



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"

TÍTULO:

**"CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE HORMONA PARATIROIDEA Y EL
TAMAÑO DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES DE PACIENTES CON
HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO"**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO**

PRESENTA:

DR. CRISTIAN EMMANUEL TERRAZAS ZUAZUA

TUTOR PRINCIPAL:

DRA. GABRIELA ANGULO PÉREZ

CD., MX., 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO DE LA TESIS

CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE LA HORMONA PARATIROIDEA Y EL TAMAÑO DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES DE PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

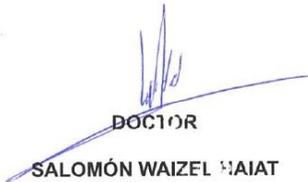


DOCTORA

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR

SALOMÓN WAIZEL MAIAT

JEFE DE SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

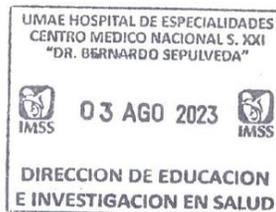
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA

GABRIELA ANGULO PÉREZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Martes, 13 de junio de 2023**

Doctor (a) gabriela angulo perez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE HORMONA PARATIROIDEA Y EL TAMAÑO DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES DE PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3601-140

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un Informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) GUADALUPE VARGAS ORTEGA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DEDICATORIA

A mis padres que gracias a su apoyo y ejemplo me han enseñado a no desistir a la hora de cumplir con mis metas. Gracias por todo el amor que me expresaron a diario a pesar de la distancia.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Gabriela Angulo, por su apoyo en la realización de esta tesis y con su siempre entusiasmo y dedicación a los pacientes un ejemplo a seguir como médico. Gracias por todo lo que ha aportado para mi formación como especialista.

A todos mis maestros que en mayor o menor medida contribuyen a mi formación como médico especialista.

A mis compañeros de residencia por estos cuatro años en el que hemos compartido un sin fin de historias y por crecer a mi lado.

A mi novia Joseline Castañeda por su apoyo incondicional durante la residencia y por motivarme a querer seguir creciendo como persona y como profesionalista.

Contenido

RESUMEN	8
MARCO TEÓRICO	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
JUSTIFICACIÓN	35
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	36
HIPÓTESIS	36
HIPÓTESIS NULA	36
OBJETIVOS	36
MATERIALES Y MÉTODOS	37
DISEÑO DEL ESTUDIO	38
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	39
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	39
TAMAÑO DE MUESTRA	39
DEFINICIÓN DE VARIABLES	40
CONGRUENCIA:	41
ORIGINALIDAD:	42
TIPO DE INVESTIGACIÓN:	42
ASPECTOS ÉTICOS	42
RIESGO DE LA INVESTIGACIÓN	43
VALOR CIENTÍFICO	45
VALOR SOCIAL	45
RESULTADOS	45
DISCUSIÓN	50
CONCLUSIONES	53
BIBLIOGRAFÍA	54

1. DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO	TERRAZAS
APELLIDO MATERNO	ZUAZUA
NOMBRES	CRISTIAN EMMANUEL
TELÉFONO:	811 722 54 74
UNIVERSIDAD	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD O ESCUELA	FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA/ESPECIALIDAD	OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO
No. DE CUENTA	520226812
CORREO ELECTRÓNICO	cristian.terrazas.z@gmail.com
2. DATOS DE LOS TUTORES	
TUTOR PRINCIPAL	DRA. GABRIELA ANGULO PÉREZ Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello Adscrito al servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

	<p>Teléfono: 55 2191 4620</p> <p>E-mail: apybag@gmail.com</p>
3. DATOS DE LA TESIS	
TÍTULO	<p>CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE HORMONA PARATIROIDEA Y EL TAMAÑO DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES DE PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO.</p>
AÑO	<p>2023</p>

RESUMEN

Título: Correlación entre los niveles de hormona paratiroidea y el tamaño de las glándulas paratiroides en pacientes con hiperparatiroidismo secundario.

Antecedentes:

El hiperparatiroidismo secundario se caracteriza por una secreción aumentada de hormona paratiroidea (PTH), una de las patologías más comunes de esta patología es la insuficiencia renal crónica en sus estadios avanzados. Durante el curso natural de esta enfermedad la presencia de niveles aumentados de hormona paratiroidea provoca un crecimiento gradual de las glándulas paratiroides ya sea en forma de una hiperplasia nodular o difusa y eventualmente pudiendo culminar en la formación de adenomas en etapas avanzadas de la enfermedad. En la literatura se encuentran muchos estudios clínicos que han documentado que los niveles de PTH pueden llegar a suprimirse con un tratamiento médico continuo a base de análogos de la vitamina d, calcimiméticos o quelantes de fosfato. Pero debido a la reducción progresiva de los receptores sensibles al calcio y los receptores de vitamina D los pacientes tienden a generar resistencia al tratamiento médico requiriendo finalmente tratamiento quirúrgico el cual consiste en realización de paratiroidectomía subtotal o total con implante de glándula paratiroides. Hay diversos estudios preoperatorios que nos pueden ayudar a estimar la localización y tamaño de una glándula paratiroides para así poder planear el abordaje quirúrgico a realizar. Entre los que más comúnmente se utilizan se encuentran el ultrasonido de cuello, gammagrafía o un SPECT-CT, la mayoría de estos estudios tienden a ser operador dependientes explicando su amplio rango de sensibilidad (30-80%) para

detectar glándulas paratiroides anómalas. Debido a esto el cirujano de cabeza y cuello no puede depender completamente en estudios de imágenes, por lo tanto es esencial el conocimiento de la anatomía y embriología de las glándulas paratiroides. Los cirujanos necesitan tener una mayor comprensión de la relación entre las glándulas paratiroides y los niveles de hormona paratiroidea. El tamaño de las glándulas paratiroides en relación al nivel de PTH ha sido ampliamente estudiado en el contexto de hiperparatiroidismo primario pero existe poca información acerca de la relación de estos en el hiperparatiroidismo secundario, por este motivo decidimos investigar la relación entre los niveles de PTH y el tamaño de las glándulas paratiroides de pacientes con hiperparatiroidismo secundario que fueron sometidos a paratiroidectomía subtotal.

Objetivo principal: Determinar la correlación entre los niveles de hormona paratiroidea y el tamaño de las glándulas paratiroides en pacientes con hiperparatiroidismo secundario.

Material y metodos:

Universo de estudio: Pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica operados de paratiroidectomía subtotal en el servicio de Cirugía de Cabeza y cuello del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacionalidad Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, en el período del 01 de Abril de 2020 al 31 de Enero de 2022.

Materiales: Hojas blancas para recabar datos de expedientes, computadora, impresora, programas de investigación (End Note x9, open epi, SPSS versión 24). El servicio cuenta con todo el equipo de instrumental y diagnóstico específico para realizar este estudio.

Recursos financieros: No se requieren recursos financieros para la realización de este proyecto.

Diseño del estudio: Estudio observacional, longitudinal, analítico, retrospectivo.

Experiencia del grupo: residente de tercer año de otorrinolaringología y médico de base encargados de otorgar diagnósticos, tratamientos y seguimiento a largo plazo de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica.

MARCO TEÓRICO

1. Introducción:

El hiperparatiroidismo secundario se caracteriza por una secreción aumentada de hormona paratiroidea (PTH) es una de las complicaciones más serias que presentan los pacientes con enfermedad renal crónica. Durante el transcurso de la enfermedad las glándulas paratiroides presentan un crecimiento progresivo empezando en forma de hiperplasia difusa que termina degenerando en etapas más tardías en una hiperplasia nodular y eventualmente pudiendo desarrollar adenomas en las etapas finales de la enfermedad ⁽¹⁾.

El tratamiento médico para esta patología a largo plazo tiende a fallar debido a la reducción de los receptores sensibles al calcio y los receptores de vitamina D resultando esto en resistencia a tratamiento médico requiriendo finalmente los pacientes tratamiento quirúrgico ya sea más comúnmente con la realización de paratiroidectomía subtotal o en casos más escasos la paratiroidectomía total⁽²⁾.

La mayoría de los estudios que se utilizan para determinar el tamaño y localización en el preoperatorio (ultrasonido, tomografía por emisión de positrones, centellograma) tienen sensibilidad y especificidad muy variable (rangos entre 30-80%)⁽³⁾.

El cirujano de cabeza y cuello no puede depender completamente de los estudios de imagen, por lo tanto, se necesita un conocimiento amplio de la anatomía y embriología de las glándulas paratiroides. Debido a esto es necesario que los cirujanos tengan un mejor conocimiento acerca de la relación entre el tamaño de las

glándulas paratiroides y el nivel de hormona paratiroidea, por tal motivo decidimos investigar la relación entre las glándulas paratiroides resecaadas de pacientes sometidos a paratiroidectomía subtotal y total y los niveles de hormona paratiroidea en pacientes con enfermedad renal crónica con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario

2. Epidemiología.

La Enfermedad Renal Crónica se define como una disminución de la función renal demostrada por la tasa de filtrado glomerular (GFR) de menos de 60 ml/min en 1.73m², o por marcadores de daño renal, o ambas, de al menos 3 meses de duración, sin tomar en cuenta la causa subyacente. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana para la Salud (OPS) y al reporte anual del sistema de datos renales de Estados Unidos (USRDS) 2014, se estima que el 10% de la población mundial cursa con ERC. En tanto México registra una incidencia de 467 casos de ERC por cada 1,000,000 de habitantes ⁽⁴⁾.

La prevalencia del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica varía entre el 20-80% dependiendo del estadio de la enfermedad renal. En pacientes que no dependen de hemodiálisis la presencia de hiperparatiroidismo secundario se asocia a un riesgo incrementado de progresión de la enfermedad renal crónica, de enfermedad cardiovascular y de muerte, así como con mayor probabilidad de ameritar tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis y hemodiálisis ⁽⁵⁾.

3. Embriología:

El desarrollo embriológico de las glándulas paratiroides comienza a partir de la tercera semana de gestación y culmina en la semana once de gestación. Se origina del primordio endodérmico faríngeo que deriva de las terceras y cuartas bolsas faríngeas. Las glándulas paratiroides inferiores derivan de la porción dorsal de la tercera bolsa branquial; de la porción ventral derivará la glándula del timo. Las glándulas paratiroides superiores derivan de la porción dorsal de la cuarta bolsa faríngea junto con los lóbulos laterales de la tiroides ⁽⁶⁾.

