipoecoica de 18 mm adyacente al lóbulo tiroideo derecho (Figura 1). No se solicitó centellograma paratiroideo debido a la falta de disponibilidad inmediata en la institución y al estado clínico del paciente, el cual no permitía una conducta expectante.

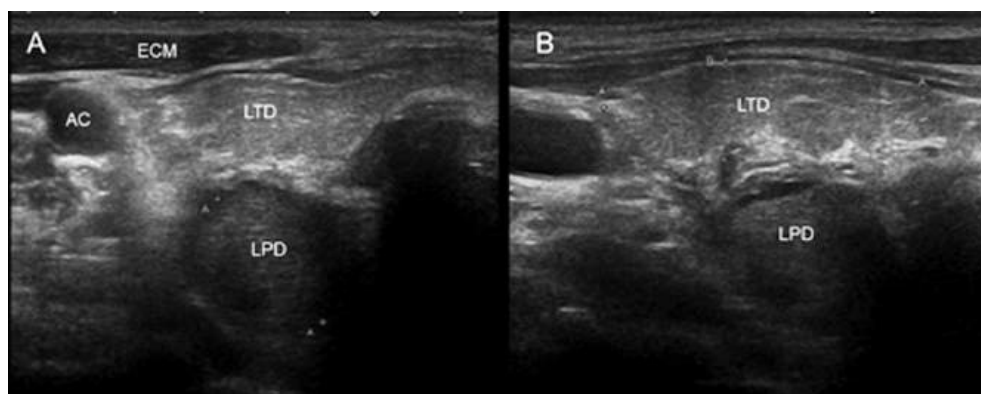


Figura 1. Ecografía de tiroides y paratiroides. **A.** Sección transversal. **B.** Sección longitudinal.

Abreviaturas: ECM: músculo esternocleidomastoideo; AC: arteria carótida; LTD: lóbulo tiroideo derecho; LPD: lesión paratiroidea derecha.

Se implementó un protocolo integral de manejo preoperatorio que incluyó la administración de hidratación intravenosa (solución salina 0.9%) con el objetivo de reducir los niveles séricos elevados de calcio antes de proceder a la cirugía. Esta estrategia se llevó a cabo con el fin de optimizar las condiciones del paciente y minimizar los riesgos asociados a la intervención quirúrgica.

Se procedió a realizar una paratiroidectomía bajo anestesia general e intubación orotraqueal con el paciente en posición de decúbito dorsal hiperextendido. Antes de la inducción anestésica, se realizó la extracción de la primera muestra de sangre para determinar los niveles basales de PTH (Tabla 2, preincisión).

Tabla 2. PTH intraoperatoria

| | |
|-------------------|------|
| PTH pre-incisión | 975 |
| PTH pre-resección | 1527 |
| PTH 5 min. | 770 |
| PTH 10 min. | 738 |
| PTH 10 min' | 249 |

Abreviaturas: PTH: hormona paratiroidea

Se realizó una incisión transversal en la piel del cuello a nivel de la línea media y se procedió al tallado de colgajos cutáneos y la separación de los músculos infrahioideos a nivel de la línea media. Teniendo en cuenta la identificación y preservación del nervio laríngeo inferior, se localizó y extirpó la glándula paratiroides inferior derecha (Figura 2A). Macroscópicamente, la lesión nodular reseca presentaba un diámetro máximo de 40 mm (Figura 2B).

Posteriormente, se realizaron extracciones adicionales de sangre a los cinco y diez minutos, no evidenciándose una disminución en los niveles de PTH [electroquimioluminiscencia en analizador Cobas E411 (*Roche Diagnostics*, Indianápolis, IN), intervalo de referencia de 15 a 65 pg/ml] (Tabla 2, PTH 5 min

y PTH 10 min). A raíz de estos hallazgos, se decidió realizar una exploración quirúrgica bilateral del cuello, identificando y extirpándose una lesión nodular retrotraqueal izquierda de aproximadamente 30 mm (Figura 2C). La medición posterior de PTH, realizada a los diez minutos de la segunda resección, demostró una disminución significativa de la PTH, cumpliendo con el criterio de Miami de PTH intraoperatoria (reducción del 50% con respecto al valor basal) (Tabla 2, PTH 10 min). Tras esto, se aseguró la hemostasia mediante el uso de una malla hemostática sin dejar lámina ni tubo de drenaje. Finalmente, se realizó el cierre por planos y se suturó la piel intradérmicamente.

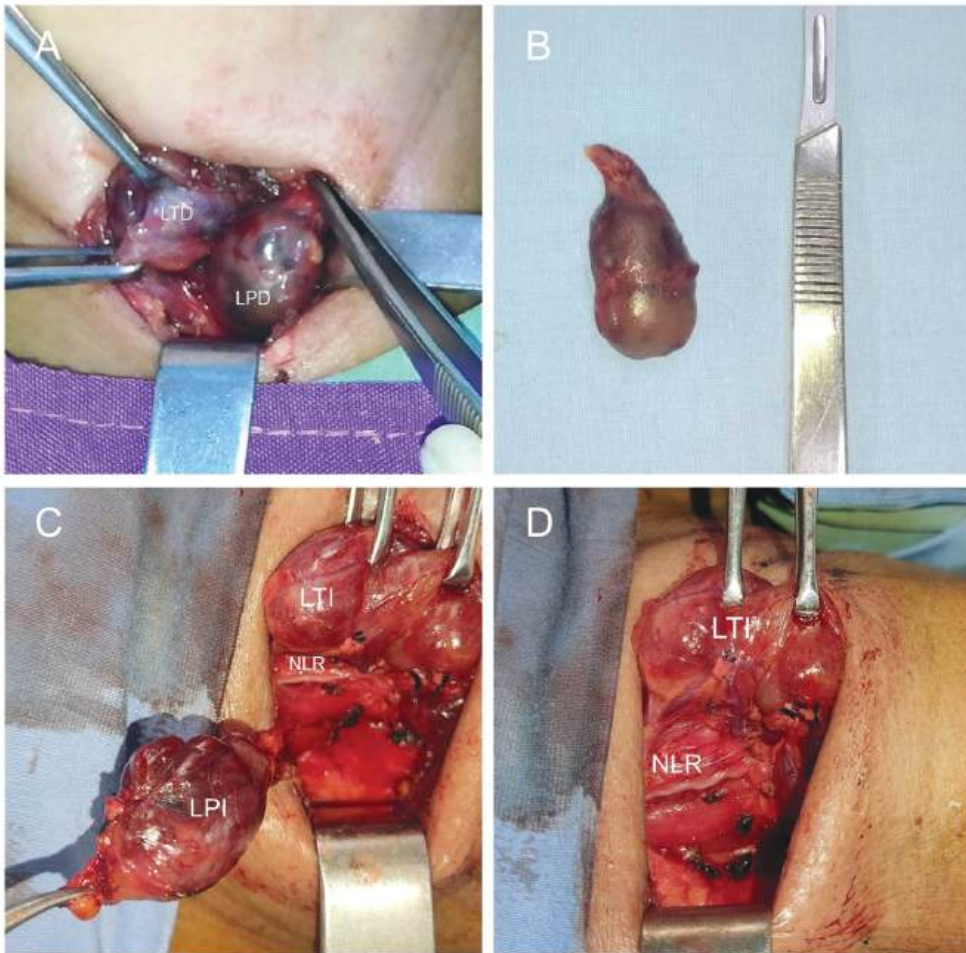


Figura 2. Macroscopía de las lesiones resecadas. **A.** Exposición de polo inferior tiroideo donde se observa la lesión paratiroidea derecha. **B.** Pieza quirúrgica correspondiente a la lesión paratiroidea derecha. **C.** Lesión nodular paratiroidea izquierda, nervio laríngeo recurrente y glándula tiroides. **D.** Lecho quirúrgico con nervio laríngeo recurrente y glándula tiroides.

Abreviaturas: LTD: lóbulo tiroideo derecho; LPD: lesión paratiroidea derecha; LTI: lóbulo tiroideo izquierdo; NLR: nervio laríngeo recurrente; LPI: lesión paratiroidea izquierda.

El análisis histopatológico reveló la existencia de lesiones paratiroides constituidas, mayormente, por células de núcleo pequeño a moderado, sin evidencia de pleomorfismo, aisladas mitosis, citoplasma eosinofílico granular y un patrón de crecimiento sólido-trabecular con numerosos vasos y extensa hemorragia (Figura 3). Ambas lesiones se encontraban recubiertas por una delgada cápsula. Estos hallazgos fueron compatibles con tumores paratiroides gigantes atípicos.

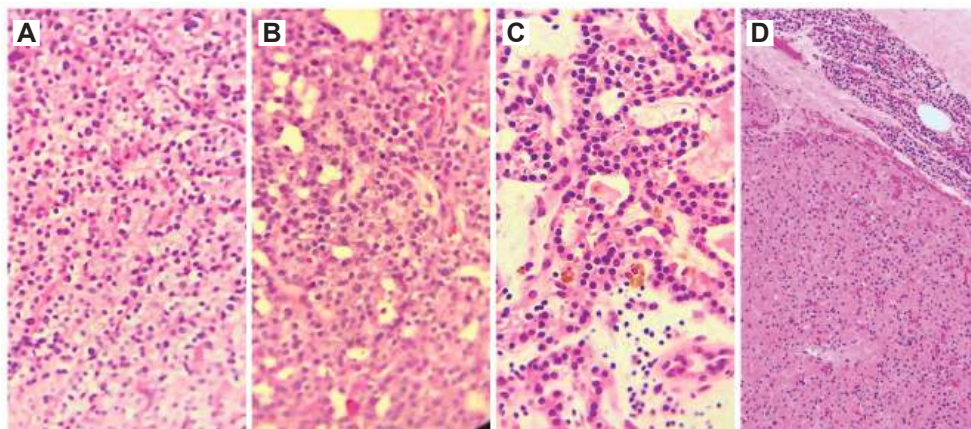


Figura 3. Hallazgos histopatológicos. **A.** Células principales con densidad nuclear incrementada y leve hiper cromasia (H&E 40x). **B.** Patrón de crecimiento trabecular (H&E 40x). **C.** Áreas de pigmento hemosiderínico, vinculable a hemorragia antigua (H&E 40x). **D.** Células oxifílicas con cambios oncocitoides y escasa corona de paratiroides normal en campo superior (H&E 10x).