Cuando el embrión mide 13-14 mm empieza el proceso de migración de las paratiroides inferiores. El complejo paratiroides inferiores-timo se despega de la pared faríngea y progresa hacia dirección caudal y medial, con la deflexión cervical y el descenso del corazón y los grandes vasos, ambas estructuras se introducen al mediastino superior. posteriormente cuando el embrión mide 20 mm se presenta una regresión cefálica del timo lo que genera su separación de las paratiroides inferiores las cuales queda en la región anterior o posterolateral de los polos inferiores de los lóbulos tiroideos o a nivel de los ligamentos tiroitímicos⁽⁶⁾.

Las glándulas paratiroides superiores siguen la migración tiroidea que se dirige hacia la parte lateral de los esbozos tiroideos medianos principales; el descenso es corto. Quedan en contacto con la porción posterior del tercio medio de los lóbulos tiroideos. Las paratiroides superiores son cruzadas por las inferiores tras el descenso paratímico. Esto explica el agrupamiento, a nivel de la arteria tiroidea inferior, de la unión del tercio medio con el tercio inferior de la cara posterior del lóbulo tiroideo, dejando más libre la migración de las paratiroides inferiores. Si el cruce fue muy estrecho, las paratiroides homolaterales pueden quedarse al mismo

nivel; en este caso, es casi imposible al momento de la disección diferenciar las paratiroides superiores de las inferiores. Aunque ambas glándulas estén adheridas, cada una conserva su propio pedículo vascular. En la mayoría de los casos (80% en el caso de las glándulas superiores y 70% en el de las glándulas inferiores) terminan teniendo una localización simétrica en el cuello ⁽⁶⁾.

4. Aspectos anatómicos:

La mayoría de la población cuenta con 2 pares de glándulas: 2 inferiores y 2 superiores, aunque hay ocasiones en que se pueden presentar casos de glándulas paratiroides supernumerarias o al contrario tener menos de 4 glándulas paratiroides (En un reporte de casos se encontró un número anormal de glándulas paratiroides hasta en un 16% de los casos analizados). Su tamaño promedio es de 5 x 3 x 1 mm y su peso promedio es de 35-40 mg (tienden a ser más pesadas en el sexo masculino y en el grupo de edad correspondido entre los 20 y 30 años. Tienden a ser menos pesadas en el sexo femenino y en personas entre los 70 y 80 años de edad. Se componen de tejido blando (debido a esto puede ser moldeado fácilmente por tejidos adyacentes) de coloración variable que va desde un color rojizo hasta el amarillento. Puede encontrarse extra o subcapsulares respecto a cápsula de glándula tiroides, pudiendo gracias a esto tomar diversas formas; ovaladas, en gota, en forma de panqué, esférica, hoja, salchicha y frijol (figura 1) ⁽⁷⁾.

Localización:

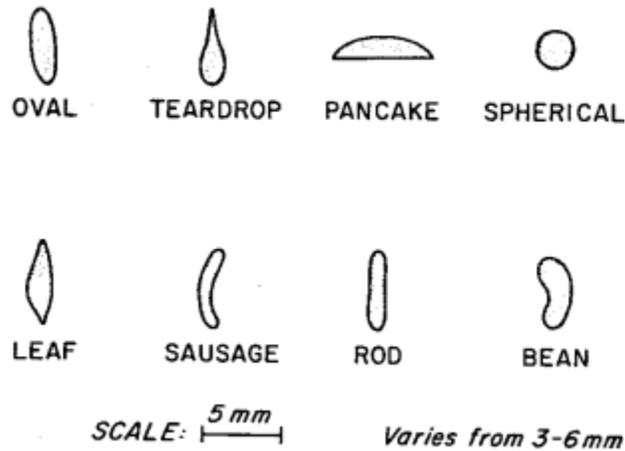


Figura 1. Variaciones de forma de glándulas paratiroides normales. ⁽⁷⁾

Posición de glándulas paratiroides superiores.

Pueden encontrarse en diversas posiciones, pero más comúnmente se encontrarán en la región posterior de la unión cricotiroides en un 77% de los casos, lo que puede relacionarla estrechamente con el nervio laríngeo recurrente, la mayoría de las glándulas en esta localización se encuentran envueltas en un cojín de tejido graso. El 22% se encontraban escondidas detrás del lóbulo superior de la glándula tiroidea, en esta región la mayoría de las glándulas paratiroides se encontrarán por debajo de la cápsula tiroidea, aun así éstas tienden a no tener fijación en la cápsula tiroidea motivo por el cual se pueden mover libremente dentro de la cápsula. Menos de 1% de las glándulas paratiroides superiores se encontrarán por detrás del tercio superior del esófago envueltos en tejido graso (figura 2) ⁽⁷⁾.

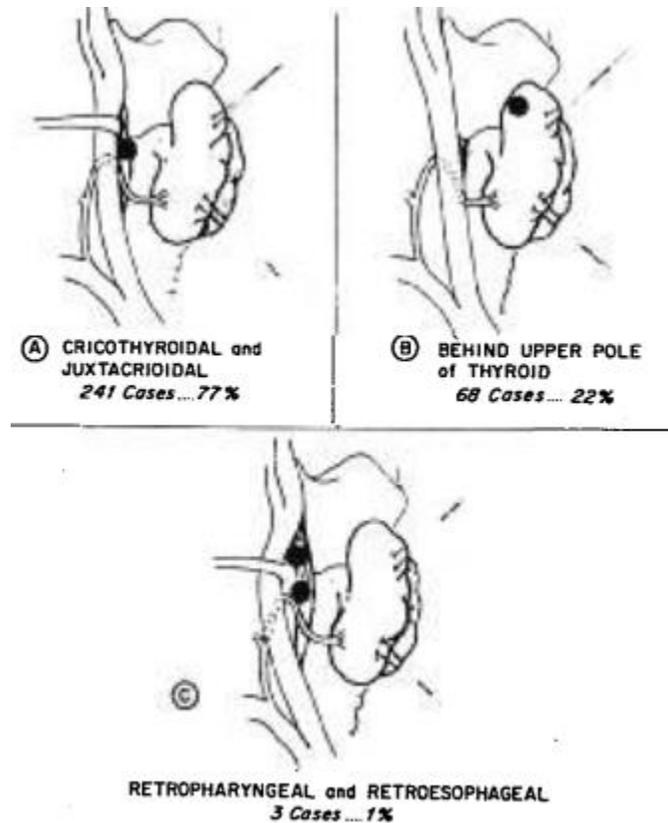


Figura 2. Distribución anatómica de glándulas paratiroides superiores ⁽⁷⁾

Posición de glándulas paratiroides inferiores.

Tienden a tener una distribución más variable que las glándulas superiores. La posición más comúnmente encontrada (42%) fueron encontradas en la superficie anterior o posterolateral del lóbulo inferior de la glándula tiroides. 39% se consideran intratímicas en la lengua del timo. 2% se encontraron dentro del timo en su porción mediastínica hasta 3-4 cm por debajo de la horquilla esternal. 15% se encontraron lateral al lóbulo inferior de la glándula tiroides, 2% se encontraron en posición ectópica (Figura 3) ⁽⁷⁾.

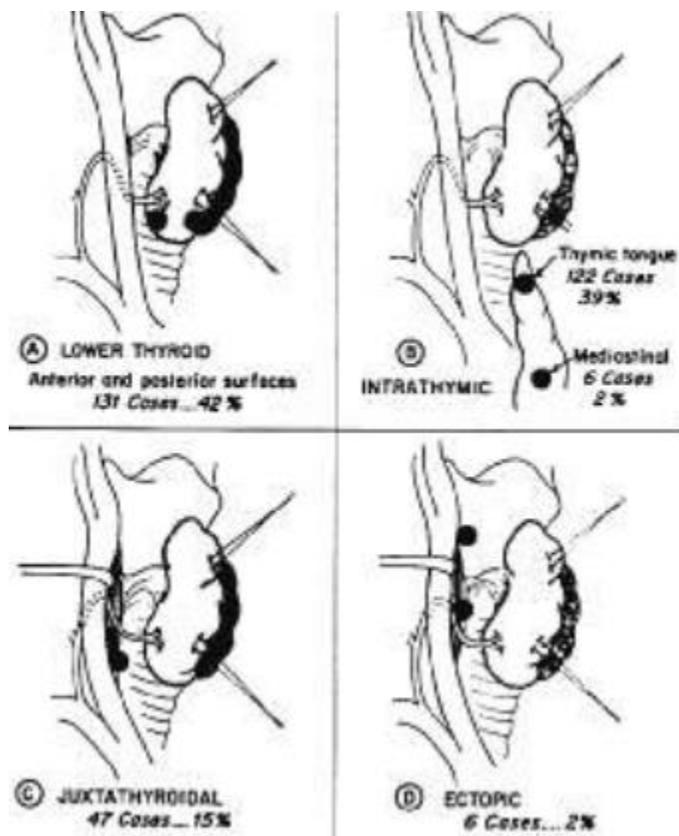


Figura 3. Distribución anatómica de glándulas paratiroides inferiores ⁽⁷⁾

Anatomía vascular.

La irrigación arterial tanto como de las glándulas paratiroides inferiores y superiores deriva de la arteria tiroidea inferior rama del tronco tirocervical. Existen numerosas anastomosis arteriales lo que disminuye el riesgo de comprometer la irrigación de una glándula paratiroides si se realiza ligamiento de arteria tiroidea inferior durante una tiroidectomía ⁽⁷⁾.

5. Histología de glándula paratiroides:

Las glándulas paratiroides están compuestas por 3 tipos de células; las células principales, las oxifílicas y adipocitos (Figura 4). Las células principales se

caracterizan por tener en su interior gránulos de hormona paratiroidea y las células oxifílicas se caracterizan por la presencia de abundantes mitocondrias ⁽⁶⁾.