Después de la cirugía, el paciente fue trasladado a la unidad de cuidados críticos para una internación postoperatoria, donde recibió una monitorización clínica y bioquímica continua. Con el objetivo de prevenir el desarrollo de un síndrome de hueso hambriento, se administró gluconato de calcio por vía endovenosa y vitamina D₃ activa (calcitriol, 1 µg/día por vía oral). Durante su evolución, el paciente presentó una hipocalcemia leve, sin embargo, la evolución clínica fue favorable, sin presentar repercusiones clínicas significativas relacionadas. Al momento del alta, los valores de calcio sérico y PTH fueron normales (Tabla 1).

Conclusión

El adenoma paratiroideo doble es una entidad clínica que puede resultar en situaciones quirúrgicas difíciles y exploraciones fallidas. Aunque es relativamente poco común en comparación con la enfermedad de una sola glándula, debe ser considerado en pacientes sometidos a cirugía por hiperparatiroidismo primario (HPTP). La paratiroidectomía mínimamente invasiva es aceptada como enfoque ideal en pacientes seleccionados. Sin embargo, la exploración

bilateral del cuello, guiada por estudios de imágenes y determinación de PTH intraoperatoria, puede identificar la presencia de enfermedad de múltiples glándulas como en nuestro caso.

CASO 8. UTILIZACIÓN DE AUTOFLUORESCENCIA EN UN CASO DE HIPERPARATIROIDISMO PERSISTENTE POR ENFERMEDAD MULTIGLANDULAR

Pablo Moreno Llorente

Paciente mujer de 61 años.
Sin antecedentes familiares de hipercalcemia, litiasis renal o cólicos nefríticos de repetición.

Antecedentes Personales

1. HTA
2. Hiperglucemia
3. Hiperparatiroidismo primario (HPTP) diagnosticado hace un año.

Calcio: 11 mg/d

PTH: 191.8 pg/mL (15.1-90.9)

Fosfato: 2.3 mmol/L (0.8-1.5)

Vitamina D: 31 nmol/L (30-250)

Excreción de calcio en orina de 24h: 420 mmol/dL

Estudios de imagen para la localización de adenoma paratiroideo:

- Ecografía tiroidea, negativa
- MIBI: negativo
- PET- colina: captación de GPSI.

En mayo de 2023 se realiza intervención quirúrgica en otro centro. Se revisa el informe quirúrgico. La localización intraoperatoria del adenoma no fue sencilla, durante la búsqueda del adenoma se realizó exéresis de la pirámide de Lalouette y del polo superior del lóbulo tiroideo izquierdo.

Se identificó la glándula paratiroides superior izquierda (GPSI) aumentada discretamente de tamaño. Se realizó paratiroidectomía selectiva de adenoma de GPSI de 7 mm.

Al día siguiente la paciente continuaba con niveles elevados de calcio y PTH, catalogándose el cuadro de HPTP Persistente (HPTPP).

Tres meses después de la cirugía, la analítica confirmaba persistencia del cuadro clínico.

Calcio: 11.4 mg/dL

PTH: 180 pg/mL (15.1-90.9).

Fosfato: 2.3 mmol/L (0.8-1.5)

Vitamina D: 30.3 nmol/L (30-250)

Excreción de calcio en orina de 24 h: 380.

Diagnóstico: HPTPP por enfermedad multiglandular (posible hiperplasia) con cirugía insuficiente.

Se indica reintervención quirúrgica.

Indicamos los siguientes estudios preoperatorios:

1. Laringoscopia indirecta: CC móviles
2. Revisión de la hoja quirúrgica.
3. Pruebas de imagen para localizar adenoma o GP patológicas
 1. ECO: imagen hipoecoica posterior al polo inferior del LTI
 2. MIBI: negativo
 3. PET colina (Figuras 1, 2 y 3).

Motivo

Paciente de 61 años con antecedente de hiperparatiroidismo primario persistente y tributaria de reintervención quirúrgica. Descartar: presencia de adenoma remanente en glándula superior izquierda, doble adenoma, hiperplasia del tejido hiperparatiroideo.

Técnica

Estudio PET-CT con 18F-colina para la detección y localización de hiperfunción paratiroidea. Se obtienen imágenes a los 20 y 60 min de la región cervicotorácica tras la inyección e.v. del radiofármaco, con contraste e.v.

Informe

Destacamos dos lesiones con moderada avidéz por 18F-colina de localización posterior al polo inferior del lóbulo tiroideo derecho de 9 mm (SUV máx: precoz 2,5 y tardío 3,07), de 3 mm lateral al lóbulo izquierdo (SUV máx precoz: 1,62; tardío: 2,76) sugestivos de hiperfunción paratiroidea.

Asimismo, otra con avidéz decreciente en el tercio medio del lóbulo tiroideo derecho de difícil delimitación.

Conclusión

Estudio PET-CT con imágenes sugestivas de hiperfunción paratiroidea de localización posterior al polo inferior del lóbulo tiroideo derecho y lateral al lóbulo izquierdo.