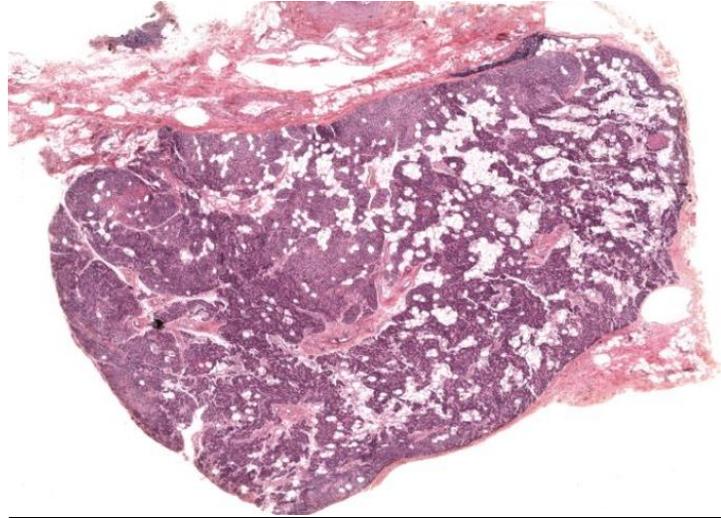


Figura 4. Vista microscópica de glándula paratiroides ⁽⁶⁾

6. Fisiología de la hormona paratiroidea:

Es una hormona peptídica compuesta por 84 aminoácidos. Es la principal hormona reguladora del calcio extracelular, es secretada por las células principales de la glándula paratiroides. Su secreción es controlada por la unión del calcio extracelular a los receptores sensibles al calcio (CaSR) en la membrana de las células de la glándula paratiroides. La disminución de la concentración de calcio extracelular aumenta la secreción de PTH mientras que el aumento en la concentración de calcio extracelular reduce la secreción de PTH. La disminución del calcio extracelular reduce la unión al CaSR lo cual estimula la secreción de PTH ⁽⁸⁾.

Se encarga de aumentar el calcio sérico y disminuir los niveles séricos de fosfato utilizando al monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) como mensajero para llevar a cabo sus acciones sobre los tejidos diana. Aumenta la reabsorción ósea que lleva calcio ionizado y fosfato mineral al espacio extracelular. Inhibe la reabsorción renal

de fosfato en el túbulo proximal y por lo tanto aumenta la excreción de fosfato (fosfato reabsorbido por el hueso se excreta en la orina y permite que aumente el calcio extracelular). La hormona paratiroidea aumenta la reabsorción renal de calcio en el túbulo distal, lo que también ayuda a aumentar los niveles séricos de calcio. Además, aumenta la absorción intestinal de calcio de manera indirecta al estimular la producción de 1,25 dihidroxicolecalciferol en el riñón ⁽⁸⁾.

7. Patogénesis del hiperparatiroidismo secundario.

La propuesta clásica de la patogénesis fue propuesta por Bricker dice que la hipersecreción de hormona paratiroidea es desencadenada por insuficiencia renal crónica lo que conduce a una respuesta fisiológica para tratar de corregir los desórdenes en los niveles séricos de calcio (Ca), fósforo (P) y vitamina D ⁽⁸⁾.

En pacientes con insuficiencia renal crónica que se encuentran en tratamiento sustitutivo se produce una falla de la función de la hormona paratiroidea para lograr el control de la regulación del Ca, P, vitamina D lo que produce una proliferación de las células de la glándula paratiroidea y aumento en la secreción de hormona paratiroidea ⁽⁸⁾.

Factores que intervienen en la patogénesis del hiperparatiroidismo secundario:

- Oxidación de hormona paratiroidea -Calcio extracelular y receptor sensible al calcio (CaSR) - Calcitriol y receptor de vitamina D -Fósforo -Factor de crecimiento fibroblástico 23

Oxidación de hormona paratiroidea: Los residuos de metionina (Met) en posición 8 y 18 se oxidan en condiciones de estrés oxidativo. El primer paso en la oxidación es reversible pero el segundo paso es irreversible. Met-8 y Met-18 pueden interactuar con los receptores de PTH. Logrando que la interacción de la PTH con estos receptores cambie, logrando que la función biológica de la PTH sea inhibida. El estrés oxidativo se exagera en paralelo con la progresión de la enfermedad renal crónica lo que ocasiona que más proteínas se oxiden (incluyendo la PTH). Se calcula que alrededor del 70-90% de la PTH está oxidada en pacientes con enfermedad renal crónica y esta variante oxidada de PTH no puede interactuar con el receptor de PTH resultando en una pérdida fisiológica de su función ⁽⁸⁾.

Calcio extracelular y receptor sensible al calcio: La concentración extracelular de calcio es el principal factor regulador de la secreción de hormona paratiroidea. El calcio extracelular inhibe la secreción de hormona paratiroidea hasta en un 50%, en este efecto está estrechamente ligado el CaSR un sensor de los niveles extracelulares de calcio ⁽⁸⁾.

En pacientes con hiperparatiroidismo secundario hay reducción en la expresión de los CaSR. Además la capacidad de secreción de PTH y la proliferación de las células de las glándulas paratiroides se ve aumentada. Lo que produce a su vez aún más células con defectos en el CaSR lo que promueve la progresión del hiperparatiroidismo secundario. A su vez hay factores que promueven la expresión del CaSR como lo es el calcitriol que se encarga de su regulación a nivel del proceso

de transcripción. También se ve regulada su expresión por el fósforo obtenido por la dieta, porque la expresión del CaSR disminuye con la progresión del hiperparatiroidismo secundario que puede acelerarse con una dieta rica en fosfato (8).

Calcitriol y receptor de vitamina D.

La hipovitaminosis D debido a la insuficiencia renal crónica promueve el hiperparatiroidismo secundario a través de múltiples mecanismos. La reducción del calcitriol resulta en una inhibición del sistema inhibitorio del gen de la PTH (8).

Similar a lo que ocurre con el CaSR el receptor de vitamina D está disminuido en las glándulas paratiroides de pacientes con hiperparatiroidismo secundario, así como también la capacidad de unión de calcitriol a este receptor se altera en la hiperuricemia. Esto puede inhibir de manera directa el mecanismo acción del calcitriol para suprimir la PTH. En pacientes sanos se ha demostrado que el calcitriol inhibe indirectamente la secreción de PTH al incrementar la expresión de los CaSR. Como también se ha demostrado que el calcitriol puede reducir la proliferación de células paratiroides a través de la supresión del factor de transcripción c-myc (21), supresión del factor α de crecimiento (TGF- α) e inducción de p21 que actúa como un inhibidor del ciclo celular. Así también en el hiperparatiroidismo secundario hay un descenso en la expresión del receptor de vitamina D. Conforme progresa el hiperparatiroidismo secundario de una hiperplasia difusa a una nodular se desarrolla un mecanismo de retroalimentación negativa lo que disminuye aún más el receptor de vitamina D (8).

Fósforo

El fósforo inorgánico contribuye a la producción y secreción de PTH de forma directa sobre las glándulas paratiroides. La concentración sérica de fósforo afecta la síntesis y secreción de PTH, también tiene efecto sobre la proliferación de células paratiroides, la activación de la vitamina D y la formación del FGF 23. Hay datos en modelos animales de que el CaSR además de ser sensible a los niveles de calcio sérico también lo es en una menor medida a los niveles de fósforo sérico. En los pacientes con enfermedad renal crónica, se incrementa el fósforo sérico debido a una disminución de la secreción de fósforo por los túbulos renales aumentando el riesgo de desarrollar hiperparatiroidismo secundario. ⁽⁹⁾

Factor de crecimiento fibroblástico 23

La expresión de FGF 23 en los osteocitos está regulado por la PTH y la 1,25(OH)₂D. Se cree que la transcripción de FGF 23 desencadena un bucle óseo-paratídeo. FGF 23 con ayuda de un correceptor induce la fosfaturia a través de la supresión del cotransportador sodio potasio. En los pacientes con enfermedad renal crónica se elevan los niveles de FGF 23 por la disminución de su aclaramiento renal, lo que lleva a retención de fosfato. ⁽⁹⁾

8. Presentación clínica.

La clínica del hiperparatiroidismo secundario es asintomática en sus inicios. Durante su evolución pueden aparecer síntomas esqueléticos, como dolores óseos, deformaciones óseas, fracturas y, en caso de IRC, se pueden presentar síntomas extra esqueléticos, como calcificaciones ectópicas, miopatía proximal y prurito. Pocos pacientes presentarán síntomas antes del inicio de la terapia de reemplazo renal, por lo cual es muy importante un control temprano para evitar las formas graves. Los síntomas extra esqueléticos más importantes son los depósitos extraóseos de cristales de hidroxapatita en las partes blandas y de diversos órganos y de estructuras vasculares, que generan una osificación vascular en pequeños vasos. El hiperparatiroidismo secundario es un factor de riesgo para la calcifilaxis, un trastorno infrecuente, que se presenta con isquemia y necrosis, y se caracteriza histológicamente por calcificación de las arteriolas de la dermis y tejido adiposo subcutáneo. En algunos pacientes, las calcificaciones vasculares afectan a las extremidades, y se puede producir necrosis cutánea progresiva que involucra los glúteos y los miembros inferiores, y gangrena. La calcificación de las arterias coronarias puede dar lugar a isquemia cardíaca, principal causa de mortalidad en el paciente con ERC. La calcificación arterial es un fuerte predictor de mortalidad general y mortalidad cardiovascular en pacientes con ERC. El prurito urémico suele presentarse en etapas avanzadas de la ERC y asociarse a síndrome de ojo rojo por depósito de Ca en la conjuntiva, así como a calcificación cutánea y pseudogota ⁽¹⁰⁾.

9. Diagnóstico:

El incremento de la concentración de PTH en la ERC en general se observa cuando el FG es inferior a 60 mL/min/1,73 m², y la hiperfosforemia cuando el FG cae por debajo de 30 mL/min/1,73 m². Los niveles de PTH en la ERC se consideran un buen

marcador de la enfermedad ósea subyacente. Niveles de PTH elevados más de 5 veces su valor máximo de normalidad son indicativos de enfermedad ósea de alto remodelado (osteítis fibrosa o mixta), y niveles de PTH normales o levemente aumentados están asociados a bajo remodelado óseo (enfermedad ósea adinámica u osteomalacia) ⁽¹⁰⁾.

10. Tratamiento medico:

El tratamiento médico para el hiperparatiroidismo comenzó aproximadamente en el año de 1980 con el descubrimiento del calcitriol. Sin embargo, debido a que la administración de este tratamiento se ve limitado por la hipercalcemia causada por el incremento sérico de calcitriol. al comienzo de 1990 se desarrollaron los primeros activadores selectivos del receptor de vitamina D (VDRAs) para tratar de suprimir lo más posible la acción calcémica del calcitriol, aun con la llegada de este tipo nuevo de medicamentos el hiperparatiroidismo secundario refractario llevó a la necesidad de continuar desarrollando nuevos tipos de tratamientos ⁽⁸⁾.

En el año de 2004 se aprobó el uso de Cinacalcet un agente calcio mimético que suprime la secreción de PTH ejercicio acción directa en el CaSr. Posteriormente en 2017 se aprobó el uso de etelcalcetide y en 2018 de evocalcet ambos calcimiméticos ⁽⁸⁾.

El tratamiento médico actual del hiperparatiroidismo secundario se basa en el uso de captadores de fosfato, activadores selectivos del receptor de vitamina D y calcio miméticos ⁽⁸⁾.

Captadores de fósforo.

Los captadores de fosforo se clasifican en quelantes con calcio y quelantes sin calcio. Ambos tienen efectos similares sobre el control del fosfato sérico y las concentraciones de PTH asociada a hiperparatiroidismo secundario por enfermedad renal crónica. Entre los quelantes con calcio se incluyen el carbonato y el acetato de calcio y los quelantes sin calcio incluyen al hidrocloreuro o carbonato de sevelamero y lantano. El principal efecto adverso de los quelantes con calcio es la hipercalcemia. Sevelamero se utiliza para tratar la hiperfosfatemia, reduce la mortalidad más que los quelantes con calcio. El lantano previene la absorción intestinal de fosfato, pero se han reportado casos de obstrucción y perforación intestinal. ⁽⁹⁾.

Activadores del receptor de vitamina D.

El calcitriol es un activador del receptor de Vitamina D que se ha utilizado para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario ayudando a controlar la hiperfosfatemia en los pacientes con enfermedad renal crónica. Previene la osteítis fibrosa en los pacientes que se encuentran en hemodiálisis. ⁽⁹⁾

El calcitriol es el agente que habitualmente se utiliza para regular los niveles séricos de PTH en paciente con hiperparatiroidismo secundario. La posibilidad de hiperfosfatemia e hipercalcemia aumenta con dosis altas de calcitriol lo que a su vez aumenta el riesgo de mortalidad. ⁽⁹⁾

Calciomiméticos.

Cinacalcet disminuye el calcio sérico y la PTH en paciente con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica. Es un agente calcio mimético, se une a un receptor de proteína G que activa el receptor sensible a calcio. El uso en largos periodos de Cinacalcet reduce el riesgo debido a complicaciones cardiovasculares, reduce el riesgo de fracturas. ⁽⁹⁾

Etelcalcetida es otro medicamento calcio mimético que reduce los niveles de PTH en pacientes con hemodiálisis de una manera más efectiva que el cinacalcet, además de contar menores efectos adversos. ⁽¹⁰⁾

11. Tratamiento quirúrgico

Se requiere la realización de paratiroidectomía se requiere en 15% de los pacientes después de 10 años en hemodiálisis y en 38% los pacientes después de 20 años en hemodiálisis ⁽¹⁾.

Se indica realización de paratiroidectomía cuando el hiperparatiroidismo secundario es refractario a tratamiento médico. Aunque típicamente es asintomática, el hiperparatiroidismo secundario severo se manifiesta con dolor óseo y articular así como prurito refractario a tratamiento lo que lleva a una disminución importante en la calidad de vida de los pacientes. Otras complicaciones asociadas al hiperparatiroidismo secundario incluyen la hipercalcemia, hiperfosfatemia, anemia refractaria de eritropoyetina e incremento en la mortalidad⁽¹⁾.

La persistencia de niveles elevados de hormona paratiroidea >800 pg/ml que no responden a tratamiento farmacológico⁽¹⁾.

Por lo general glándulas >500 mm³ o glándulas >1 cm de diámetro sugieren transformación a hiperplasia nodular que se asocia a tratamiento refractario médico. Hay autores que recomiendan la realización de paratiroidectomía en pacientes con IRC en hemodiálisis cuando los niveles de PTH están entre los 600-800 pg/ml si hay hipercalcemia o hiperfosfatemia persistente (Ca>10.2 y F >5.5) ⁽¹⁾.

Paratiroidectomía subtotal vs total

Cuando se realiza un paratiroidectomía total se debe realizar un trasplante de fragmento de tejido paratiroideo que se coloca generalmente en el músculo esternocleidomastoideo, en la musculatura del antebrazo o en el tejido subcutáneo abdominal. En la paratiroidectomía subtotal se preserva un remanente glandular con su riego sanguíneo original lo que disminuye el riesgo de hipocalcemia postquirúrgica ⁽¹⁾.

Se prefiere la realización de paratiroidectomía total con autotrasplante en pacientes con historial de múltiples cirugías cervicales, lesión al nervio laríngeo recurrente conocida, presencia de comorbilidades médicas significativas o pacientes con historias de intolerancia a la anestesia general ⁽¹⁾.

PROCEDIMIENTO QUIRURGICO:

Es necesario para la realización de este tipo de abordajes es necesario contar con equipo de patología que puede confirmar al cirujano la confirmación de tejido paratiroideo en las piezas resecaadas. Además sobre todo en caso de paciente con cirugías cervicales previas la monitorización intraoperatoria del nervio laríngeo recurrente puede disminuir lesiones al mismo. ⁽¹²⁾

A continuación, se describe la técnica quirúrgica para la realización de una paratiroidectomía subtotal.

Anestesia.

Se prefiere la realización del procedimiento bajo anestesia general, aunque hay estudios donde se ha realizado con bloqueo cervical y anestesia local. Sin embargo, la mayoría de los cirujanos prefieren el uso de anestesia general por la probabilidad de llegar a requerir una disección de cuello más amplia o la realización de esternotomía. ⁽¹²⁾

Posición.

Se coloca al paciente en la mesa de operación en decúbito supino, con la ayuda de una almohadilla o Rossier para ayudar a mantener el cuello en hiperextensión y así tener una mejor exposición. Ambos brazos del paciente deben ir sujetos a los lados.

⁽¹²⁾

Técnica quirúrgica

1. Se realiza una incisión transversa en collar por lo general se realiza un dedo por arriba del extremo esternal de la clavícula, se prefiere la realización sobre algún pliegue cutáneo del cuello. Se continua la disección a través del tejido subcutáneo y el platisma.

2. La disección se continua en plano subplatismal, se realizan los colgajos subplatismales el superior se realiza hasta la escotadura superior del cartílago tiroides y el colgajo inferior se realiza hasta la escotadura esternal. Se pueden utilizar separadores automáticos para retraer los colgajos de piel.
3. Se disecciona la fascia cervical profunda a través de una incisión en la línea media de los músculos cinta del cuello. Se continua con una incisión vertical entre los músculos esternohioides y esternotiroideo desde la escotadura esternal hasta la escotadura tiroidea
4. Se procede a elevar los músculos pretiroideos y se procede a continuar disección en un plano entre la glándula tiroides y los músculos pretiroideos. Se realiza una disección hacia el borde lateral de la glándula tiroides para así poder movilizar la superficie lateral de la tiroides y exponer el espacio paratraqueal entre la tráquea y la vaina carotidea.
5. Se retrae el lóbulo tiroideo hacia anteromedial, en este momento por lo general es posible identificar el nervio laríngeo recurrente y las glándulas paratiroides en el lóbulo superior e inferior de la glándula tiroides. Se realiza una exploración similar del lado contralateral. Si se decide realizar este es el momento para tomar una muestra de hormona paratiroidea basal.
6. En la cirugía de hiperparatiroidismo primario el adenoma solitario aparecerá como la única glándula con aumento de volumen y con cambio de coloración, en este caso se realizaría la disección de esta glándula con cuidado de no lesionar el nervio laríngeo recurrente. En el caso de hiperparatiroidismo secundario o terciario como se mencionó antes se debe evaluar si se optara

por la realización de una paratiroidectomía subtotal vs una paratiroidectomía total. En el primer caso se decide el retiro de las 3 glándulas paratiroides que presenten más cambios morfológicos (coloración y tamaño). ⁽¹²⁾

7. Si se decidió la realización de la paratiroidectomía total se debe colocar un reimplante de tejido paratiroideo por lo general se utiliza uno de los músculos esternocleidomastoideos o más comúnmente se realiza el implante en el antebrazo, el reimplante debe ir marcado con una sutura no absorbible o un hemoclip para facilitar su localización en caso de hiperparatiroidismo secundario persistente. ⁽¹³⁾
8. El tejido resecado se debe enviar al servicio de patología para confirmar la presencia de tejido paratiroideo. Es en este momento que se debe realizar la toma de hormona paratiroidea, la remoción del tejido paratiroideo hiperactivo se demuestra con una disminución de mínimo el 50% del valor de la hormona paratiroidea. En caso contrario se debe continuar con la exploración quirúrgica en busca de tejido paratiroideo residual.
9. Para el cierre de la herida se debe aproximar los músculos pretiroideos con sutura absorbible, así mismo se cierra el musculo platisma con sutura absorbible y se cierra piel de forma subdérmica con sutura absorbible ⁽¹²⁾

Decisiones durante la cirugía.