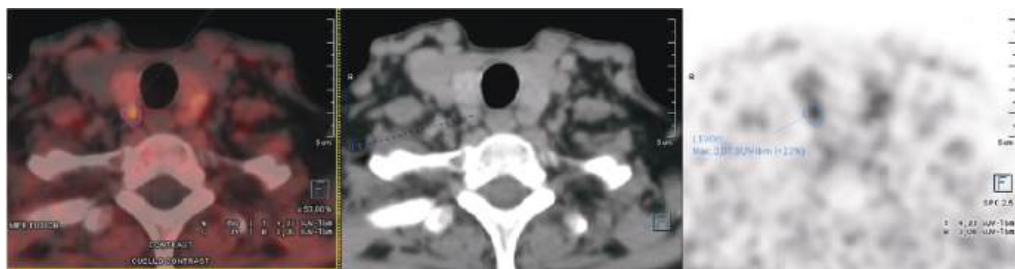


Figura 1. Glándula paratiroides inferior derecha.

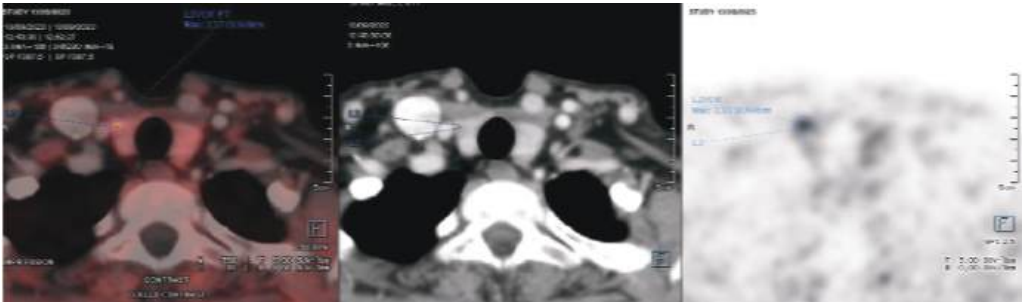


Figura 2. Sospecha de glándula paratiroides superior derecha.

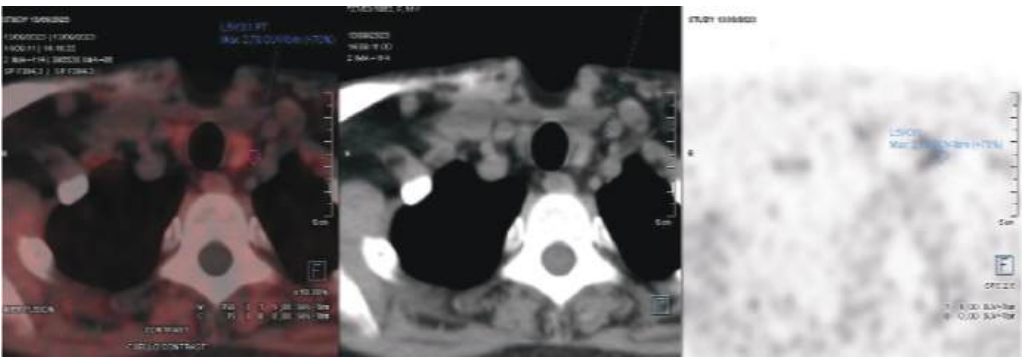


Figura 3. Glándula paratiroides inferior izquierda.

Reintervención quirúrgica

Utilizamos Fluobeam para la detección de la autofluorescencia del tejido paratiroideo.

Basándonos en la información obtenida por el PET-colina y la capacidad de Fluobeam para detectar la autofluorescencia del tejido paratiroideo, se identificaron la GP II y la GP ID (Figuras 4 y 5).

Se realizó paratiroidectomía subtotal con exéresis de la glándula paratiroides inferior izquierda (GP II), inferior derecha (GP ID).

El análisis intraoperatorio confirmó tejido paratiroideo en ambas piezas de resección. El peso de ambas GP se situó por encima de los valores considerados de normalidad (<60 mg), 86 mg la GP II y 108 mg la GP ID.

No encontramos la segunda GP que identificaba el PET-colina posterior al lóbulo tiroideo derecho.

Por el contrario, la GP SD se encontró intratiroidea, en polo superior y se confirmó por autofluorescencia (Figura 6). Dado que el pequeño tamaño de esta glándula y que no se puede localizar su hilio vascular se decide dejar *in situ* ante el riesgo de crear un estado de hipoPTH permanente.

La determinación intraoperatoria del PTH obtuvo los siguientes resultados (pg/mL):

PTHio basal: 124

PTHio pre-exéresis: 247

PTHio 10' post-exéresis: 42.3

Siendo el % de caída: 83%, predictivo de cirugía resolutive.

Los niveles de PTH el primer día postoperatorio fueron: 4 pg/mL (15.1-90.9).

La paciente fue dada de alta el primer día postoperatorio necesitando tratamiento con calcio oral 1.500 mg/8h para mantener niveles de calcio en rango de la normalidad y sin síntomas asociados a hipocalcemia.

Tres meses después de la cirugía, la paciente persiste asintomática, mantiene la misma dosis de calcio oral (1.500 mg/8h), siendo los valores de Calcio: 7.5 mg/dL (8.8-10.6)

PTH: 38 pg/mL (15.1-90.9).



Figura 4. Glándula paratiroides inferior derecha.