1. Es importante movilizar por completo la tiroides para buscar una glándula paratiroides ectópica. Si no se encuentra una de las glándulas paratiroides superiores se debe explorar el surco traqueoesofágico, el espacio retrofaríngeo y superior al cartílago tiroides. La búsqueda de una glándula paratiroides inferior conlleva una búsqueda en el polo inferior de la glándula

tiroides y en el tejido blando que lo rodea, si no se encuentra la glándula la realización de una esternotomía y exploración del aérea mediastinal superior está indicado. ⁽¹⁴⁾

2. Para pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 con hiperparatiroidismo primario asociado, el procedimiento quirúrgico inicial incluye la resección de 3 y ½ glándulas hiperplásicas y en algunos casos se debe considerar una timectomía cervical concomitante. Los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 con hiperparatiroidismo primario presentan una hiperplasia heterogénea y se prefiere la exploración cervical para realizar identificación de las 4 glándulas paratiroides pero en este caso solo la glándula aumentada de tamaño es resecada. Si recurre el hiperparatiroidismo en estos pacientes está indicado la realización de paratiroidectomía total con autotransplante en el antebrazo. ⁽¹⁵⁾
3. En caso de encontrarse con la posibilidad de un carcinoma paratiroideo se recomienda la resección en bloque de la lesión junto al tejido blando adyacente que se encuentre invadido por el mismo. La resección quirúrgica completa se debe confirmar mediante microscopia con la confirmación de márgenes negativos. ⁽¹⁶⁾

Complicaciones.

- Sangrado postoperatorio y hematoma.

El hematoma cervical postoperatoria que llega a representar un riesgo para la vida es raro, tiene una incidencia del 0.6%. El hematoma comprime la tráquea lo que causa congestión venosa de la vía aérea y subsecuente compromiso de la misma.

En caso de presentarse se debe realizar reapertura inmediata de la herida quirúrgica y drenaje del hematoma, se debe asegurar la vía aérea mediante intubación orotraqueal y en caso de no ser posible mediante una cricotiroidotomía de urgencia.

(15)

- Lesión del nervio laríngeo recurrente.

La lesión al nervio laríngeo recurrente es una de las complicaciones mas graves de la cirugía de glándulas paratiroides. La lesión de este nervio puede llevar a paresia o parálisis de la cuerda vocal. Esto se manifestará con disfonía y microaspiraciones (parálisis unilateral) o con estridor y oclusión de la vía aérea (parálisis bilateral). Es necesario si la lesión es bilateral asegurar la vía aérea con una traqueostomía. La mayoría de los pacientes solo presentara paresia de la cuerda vocal estos tienen buen pronóstico, la mayoría recuperando su función normal 6 meses posteriores al procedimiento quirúrgico. (16)

Identificar el nervio laríngeo recurrente durante la disección tiroidea es el estándar de oro para evitar lesiones al nervio laríngeo recurrente. (17)

La monitorización intraoperatoria del nervio laríngeo recurrente durante la paratiroidectomía es una herramienta que sirve solo como complemento para disminuir el riesgo de lesión al nervio. (18)

En caso de advertir la sección completa del nervio durante una paratiroidectomía se recomienda realizar una reinervación. (14)

- Hipoparatiroidismo e hipocalcemia

Los síntomas de hipocalcemia incluyen parestesias peri orales, en extremidades, signo de Chvostek y signo de Trousseau positivos. Los

síntomas severos incluyen tetania, arritmias cardíacas y convulsiones. La mayoría de las hipocalcémias son transitorias y la permanente se presenta en 0.5 a 3.8% de los casos. ⁽¹⁹⁾

La hipocalcemia postquirúrgica puede deberse a síndrome de hueso hambriento, esto se debe a que por la remoción de las glándulas paratiroides en el procedimiento quirúrgico cesa el estímulo de reabsorción de calcio en el hueso y comienza un proceso de remineralización lo que capta el calcio disponible provocando la hipocalcemia. ⁽²⁰⁾

Los pacientes que cursen con hipoparatiroidismo deben ser tratados con calcio y si es necesario con suplementos de calcitriol. Los pacientes que presenten hipoparatiroidismo prolongado son candidatos de la terapia con hormona paratiroidea recombinante. ⁽¹⁴⁾

- Hiperparatiroidismo secundario persistente.

Se define como hiperparatiroidismo a la imposibilidad de llegar a la normocalcemia 6 meses posterior a la paratiroidectomía. Y se considera hiperparatiroidismo recurrente a la recurrencia de hipercalcemia después de un intervalo de 6 meses con normocalcemia ⁽¹³⁾. Se presenta en 2-5% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario esporádico. ⁽²¹⁾ La causa más común de hiperparatiroidismo persistente incluye una hiperplasia de las 4 glándulas no reconocida, la localización ectópica de una glándula paratiroides y cirugía efectuada por un cirujano con poca experiencia en cirugías de glándula paratiroides ⁽²²⁾. Un nivel final intraoperatorio de hormona paratiroidea mayor a >40 pg/ml se ha asociado con un riesgo aumentado de persistencia o recurrencia de la enfermedad.

Resultados posteriores al procedimiento.

Después de la realización de una paratiroidectomía exitosa se logran disminuir los niveles de PTH lo que aminora en gran medida los síntomas del hiperparatiroidismo: mejoran los niveles de calcio y fósforo, se disminuye el riesgo de fracturas, se incrementa la densidad mineral ósea y los pacientes reportan una mejora significativa en su calidad de vida. También se ha asociado la paratiroidectomía con un aumento de la supervivencia a largo plazo ⁽¹⁾.

Por lo general los síntomas como el prurito, la debilidad y el dolor tienden a no mejorar a la realización de paratiroidectomía ya que estos suelen estar presentes en pacientes con IRC que requieren diálisis independientemente de los niveles de PTH ⁽¹⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a la alta incidencia de la enfermedad renal crónica (ERC) en la población mexicana, la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario causado por ERC sigue en aumento.

El hiperparatiroidismo secundario es una entidad que disminuye en gran medida la calidad de vida de los pacientes con ERC, a la vez aumentando el índice de mortalidad.

Se han realizado algunos estudios para determinar la relación entre los niveles séricos de hormona paratiroidea (PTH) y el tamaño de la glándula paratiroides en

paciente con hiperparatiroidismo primario, sin embargo, poco se ha descrito en la literatura en relación a los niveles de PTH y el tamaño de las glándulas paratiroides de pacientes con hiperparatiroidismo secundario con ERC.

JUSTIFICACIÓN

El HPTS puede presentarse como una hiperplasia difusa o hiperplasia nodular de las glándulas paratiroides. La mayoría de los casos de hiperparatiroidismo secundario se presentan con un espectro amplio clínico y bioquímico, por este motivo se plantea la importancia de conocer que factores bioquímicos se correlacionan con el tamaño de las glándulas paratiroides de estos pacientes. Del universo de pacientes con enfermedad renal crónica gran parte de este terminará desarrollando en algún punto hiperparatiroidismo secundario. El tratamiento definitivo del hiperparatiroidismo es quirúrgico, sin embargo, lograr con éxito la localización de todas las glándulas paratiroides se puede convertir en un reto para el cirujano por la alta variabilidad en la localización de las glándulas paratiroides y la posibilidad de estar frente a glándulas paratiroides ectópicas. En nuestro hospital en el servicio de cirugía de cabeza y cuello tenemos una población grande de pacientes con diagnóstico de HPTS lo que nos puede ayudar a describir características clínicas y bioquímicas de esta enfermedad en un amplio rango de población y así contribuir al entendimiento de esta patología.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe alguna correlación entre los niveles de hormona paratiroidea y el tamaño de las glándulas paratiroides en pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario debido a enfermedad renal crónica?

HIPÓTESIS

Los niveles de hormona paratiroidea tienen una correlación positiva en relación con el tamaño de las glándulas paratiroides de pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario debido a enfermedad renal crónica en hemodiálisis.

HIPÓTESIS NULA

Los niveles de hormona paratiroidea no tienen relación al tamaño de las glándulas paratiroides de pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica en hemodiálisis.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Identificar si existe correlación entre los niveles de hormona paratiroidea y el tamaño de las glándulas paratiroides de pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a paratiroidectomía subtotal.

Objetivos Secundarios:

Describir las características demográficas de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica.

Describir la correlación de los niveles de vitamina D con el tamaño de las glándulas paratiroides de pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a paratiroidectomía subtotal.

Describir la correlación de los niveles de fosfatasa alcalina con el tamaño de las glándulas paratiroides de pacientes con hiperparatiroidismo secundario sometidos a paratiroidectomía subtotal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales: Hojas blancas para recabar datos de expedientes y consentimientos informados, computadora, impresora, programa de investigación (SPSS versión 24). El servicio cuenta con todo el equipo de instrumental y diagnóstico específico para realizar este estudio.

Recursos humanos: Investigador principal residente de tercer año del servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello que revisó y recabó los datos de los expedientes, y asesor clínico y metodológico. En el servicio de cabeza y cuello se realizaron aproximadamente 100 paratiroidectomías subtotales en pacientes con

diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica en el período del 01 de Abril del 2020 al 30 de Enero de 2022.

Recursos financieros: No se requieren recursos financieros para la realización de este proyecto.

Aspectos de bioseguridad: No aplica ya que se trata de recopilación de datos de archivos en formato hoja de cálculo (EXCEL) sin embargo; todos los procedimientos realizados se siguieron de acuerdo la Norma Oficial Mexicana (NOM) para el manejo de desechos biológicos – infecciosos 087. Por otra parte, los expedientes clínicos han sido y serán integrados de acuerdo a la NOM 004.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, longitudinal, analítico, retrospectivo.

Universo de estudio:

Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica, operados de paratiroidectomía subtotal en el Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital de Especialidades del Centro

Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” en el periodo del 01 de Abril del 2020 al 30 de Enero de 2022

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del 01 de Abril del 2020 al 30 de Enero de 2022, con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica sometidos a paratiroidectomía subtotal.

Pacientes que cuenten con resultados de histopatología en expediente clínico.