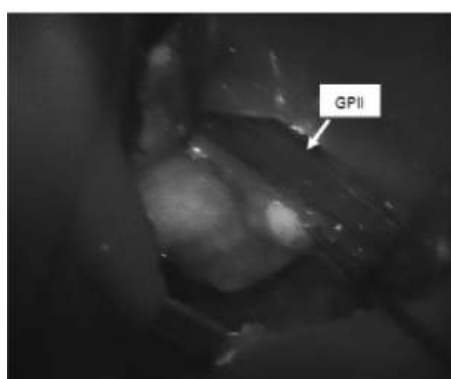


Figura 5. Glándula paratiroides inferior izquierda



Figura 6. Glándula paratiroides superior derecha (intratiroidea).

Discusión

1. ECO/MIBI negativos: pensar qué aumenta la probabilidad de hiperplasia.
2. En esta situación, aunque el PET-colina identifique la GP no excluye la exploración bilateral especialmente si el tamaño de la GP es pequeño.

3. Necesidad de cirujano experto ante la sospecha de hiperplasia.
 4. En la enfermedad multiglandular, la probabilidad de HPTTP es del 22% en cirugía realizada por expertos frente al 80-90% si el cirujano no es experto.
 5. Si se decide reintervención es necesario: confirmar la enfermedad, la necesidad de cirugía, disponer de cirujano experto, revisar CCVV y hoja quirúrgica y repetir pruebas de imagen añadiendo PET-colina, NIM.
- También es importante utilizar técnicas de ayuda intraoperatoria como:
Neuromonitorización intraoperatoria. PTHio y autofluorescencia.
6. En nuestro caso, la AF no visualizó la GPSD hasta que no fue identificada por el cirujano y expuesta parcialmente al abrir la cápsula tiroidea.

En estos casos. La combinación de la información obtenida por el PET-colina y la AF nos permitió confirmar la GPSD y tomar la decisión de dejarla *in situ* para evitar su devascularización y el hipoPTH permanente.

CASO 9. LOCALIZACIONES ANÓMALAS DE LOS ADENOMAS PARATIROIDEOS

Carlos Simón Duque Fisher, Juan Pablo Dueñas Muñoz

Por fortuna, la mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, es sometida a cirugía para reseccionar un adenoma paratiroideo que ha sido situado adecuadamente por los estudios de localización, previamente descritos en este texto, es más, en muchas ocasiones los estudios preoperatorios, pueden demostrar un potencial adenoma en área no sospechadas dirigiendo la cirugía a ese nivel (Figura 1)¹⁻⁵.

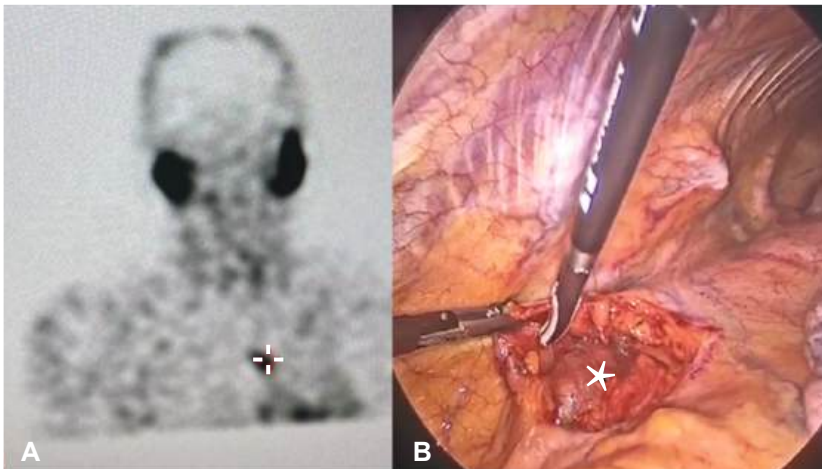


Figura 1. Mujer de 52 años con Dx de Hiperparatiroidismo primario. **A.** Adenoma paratiroideo localizado en Mediastino Nivel VII. **B.** Resección por toracoscopia de adenoma paratiroideo, sin complicaciones.

Cortesía de Jorge Herrera Ch. Presidente Asociación Colombiana de Cirugía.

Sin embargo, el escenario en el cual el potencial adenoma ha sido localizado y se explora ese lado esperando encontrar la tumoración rápidamente, puede cambiar y suceder, que en un reducido número de pacientes ese adenoma no se logre identificar. Esto, por supuesto, representa un reto, no solo para el/ la paciente que se somete al procedimiento, si no para quien realiza la intervención, no logrando cumplir el objetivo de reseca una lesión/ tumoración benigna de la paratiroides, llegado incluso a terminar el procedimiento y decidir hacer posteriormente nuevos estudios de laboratorio e imagenología que permitan identificar adecuadamente la glándula paratiroides pensando en una eventual reintervención. No se trata entonces de reseca la paratiroides situada previamente, así esta sea de aspecto normal al ojo del cirujano experimentado, lo que se busca es reseca la glándula patológica¹⁻⁶.

Para entender la posibilidad de que se presente un adenoma paratiroideo en una localización anómala o ectópica, el cirujano debe tener claro sus conocimientos de embriología y la forma como se desarrolla el descenso de las futuras glándulas paratiroides, acompañando la tiroides y el timo. La tabla 1 detalla los sitios inesperados donde se han encontrado adenomas paratiroides^{7, 8}.