Pacientes que cuenten con niveles de hormona paratiroidea en expediente clínico o sistema electrónico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Paciente con expediente clínico incompleto

Pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario con cirugías previas.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se trató de una muestra no probabilística, debido a que se requirió evaluar los expedientes de todos los pacientes que contaron con antecedente de paratiroidectomía por hiperparatiroidismo secundario y el reporte de patología de las glándulas paratiroides en el período comprendido del 01 de Abril de 2020 al 31 de Enero de 2022. Dando una población total de 48 pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario sometidos a paratiroidectomía que contaron con expediente clínico completo.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Naturaleza	Indicador
Sexo	Se refiere a si un organismo masculino o femenino	Características fenotípicas, o cotejadas por el registro en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Tiempo de vida en años desde el nacimiento hasta el momento del procedimiento quirúrgico, de acuerdo con el registro en el expediente clínico.	Cuantitativa discreta	Años
Concentración sérica de fosforo sérico	Concentración sérica de fosforo sérico medido en mg/dL	Concentración sérica de fosforo encontrada en muestra sanguínea durante el periodo prequirúrgico.	Cuantitativa continua	Miligramos por decilitro
Concentración sérica de hormona paratiroidea	Concentración sérica de la hormona paratiroidea medida en pg/mL.	Concentración sérica de hormona paratiroidea encontrada en muestra sanguínea durante el periodo prequirúrgico.	Cuantitativa continua	Picogramos por decilitro
Concentración sérica de fosfatasa alcalina	Concentración sérica de la fosfatasa alcalina medida en U/litro	Concentración sérica de fosfatasa alcalina encontrada en muestra sanguínea durante el periodo prequirúrgico.	Cuantitativa Continua	Unidades internacionales por litro

Concentración sérica de Vitamina D	Concentración sérica de la vitamina D medida en ng/mL	Concentración sérica de vitamina encontrada en muestra sanguínea durante el periodo prequirúrgico.	Cuantitativa continua	Nanogramos por mililitro
Tamaño de glándula paratiroidea	Longitud de la glándula paratiroidea en sentido longitudinal y anchura expresado en mm	Dimensión de las glándulas paratiroides de los pacientes sometidos a paratiroidectomía con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario	Cuantitativa continua	Milímetros
Volumen de glándulas paratiroides	Volumen de glándulas paratiroides expresado en mm ²	Masa de las glándulas paratiroides de los paciente sometidos a paratiroidectomía con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario	Cuantitativa	Milímetros cuadrados

CONGRUENCIA:

La metodología de este protocolo nos permitirá establecer de forma confiable los objetivos previamente planteados, en base al diseño propuesto y a la descripción del estudio.

ORIGINALIDAD:

A nivel mundial y en nuestro país la enfermedad renal crónica es una patología de alta prevalencia, siendo el hiperparatiroidismo secundario uno de los principales factores que influyen en la morbilidad de estos paciente, por lo que el objetivo de este protocolo es definir los factores bioquímicos con especial interés en los niveles de hormona paratiroidea sobre el tamaño de las glándulas paratiroides de estos pacientes, aportando conocimientos nuevos a la comunidad médica mundial, con respecto a nuestra población.

TIPO DE INVESTIGACIÓN:

Epidemiología, clínica.

ASPECTOS ÉTICOS

En correspondencia con el artículo 17, inciso 1, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente estudio retrospectivo se considera como una investigación sin riesgo. El desarrollo de todos los procedimientos previos y posteriores a la hospitalización forman parte del tratamiento habitual para pacientes con esta patología y en cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1989; las leyes y reglamentos del Código de la Ley General de Salud de investigación en seres humanos en México, en sus artículos XVI y XVII; los lineamientos internacionales para las buenas prácticas de la investigación clínica y la normatividad vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social. De igual manera se declara que se respetan cabalmente los principios

contenidos en el Código de Núremberg, la enmienda de Tokio, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común).

La revisión de expedientes y recopilación de los datos se realizará una vez que el protocolo sea evaluado y aprobado por el Comité Local de Ética e Investigación investigación de la UMAE Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional siglo XXI conforme a los lineamientos de la Ley General de Salud.

BALANCE O PROPORCIONALIDAD RIESGO / BENEFICIO

El presente protocolo presenta un Beneficio favorable, ya que se puede generar información de aspecto científico que sera valiosa para aquellos médicos de atención secundaria y terciaria que se enfrentan a pacientes con características demográficas y clínicas específicas que permitan conocer más a profundidad la fisiopatología del hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica.

Por otro lado, ampliar el conocimiento sobre la fisiopatología del hiperparatiroidismo secundario puede en un futuro permitir los servicios epidemiológicos y de salud en el país señalar y realizar estrategias de prevención primaria y secundaria en la población vulnerable.

RIESGO DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio retrospectivo, se considera sin riesgo de investigación ya que se considera como un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos donde no se realiza ninguna intervención o modificación

intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de expedientes clínicos, sistemas de reporte de estudios de gabinete y otros, en los que no se identifique al paciente ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Se mantendrá la confidencialidad de la información a través de códigos y números de acuerdo con los lineamientos éticos vigentes para el manejo de datos. Sólo el equipo de investigación que trabaja en este estudio conocerá la información y manifiesta resguardar los datos de forma privada y confidencial. No se proporcionará esta información personal a ninguna institución o persona ajena a la misma. (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud.)

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Al tratarse de un estudio sin riesgo y con base en la NOM-012-SSA3-2012, no se requiere la Carta de Consentimiento informado, la cual se sustituye por la “Excepción a la Carta de Consentimiento Informado” para Protocolos retrospectivos de revisión de expedientes.

POTENCIALES PARTICIPANTES

La selección de potenciales participantes se realizará a partir de aquellos derechohabientes del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, mayores de 18 años de edad que cuenten con el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica, los cuales se buscarán en el sistema de expediente clínico electrónico, expediente físico, así como en censos de pacientes hospitalizados y quirúrgicos del

servicio de cirugía de cabeza y cuello, de donde se llenará la hoja de recolección de datos y se convertirá en una base de datos procesable por software estadístico.

VALOR CIENTÍFICO

Sera un protocolo que proponga una correlación entre que factores bioquímicos se relacionan con el tamaño de glándulas paratiroides de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica.

Presenta un alto valor científico, pues aprovecha la creciente población mexicana con enfermedad renal crónica para así dar un mayor esclarecimiento a una de las complicaciones (el hiperparatiroidismo secundario) que conlleva a esta población a más morbilidad y aumento de la mortalidad. Además, será un estudio poco costoso y que amerita poco tiempo para obtener resultados moderadamente confiables.

VALOR SOCIAL

Se obtendrá para los pacientes un beneficio no personal colectivo, ya que la generación de información que ayudará a identificar los factores bioquímicos que más se asocian al incremento de tamaño y volumen del tejido paratiroideo en nuestra población, ya que en nuestro país no se cuentan con estudios similares y la literatura a nivel internacional es escasa.

RESULTADOS

Se incluyó un total de 48 pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica, quienes fueron operados de

paratiroidectomía total con reimplante de glándula paratiroides o paratiroidectomía subtotal, la mayoría correspondieron al género masculino con un total de 25 pacientes (52%), con una media de edad de 37 (+/-11.1) años. Se midió el tamaño de todas las glándulas paratiroides resecadas, además se calculó el volumen de las mismas y el volumen total del tejido paratiroideo (suma de los volúmenes de las cuatro glándulas paratiroides) de cada paciente, siendo de 6.36 cm³ (4.4-9.2cm³)

Gráfico 1

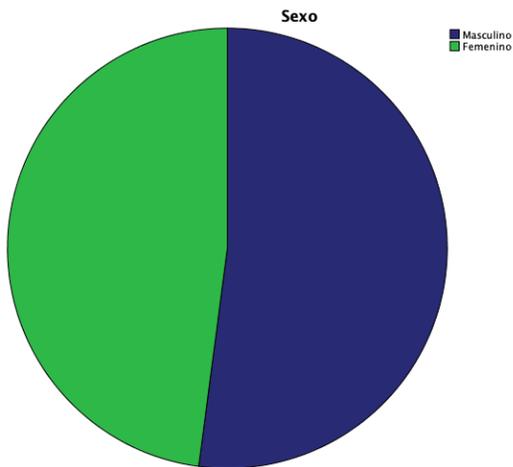


Gráfico 1 Distribución del sexo en los pacientes con hiperparatiroidismo secundario

Del total de pacientes la concentración media de hormona paratiroidea fue de 1180.5 pg/dl. La mediana del nivel de vitamina D fue de 1180.5 ng/ml (RIQ 457.2-1390.7). La mediana de los niveles de fosfatasa alcalina fue de 900.5 U/l (RIQ 457.2-1390.7 U/l). La media de la concentración sérica de calcio fue de 9.4 mg/dL (+/- 1.4mg/dL). La mediana de los niveles de fosforo sérico fue de 4.7 mg/dl (RIQ 3.2-6.1). La mediana del volumen total de tejido paratiroideo fue de 6.36 cm³ (RIQ 4.4-9.2).

Tabla 1 Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario.

Variable	n= 48 (100%)
Edad años (media, DE)	37.3 (+/-11.1)
Sexo, masculino n (%)	25 (32.9)
Nivel de paratohormona, pg/dL (media, DE)	1180.5 (992.2-1889.2)
Nivel de vitamina D (mediana,RIQ)	24.65 (14-33.8)
Nivel de fosfatasa alcalina (mediana,RIQ)	900.5 (457.2-1390.7)
Nivel de calcio sérico, mg/dL (media/DE)	9.4 (+/-1.4)
Nivel de fósforo sérico, mg/dL (mediana,RIQ)	4.7 (3.2-6.1)
Volumen total de glándulas paratiroides, cm3 (mediana,RIQ)	6.36 (4.4-9.2)
Volumen de glándula paratiroides superior derecha, cm3 (mediana,RIQ)	1.2 (0.4-2)
Volumen de glándula paratiroides superior izquierda, cm3 (mediana,RIQ)	1.1 (0.4-2.1)
Volumen de glándula paratiroides inferior derecha, cm3 (mediana,RIQ)	1.58 (0.8-2.5)
Volumen de glándula paratiroides inferior izquierda, cm3 (mediana,RIQ)	1.4 (0.7-2.6)

Gráfico 2. Niveles de hormona paratiroidea y desviación estándar.