Tabla 1. Áreas anatómicas donde se han descrito adenomas paratiroides ectópicos o anormalmente situados

| Localización | Línea media | Fuera de la línea media |
|---|-------------|-------------------------|
| Adenoma Intratiroideo | X | |
| Adenoma línea media supra tiroideo, retro esófago, seno piriforme | X | |
| Mediastino Nivel VI- Timo | X | |
| Mediastino Nivel VII | X | |
| Nervio Vago | | X |
| Nervio Hipogloso | | X |
| Área de G Submaxilar | | X |
| Pericardio | | X |

Sin lugar a dudas estas localizaciones anormales de los adenomas paratiroides producen en muchas ocasiones persistencia de la sintomatología, dificultad en su diagnóstico y localización del potencial adenoma ectópico, sin embargo, a diferencia de épocas pasadas, la tecnología permite en la mayoría de las veces, situar el adenoma y finalmente resolver el problema.

Por lo regular, estos adenomas ectópicos o anormalmente situados pueden estar entre a 5 a 15% de todos los casos, requiriendo, en algunas oportunidades, reintervención para su resección luego de exploración inicial fallida. Generalmente, se localizan en la línea media, en el área del mediastino, nivel VI, en la vecindad de timo e incluso intra-tímicos, intra-tiroideos, en forma de nódulo tiroideo o quiste, obligando incluso a hemitiroidectomías para poder controlar

el hiperparatiroidismo. En menor grado se sitúan en el área retroesofágica, retrofaríngeos, en el seno piriforme, además de aquellos situados en la vaina carotídea. Se han descrito en la literatura, adenomas paratiroides en vecindad al nervio vago, e incluso adenomas inmersos en el nervio, por lo que se hace necesario, en algunas oportunidades, el sacrificio del nervio. Se han descrito además dos pacientes con adenomas paratiroides ectópicos localizados en el nervio hipogloso. Con menos frecuencia, pero no se deben subestimar, es la presencia de adenomas paratiroides en el pericardio (Figuras 2 y 3)^{1-3, 5-16}.

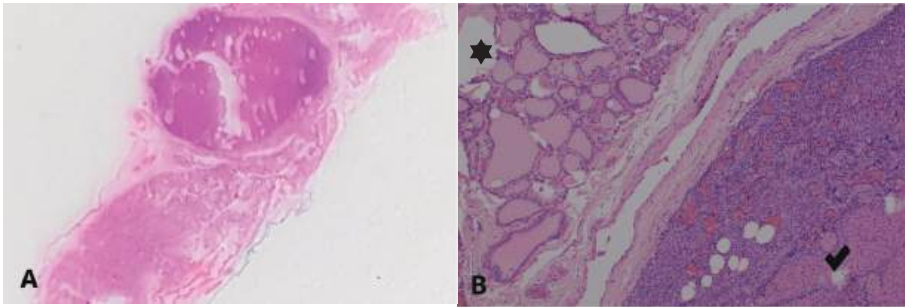


Figura 2. Mujer de 52 años con Hiperparatiroidismo primario. En cirugía se observó paratiroides inferior normal, pero nódulo en lóbulo tiroideo derecho, no se encontró la paratiroides superior. Se sospechaba preoperatoriamente adenoma intratiroides. **A.** Vista panorámica de lóbulo TD con nódulo intratiroides. **B.** HE x 40. ★ Tejido Tiroideo normal. ▼ Tejido Paratiroides benigno, tipo adenoma paratiroides, con cápsula delgada.

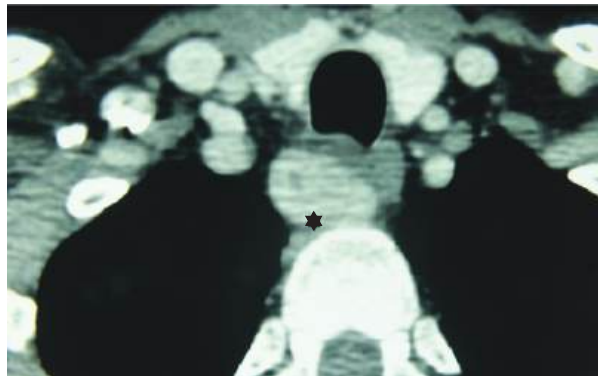


Figura 3. Adenoma paratiroides retroesofágico.

Bibliografía

1. Wang F, Zhang H, Qiu G, Wang Y. Perioperative Clinical Features of Mediastinal Parathyroid Adenoma: A Case Series. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2022 Oct; 70(7): 596-600. doi: 10.1055/s-0042-1750026
2. Beahrs OH, Edis AJ, Purnell DC. Unusual problems in parathyroid surgery. *Am J Surg.* 1977 Oct; 134(4): 502-4. doi: 10.1016/0002-9610(77)90387-7

3. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018 Jan 13; 391(10116): 168-178. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31430-7
4. Kanack MD, Maawy AA, Oh DK, Bouvet M. Undescended parathyroid adenoma. *BMJ Case Rep*. 2015 Mar 3; 2015: bcr2014208277. doi: 10.1136/bcr-2014-208277
5. Daruwalla J, Sachithanandan N, Andrews D, Miller JA. Ectopic intravagal parathyroid adenoma. *Head Neck*. 2015 Dec; 37(12): E200-4. doi: 10.1002/hed.24068
6. Ademiluyi A, Jackson N, Betty S, Ademiluyi A, Appiah-Pippim J, Bonhomme K. Missing in action. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021 Nov 15; 11(6): 856-858. doi: 10.1080/20009666.2021.1981531
7. Morris MA, Saboury B, Ahlman M, Malayeri AA, Jones EC, Chen CC, Millo C. Parathyroid Imaging: Past, Present, and Future. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 25; 12: 760419. doi: 10.3389/fendo.2021.760419
8. Kurokawa M, Kurokawa R, Tamura K, Baba A, Ota Y, Nakaya M, Yokoyama K, Kim J, Moritani T, Abe O. Imaging Features of Ectopic Tissues and Their Complications: Embryologic and Anatomic Approach. *Radiographics*. 2023 Jun; 43(6): e220111. doi: 10.1148/rg.220111
9. Hemead HM, Abdellatif AA, Abdel Rahman MA. Ectopic pure mediastinal parathyroid adenoma: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2022 Jan; 90: 106598. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106598
10. Hemead HM, Abdellatif AA, Abdel Rahman MA. Ectopic pure mediastinal parathyroid adenoma: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2022 Jan; 90: 106598. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106598
11. Connolly MJ, Lazinski D, Aoki KA, McLean L, Torres C, Dos Santos MP. Ectopic Parathyroid Adenoma in Piriform Sinus: Case Report and Review of the Literature. *Ear Nose Throat J*. 2019 Jan; 98(1): 14-17. doi: 10.1177/0145561318822933. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30834784
12. Gowrishankar SV, Bidaye R, Das T, Majcher V, Fish B, Casey R, Masterson L. Intrathyroidal parathyroid adenomas: Scoping review on clinical presentation, preoperative localization, and surgical treatment. *Head Neck*. 2023 Mar; 45(3): 706-720. doi: 10.1002/hed.27287. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36563301; PMCID: PMC10108101
13. Daruwalla J, Sachithanandan N, Andrews D, Miller JA. Ectopic intravagal parathyroid adenoma. *Head Neck*. 2015 Dec; 37(12): E200-4. doi: 10.1002/hed.24068. Epub 2015 Jul 15. PMID: 25867456
14. Nguyen J, Lau O, Abemayor E, Yeh MW. Undescended parathyroid adenoma arising within the hypoglossal nerve. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Jul; 137(7): 709-11. doi: 10.1001/archoto.2011.90. PMID: 21768418
15. Long KL, Lee CY, Ramaiah C, Sloan DA. Intrapericardial parathyroid adenoma†. *J Surg Case Rep*. 2013 Aug 29; 2013(8): rjt064. doi: 10.1093/jscr/rjt064. PMID: 24964470; PMCID: PMC3813769
16. Yadav R, Mohammed TL, Neumann DR, Mihaljevic T, Hoschar A. Case of the season: ectopic parathyroid adenoma in the pericardium: a report of robotically assisted minimally invasive parathyroidectomy. *Semin Roentgenol*. 2010 Jan; 45(1): 53-6. doi: 10.1053/j.ro.2009.07.002

Capítulo 24

SUICIDIO Y PARATIROIDES

Juan Manuel Sialle

Desde ya que Von Recklinghausen con su “linfonódulo marrón rojizo debajo de la tiroides” fue una descripción casi fundacional.

Ni que decir del conservacionista inglés Richard Owen con su rinoceronte autopsiado.

Por supuesto que nuestras reverencias también hacia la clínica de Gley analogando las tetanias a la hipofunción paratiroides

Pero a mí me seduce el sueco de Upsala. Se llamaba Ivar Sandstrom.

Me seducen sus orígenes de familia numerosa y pobremente digna.

Cómo se puede ver morir a su padre de cólera con apenas seis años y sumergirse en la búsqueda de mendrugos para la subsistencia familiar de una viuda y cinco hermanos.

Con ese origen y con esas circunstancias dramáticas, ¿cómo se puede querer estudiar medicina?

El sueco de Upsala lo hizo. Estudiante crónico de Medicina y un empleado brillante del Instituto de Anatomía de la Facultad de Medicina de Upsala

(Debo confesar que la seducción por Sandstrom también es seducción por Upsala porque allí la Historia de la Medicina y la Historia de la Psiquiatría tiene una relevancia extraordinaria).

En 1880 Sandstrom tenía 28 años (le quedaban nueve años para morir) cuando escribió un informe:

Encontré en la tiroides de un perro una pequeña estructura del tamaño de una semilla de cáñamo que estaba incluida en la misma cápsula que la tiroides pero que se distingue de ella por su color más brillante.

El sueco de Upsala llamó a esa “semilla” *Paratiroides*.

Sandstrom estaba eufórico con su hallazgo. Él nada sabía de sus antecesores. Ni de Richard Owen ni de Rudolf Virchow.

No quiero extenderme con Virchow, el de Polonia, muerto en Berlín, el médico y el dirigente político. Será para otro momento. Solo una pincelada que lo asocie al sueco de Upsala.

Rudolf Virchow compartía con Sandstrom un origen de pobreza en su Polonia natal.

Pero Virchow descollaba en la Medicina. (Sandstrom no). Era el padre de la “patología moderna”. ¡Basta de los “Humores Hipocráticos” para explicar la patología!

Los problemas de las enfermedades comienzan en las enfermedades de algunas células de algunos tejidos de algunos órganos y con un contexto social predisponente.