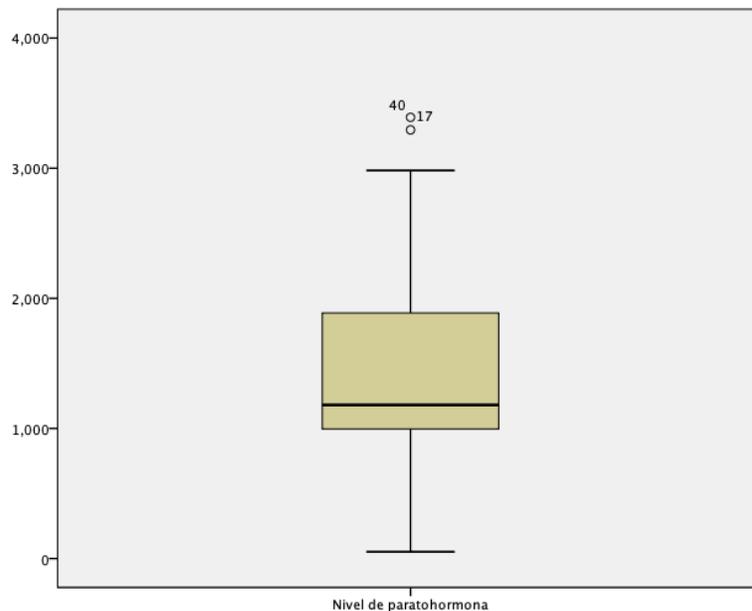


Gráfico 3. Niveles de fosfatasa alcalina y desviación estándar.

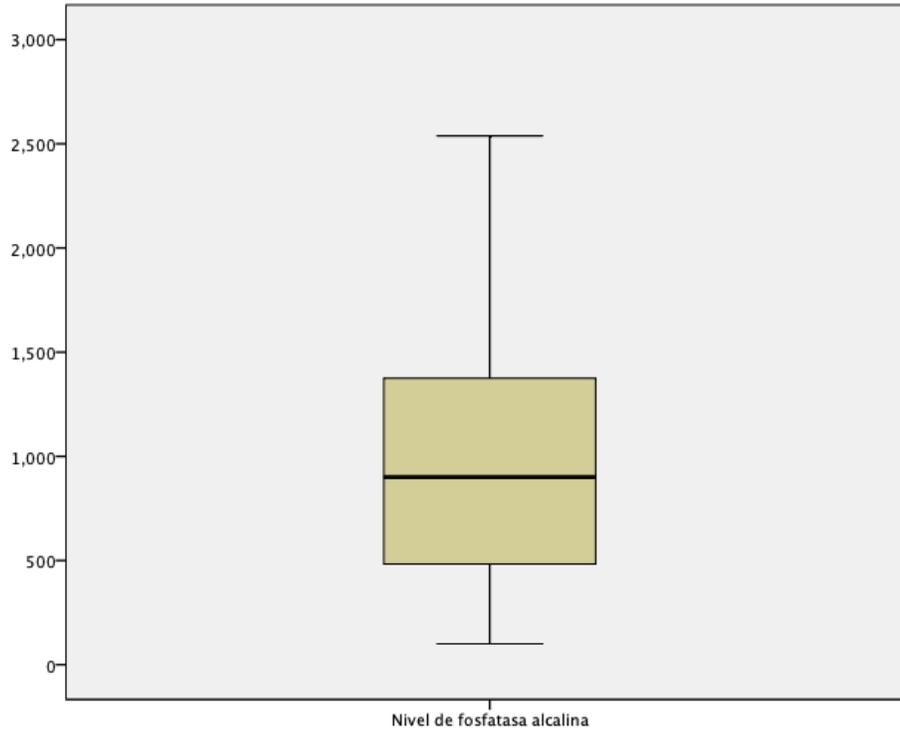


Tabla 2 Tabla de correlación entre los valores bioquímicos (niveles de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y paratohormona) y el volumen total de las glándulas paratiroides.

Variables	Volumen total de glándulas paratiroides		
	Coefficiente significancia	R2	P
Nivel de paratohormona	0.23	0.05	0.1*
Nivel de fosfatasa alcalina	0.02	0.0004	0.8*
Nivel de calcio sérico	0.08	0.006	0.5**
Nivel de fósforo sérico	0.19	0.03	0.1**
Nivel de vitamina D	0.24	0.05	0.1

*correlación de Spearman

**Correlación de Pearson

Se identificaron como correlaciones directas aquellas en las que el coeficiente de correlación de Pearson (r de Pearson) era positivo y correlaciones inversas cuando el r de Pearson era negativo.

Se consideró que la correlación era significativa cuando el nivel de significación era menor de 0,05. En caso de variables con distribución no normal se utilizó la prueba no paramétrica de correlación de Spearman, tomando como datos de correlación y significación los mismos criterios que en el estudio mediante el r de Pearson.

Al realizar el análisis de correlación entre los niveles séricos de paratohormona y el volumen total de las glándulas paratiroides tuvo correlación positiva débil de 0.05 con valor de p 0.1. Gráfico 4

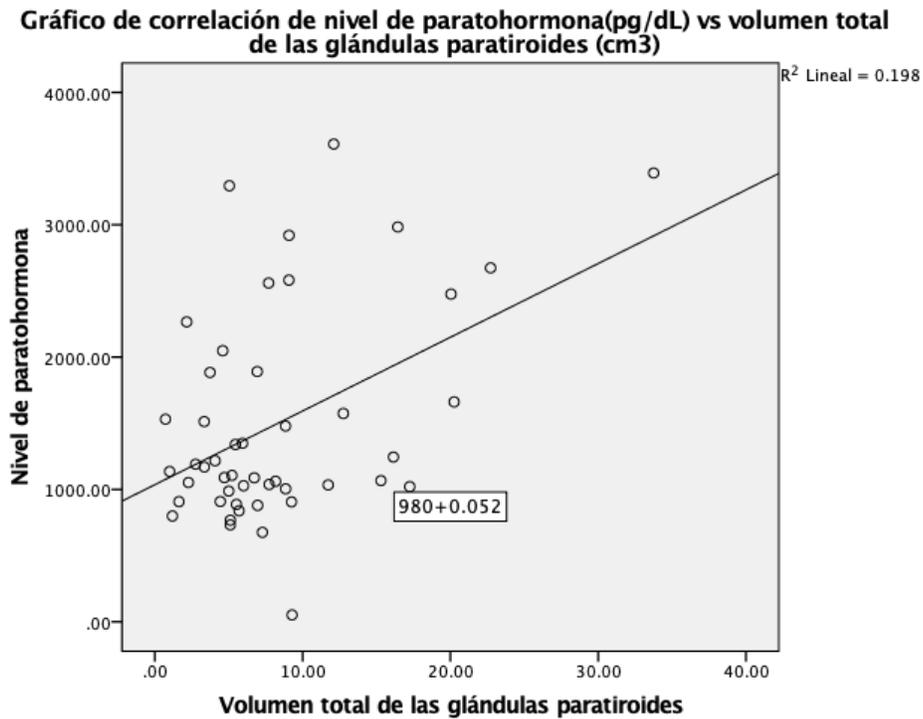
La correlación entre el nivel de fosfatasa alcalina y volumen total de las glándulas paratiroides tuvo correlación de 0.004 con una p 0.8.

La correlación de Pearson entre el nivel de calcio sérico y el volumen total de las glándulas paratiroides tuvo correlación de 0.006 con una p 0.5

La correlación de Spearman entre el nivel de fósforo sérico y el volumen total de las glándulas paratiroides tuvo correlación de 0.03 con una p 0.1

La correlación de Spearman entre el nivel de vitamina D y el volumen total de las glándulas paratiroides tuvo correlación de 0.05 con una p 0.1 Tabla 3.

Gráfico 4.



DISCUSIÓN

La relación entre el tamaño de las glándulas paratiroides en pacientes enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo secundario ha sido poco estudiada motivo por el cual analizamos biomarcadores bioquímicos tradicionales y su relación con el volumen total de las glándulas paratiroides

Para responder al primer objetivo: Relación entre el tamaño de las glándulas paratiroides y los niveles séricos de hormona paratiroidea.

El tamaño de los estudios similares es variable incluyendo en el menor de las series el estudio realizado por Cheah *et al* con 3 pacientes, el estudio de Stawicki *et al* con 140 pacientes, en el estudio de Filser *et al* contó con una población de 156 paciente, en el estudio de Ramas *et al* contó con una población de 79 pacientes y el estudio

de Li Fang *et al* contó 223 pacientes. Nuestro estudio conto con una población de 48 pacientes. (23,24,25,26,27)

La edad media del estudio realizado por Cheah *et al* fue de 43.3 años, en el estudio de Stawicki *et al* fue de 59.4 años, en el estudio realizado por Filser *et al* fue de 59 años, la edad media en el estudio realizado por Ramas *et al* fue de 51.3 años y en el estudio realizado por Li Fang *et al* fue de 47.6 años, en nuestro estudio fue de 37 años. Esta diferencia en la edad con el estudio de Li Fang que incluyo exclusivamente pacientes con hiperparatiroidismo secundario podría explicarse por la mayor prevalencia de enfermedad renal crónica en la población mexicana en comparación con el hiperparatiroidismo primario y carcinoma paratiroideo. (23,24,25,26,27)

En el estudio realizado por Cheah *et al* el nivel medio de paratohormona fue de 167.66 pg/dL, en el estudio de Stawicki *et al* el nivel medio de paratohormona fue de 147 pg/dL, en el estudio de Filser *et al* el nivel medio de paratohormona fue de 183 pg/dL, en el estudio de Ramas *et al* el nivel medio de paratohormona fue de 637 pg/dL y en el estudio de Li Fang *et al* la concentración media fue de 1556 pg/dL. En nuestro estudio el nivel medio fue de paratohormona fue de 1180.5 pg/dL. (23,24,25,26,27)

El nivel medio de fosforo en el estudio de Filser fue de 0.84 mg/dL. En el estudio de Ramas *et al* el nivel medio de fosforo fue de 1.3 mg/dL En el estudio de Li Fang con niveles medios de fosforo sérico de 2.11 mg/dL. En nuestro estudio el nivel medio de fosforo fue de 4.7 mg/dL. (23,24,25,26,27)

El nivel medio de calcio sérico en el estudio realizado por Cheah *et al* 3.75 mmol/L, en el estudio de Stawicki *et al* la concentración media de calcio fue de 11.2 mg/dl, en el estudio de Filser *et al* la concentración media de calcio sérico fue de 2.85 mmol/L, la concentración sérica de calcio media en el estudio de Ramas *et al* fue de 2.56 mmol/L, en el estudio de Li Fang *et al* la concentración media 2.51 mmol/L, en nuestro estudio la concentración media de calcio fue de 9.4 mg/dl. ^(23,24,25,26,27)