¡Fantástico!

Planteó con crudeza que los contextos sociales están fuertemente asociados a las enfermedades infecciosas (como el egregio nuestro Ramón Carrillo cuando escribió “Frente a la pobreza y la tristeza los microbios como causa de enfermedades son unas pobres causas”).

Virchow era tan famoso que su revista médica se decía “Los Archivos de Virchow”. Todos deseaban escribir en sus Anales. Sandstrom también deseó presentar su invención allí, en la cúspide escrita de la Medicina europea.

Virchow no lo autorizó.

Esgrimió que su trabajo no era consistente, que no poseía un referato de prestigio y que además no mencionaba los antecedentes de sus predecesores en la materia, entre ellos el mismo Virchow.

Sandstrom era de estructura corporal atlética, con su blonda cabellera y sus estados cíclicos del ánimo.

La mujer con la cual se había casado hacía siete años y con la cual tuvo dos hijos lo abandonó aduciendo comportamientos abusivos y violentos de Ivar.

No lo sé, pero quiero imaginar que la negativa de Virchow lo afectó sobremanera. Cuando la mujer lo deja se melancoliza y su hermano lo interna en el hospital psiquiátrico de Upsala.

Al recibir el alta se lo lleva a vivir con él a un pueblo cercano.

Tiempo después Sandstrom se suicidó.

Estaba solo y descalificado. Decían de una tradición hereditaria de la enfermedad de Ivar, lo maníaco-depresivo.

Aunque Virchow nos enseñó de la fundamental importancia de los contextos en la experiencia del enfermar.

El Dr José Luis Novelli lleva doce libros compilados, e insiste e invita a que los colegas escriban y escriban.

El Dr Novelli no hubiera negado al melancólico de Upsala que ratificara sus invenciones en sus anales de medicina.

Muchas Gracias.

**PARATIROIDES:
LOCALIZACIÓN POR IMÁGENES Y TRATAMIENTO MINI INVASIVO**

Procesado gráfico integral
UNR EDITORA

Editorial de la Universidad Nacional de Rosario
Secretaría de Extensión Universitaria
Urquiza 2050 (S2000AOB) Rosario - República Argentina
www.unreditora.unr.edu.ar - editora @sede.unr.edu.ar
Edición de 250 ejemplares
2024

“Creo sinceramente que “Paratiroides: localización por imágenes y tratamiento mini invasivo” servirá como una guía indispensable y una referencia duradera para los profesionales médicos, fomentando el progreso continuo en el campo de la Endocrinología y anunciando nuevas fronteras en el tratamiento de los trastornos paratiroideos”.

Jung Hwan Baek

“La ecografía muestra una mejor resolución espacial que otras pruebas de imagen como TC o RM para la detección de lesiones paratiroideas y una sensibilidad similar o superior a la de procedimientos diagnósticos isotópicos como la gammagrafía con Sestamibi Tc99m, el TC de emisión de fotón simple (SPECT) o la tomografía por emisión de positrones (PET-TC o PET-RM)”.

Xavier Serres Créixams, José Miguel Escudero Fernández, Carmela Iglesias Felip

“La identificación de las paratiroides siempre ha sido un punto de atención debido a las complicaciones del hipoparatiroidismo en las cirugías del compartimento central del cuello. El conocimiento de la anatomía se considera el estándar de oro, pero como se describió anteriormente, el uso de autofluorescencia de las paratiroides inducida por infrarrojo cercano en estas operaciones ha demostrado resultados prometedores para ayudar a los cirujanos a identificar y preservar las paratiroides”.

Marco Aurélio Vamondes Kulcsar, Luiz Paulo Kowalski

“La ablación por radiofrecuencia es una terapia alternativa eficaz y segura respecto a la resección quirúrgica en el hiperparatiroidismo primario. Los resultados hasta ahora publicados muestran una disminución del tamaño de la lesión y estandarización de los niveles de calcio sérico y PTH en la mayoría de los pacientes, presentando un bajo porcentaje de complicaciones (2%)”.

Fermín Garrido Pareja, Carmen Pérez Valencia

“.....la inyección percutánea de etanol guiada por ecografía es un procedimiento que ha demostrado ser eficaz y seguro para el tratamiento de los quistes paratiroideos sintomáticos y en el hiperparatiroidismo primario por adenoma de paratiroides como alternativa a la cirugía, si ésta es de alto riesgo o es rechazada por el paciente”.

Jordi Lluís Reverter Calatayud

“Actualmente la experiencia de paratiroidectomía robótica es limitada en algunos centros de alto volumen en USA, Reino Unido, China, Corea, Tailandia y Brasil con una calidad de estudios con un nivel de evidencia 2-3, aun así, demuestra que la paratiroidectomía robótica es una técnica factible y segura con resultados equivalentes a casos de hiperparatiroidismo primario que requieren paratiroidectomía abierta”.

Renan Bezerra Lira; Franco Novelli

“En 1997, Miccoli y col desarrollaron la técnica MIVAP (paratiroidectomía mini-invasiva video asistida) que ha ganado progresivamente una amplia aceptación y se ha generalizado en muchos centros de alto volumen como primera opción quirúrgica”.

Paolo Miccoli, Leonardo Rossi



UNR
EDITORA

EDITORIAL DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