El volumen de las glándulas paratiroides en el estudio realizado por Cheah *et al* fue de 2.9 cm³ en promedio. En el estudio de Stawicki *et al* el volumen promedio de las glándulas fue de 2.94 ± 4.42 cm³. Filser encontró un volumen promedio de las glándulas de 2.022 ± 3.07 cm³. Li Fang reportó un volumen promedio de las glándulas de 0.48 cm³. En nuestro estudio el volumen total de las glándulas paratiroides fue de 6.36 (4.4-9.2) cm³. ^(23,24,25,26,27)

En el estudio realizado por Cheah *et al* todos los pacientes presentaron niveles elevados de paratohormona (de 4 a 43 veces más altos que los niveles de referencia). Se encontró una correlación entre el tamaño de las glándulas paratiroides resecadas y los valores preoperatorios de paratohormona. El diámetro de las lesiones determinado por el análisis histopatológico no demostró una correlación lineal con los niveles de paratohormona. ⁽²³⁾

En el estudio de Stawicki se encontró que los pacientes con niveles de paratohormona por encima de 150 pg/ml se correlaciona con un volumen glandular mayor. ⁽²⁴⁾

Filser *et al* encontraron en su estudio una correlación positiva moderada con los niveles de hormona paratiroidea. A su vez también se encontró una relación positiva

moderada con el nivel de calcio sérico y el nivel de fosfato sérico tuvo una correlación negativa con el tamaño de las glándulas paratiroides resecadas. ⁽²⁶⁾

Li Fang dividió a su población en tres grupos los que tenían una parahormona <500 pg/ml, los que tenían una concentración entre 500 y 1000 pg/ml y los pacientes >1000 pg/ml. En los subgrupos con paciente con concentraciones <1000 no se encontró una correlación entre los niveles de paratohormona y el tamaño de las glándulas paratiroides. En el subgrupo de paciente con niveles de paratohormona >1000 pg/ml encontraron una correlación positiva significativa con la cantidad de volumen de tejido paratiroideo. ⁽²⁷⁾

En nuestro estudio se encontró una correlación positiva débil no lineal entre el volumen de tejido paratiroideo total y la concentración de hormona paratiroidea, así mismo se encontró una correlación positiva débil con los niveles séricos de vitamina D. así mismo no se encontró una correlación significativa entre los niveles de fosforo y calcio séricos.

CONCLUSIONES

En resumen, en los pacientes con hiperparatiroidismo secundario severo (con falla a tratamiento médico y con indicación para realización de paratiroidectomía) uno de los factores más importantes para decidir cuándo realizar un tratamiento quirúrgico es basándonos en los niveles de hormona paratiroidea. En nuestro estudio se demostró que existe una correlación positiva débil entre el volumen de las glándulas paratiroides y el nivel de hormona paratiroidea, esto algunos autores refieren puede llegar a ser ocasionado por el tiempo en que los pacientes estuvieron bajo tratamiento médico para el hiperparatiroidismo.

Actualmente el tamaño de las glándulas paratiroides sigue sin ser un criterio de utilidad para decidir el momento de la realización del tratamiento quirúrgico definitivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lau, W. L., Obi, Y., & Kalantar-Zadeh, K. (2018). Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 13(6), 952–961. <https://doi.org/10.2215/CJN.10390917>
2. Lorenz, K., Bartsch, D. K., Sancho, J. J., Guigard, S., & Triponez, F. (2015). Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons. *Langenbeck's archives of surgery*, 400(8), 907–927. <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1344-5>
3. Hiramitsu, T., Tomosugi, T., Okada, M. et al. Pre-operative Localisation of the Parathyroid Glands in Secondary Hyperparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. *Sci Rep* 9, 14634 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51265-y>
4. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica. guía de evidencias y recomendaciones: guía de práctica clínica, México, Cenetec, 2019
5. Douthat, Walter G., Castellano, Mauro, Berenguer, Leandro, Guzmán, M. Alejandra, Arteaga, Javier de, Chiurciu, Carlos R., Massari, Pablo U., Garay, Gabriela, Capra, Raúl, & de la Fuente, Jorge L.. (2013). Elevada prevalencia

- de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis en Argentina. *Nefrología* (Madrid), 33(5), 657-666. <https://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.May.12009>
6. Baloch, Z. W., & LiVolsi, V. A. (2013). Pathology of the parathyroid glands in hyperparathyroidism. *Seminars in diagnostic pathology*, 30(3), 165–177. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2013.06.003>
 7. Wang C. (1976). The anatomic basis of parathyroid surgery. *Annals of surgery*, 183(3), 271–275. <https://doi.org/10.1097/00000658-197603000-00010>
 8. Mizobuchi, M., Ogata, H., & Koiwa, F. (2019). Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis and Latest Treatment. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*, 23(4), 309–318. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12772>
 9. Habas, E., Sr, Eledrisi, M., Khan, F., & Elzouki, A. Y. (2021). Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and Management. *Cureus*, 13(7), e16388. <https://doi.org/10.7759/cureus.16388>
 10. Martin, K. J., Bell, G., Pickthorn, K., Huang, S., Vick, A., Hodsman, P., & Peacock, M. (2014). Velcalcetide (AMG 416), a novel peptide agonist of the calcium-sensing receptor, reduces serum parathyroid hormone and FGF23 levels in healthy male subjects. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 29(2), 385–392. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft417>
 11. Hawkings Carranza F. G. (2020). Enfermedades de las glándulas paratiroides. *Medicina Interna (1990-2000)*. Elsevier.

12. Wang Y, Ladie DE. Parathyroidectomy. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563274/>
13. Pitt, S. C., Sippel, R. S., & Chen, H. (2009). Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management. *The Surgical clinics of North America*, 89(5), 1227–1239. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2009.06.011>
12. Jason, D. S., & Balentine, C. J. (2019). Intraoperative Decision Making in Parathyroid Surgery. *The Surgical clinics of North America*, 99(4), 681–691. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.04.008>
13. Wilhelm, S. M., Wang, T. S., Ruan, D. T., Lee, J. A., Asa, S. L., Duh, Q. Y., Doherty, G. M., Herrera, M. F., Pasiaka, J. L., Perrier, N. D., Silverberg, S. J., Solórzano, C. C., Sturgeon, C., Tublin, M. E., Udelsman, R., & Carty, S. E. (2016). The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA surgery*, 151(10), 959–968. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2310>
14. Ippolito, G., Palazzo, F. F., Sebag, F., De Micco, C., & Henry, J. F. (2007). Intraoperative diagnosis and treatment of parathyroid cancer and atypical parathyroid adenoma. *The British journal of surgery*, 94(5), 566–570. <https://doi.org/10.1002/bjs.5570>
15. Rosenbaum, M. A., Haridas, M., & McHenry, C. R. (2008). Life-threatening neck hematoma complicating thyroid and parathyroid surgery. *American journal of surgery*, 195(3), 339–343. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.12.008>

16. Joliat, G. R., Guarnero, V., Demartines, N., Schweizer, V., & Matter, M. (2017). Recurrent laryngeal nerve injury after thyroid and parathyroid surgery: Incidence and postoperative evolution assessment. *Medicine*, 96(17), e6674. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006674>
17. Steurer M, Passler C, Denk DM, Schneider B, Niederle B, Bigenzahn W. Advantages of recurrent laryngeal nerve identification in thyroidectomy and parathyroidectomy and the importance of preoperative and postoperative laryngoscopic examination in more than 1000 nerves at risk. *Laryngoscope*. 2002 Jan;112(1):124-33. [PubMed]
18. Ghani, U., Assad, S., & Assad, S. (2016). Role of Intraoperative Nerve Monitoring During Parathyroidectomy to Prevent Recurrent Laryngeal Nerve Injury. *Cureus*, 8(11), e880. <https://doi.org/10.7759/cureus.880>
19. Steen, S., Rabeler, B., Fisher, T., & Arnold, D. (2009). Predictive factors for early postoperative hypocalcemia after surgery for primary hyperparathyroidism. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, 22(2), 124–127. <https://doi.org/10.1080/08998280.2009.11928490>
20. Witteveen, J. E., van Thiel, S., Romijn, J. A., & Hamdy, N. A. (2013). Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *European journal of endocrinology*, 168(3), R45–R53. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0528>
21. Mazotas, I. G., Yen, T. W. F., Doffek, K., Shaker, J. L., Carr, A. A., Evans, D. B., & Wang, T. S. (2020). Persistent/Recurrent Primary Hyperparathyroidism: Does the Number of Abnormal Glands Play a Role?. *The Journal of surgical research*, 246, 335–341. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.08.007>

22. Chen, H., Wang, T. S., Yen, T. W., Doffek, K., Krzywda, E., Schaefer, S., Sippel, R. S., & Wilson, S. D. (2010). Operative failures after parathyroidectomy for hyperparathyroidism: the influence of surgical volume. *Annals of surgery*, 252(4), 691–695. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181f698df>
23. Cheah, W. K., Rauff, A., Lee, K. O., & Tan, W. (2005). Parathyroid carcinoma: a case series. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 34(7), 443–446.
24. Stawicki, S. P., El Char, M., Baillie, D. R., Jaik, N. P., & Estrada, F. P. (2007). Correlations between biochemical testing, pathology findings and preoperative sestamibi scans: a retrospective study of the minimally invasive radioguided parathyroidectomy (MIRP) approach. *Nuclear medicine review. Central & Eastern Europe*, 10(2), 82–86.
25. Filser, B., Uslar, V., Weyhe, D., & Tabriz, N. (2021). Predictors of adenoma size and location in primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's archives of surgery*, 406(5), 1607–1614. <https://doi.org/10.1007/s00423-021-02179-9>
26. Ramas, A., Jakubovic-Cičkisić, A., Umihanic, S., Sulejmanovic, M., & Brkic, F. (2019). Correlation Between the Parathyroid Glands Size and Parathormones Value in Patients with Hyperparathyroidism. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 73(4), 249–252. <https://doi.org/10.5455/medarh.2019.73.249-252>
27. Fang, L., Tang, B., Hou, D., Meng, M., Xiong, M., & Yang, J. (2015). Relationship between parathyroid mass and parathyroid hormone level in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC nephrology*, 16, 82. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0077-6>