

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Hiperparatiroidismo Primario Normocalcémico: comparación diagnóstica, clínica y quirúrgica con el Hiperparatiroidismo Primario Hipercalcémico

AUTOR: ALEJANDRO PÁRRAGA NICOLÁS

TUTOR: CANDELA GOMIS, ASUNCIÓN

COTUTOR: DÍEZ MIRALLES, MANUEL

Departamento de Cirugía

Curso académico 2024 – 2025

Convocatoria de Junio

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1. Antecedentes. Marco de referencia. Estado actual del tema	8
1.2. Planteamiento del problema. Justificación del estudio	12
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	14
3. MATERIAL Y MÉTODOS	15
3.1. Diseño del estudio	15
3.2. Descripción de la muestra.....	16
3.3. Recogida de datos	16
3.4. Variables del estudio.....	16
3.5. Aspectos éticos	20
3.6. Análisis de datos. Método estadístico.....	21
3.7. Método de búsqueda bibliográfica.....	22
4. RESULTADOS	23
5. DISCUSIÓN.....	32
6. CONCLUSIONES.....	38
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
8. ANEXOS	43

ABREVIATURAS

- HPTp: hiperparatiroidismo primario
- PTH: hormona paratiroidea
- HPTpHC: hiperparatiroidismo primario hipercalcémico
- HPTpNC: hiperparatiroidismo primario normocalcémico
- IMC: índice de masa corporal
- PMI: paratiroidectomía mínimamente invasiva
- DMO: densidad mineral ósea
- HUSJA: Hospital Universitario de San Juan de Alicante
- FG: filtrado glomerular



RESUMEN

Introducción: El hiperparatiroidismo primario (HPTp) es una enfermedad del metabolismo mineral caracterizada por una producción excesiva de hormona paratiroidea (PTH). En 2008 se define una forma de presentación caracterizada por la presencia de niveles elevados de PTH y normocalcemia mantenida en el tiempo, denominada hiperparatiroidismo primario normocalcémico (HPTpNC). Muchos aspectos de su fisiopatología permanecen debatidos, y persisten muchas incógnitas sobre su evolución, impacto clínico y mejores estrategias terapéuticas, lo que subraya la necesidad de estudios adicionales para optimizar su manejo.

Objetivos: el objetivo principal es analizar si existen diferencias entre el HPTpNC y el hiperparatiroidismo primario hipercalcémico (HPTpHC) en cuanto a las características de los pacientes y el tratamiento quirúrgico y sus resultados. Como objetivos secundarios se pretende analizar las características de los pacientes intervenidos de HPTp en nuestro medio, así como analizar aspectos relativos al tratamiento quirúrgico.

Material y métodos: Se realizó un estudio clínico retrospectivo, observacional y analítico en el que la población a estudio fue el conjunto de pacientes diagnosticados de HPTp intervenidos de paratiroidectomía en el servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario de San Juan de Alicante (HUSJA), analizando un grupo diagnosticado de HPTpNC y otro grupo con HPTpHC. Finalmente se incluyeron 52 pacientes intervenidos en el Servicio de Cirugía General y Digestiva del HUSJA desde 2016 a la actualidad y se evaluaron 76 variables.

Resultados: Se incluyeron 52 pacientes con HPTp, identificándose un total de 46 de fenotipo hipercalcémico y 6 de fenotipo normocalcémico. Más de la mitad de los pacientes estaban asintomáticos al diagnóstico (61,5%); entre los sintomáticos hubo

diferencias estadísticamente significativas en cuanto a presentación de clínica osteoarticular (17,4% en el grupo HPTpHC versus 66,7% en el grupo HPTpNC, $p=0,021$). No hubo diferencias en el resto de variables de laboratorio, localización, estado funcional o tratamientos médicos crónicos. Hubo diferencias en las dimensiones de la paratiroides extirpada, significativamente menor en el grupo HPTpNC (1,4 cm versus 0,9 cm, $p=0,009$); niveles de calcio corregido por albúmina postoperatorios significativamente menores en el grupo HPTpNC (mediana 9,29 versus 8,94 mg/dL, $p=0,034$) y niveles de vitamina D postoperatorios significativamente mayores en el grupo HPTpNC (mediana 32 versus 54 ng/mL, $p=0,039$). La cirugía fue satisfactoria en 51 pacientes, en el restante (perteneciente al grupo hipercalcémico) no se logró localizar la glándula patológica. Hubo escasas complicaciones postquirúrgicas, todas en el grupo HPTpHC: 2 hipocalcemias transitorias (4,3%), 3 lesiones del nervio laríngeo recurrente transitorias (6,5%) y 1 complicación local (seroma; 2,2%). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa comparando la presencia de enfermedad tiroidea, ósea o renal y la incidencia de complicaciones en el seguimiento al año ($p=0,034$).

Conclusiones: hubo diferencias significativas en cuanto a mayor presentación de clínica osteoarticular y menores dimensiones de la glándula paratiroides extirpada en el grupo normocalcémico; y niveles de calcio corregido por albúmina postoperatorios menores junto con niveles de vitamina D postoperatorios mayores en el grupo normocalcémico.

Palabras clave: hiperparatiroidismo primario, normocalcémico, hormona paratiroidea, epidemiología, manejo, paratiroidectomía.

ABSTRACT

Introduction: Primary hyperparathyroidism (HPTp) is a disease of mineral metabolism characterised by excessive parathyroid hormone (PTH) production. In 2008, a form of presentation characterised by the presence of elevated PTH levels and normocalcemia maintained over time, termed normocalcemic primary hyperparathyroidism (HPTpNC), was defined. Many aspects of its pathophysiology remain debated, and many unknowns persist about its evolution, clinical impact and best therapeutic strategies, underlining the need for further studies to optimise its management.

Objectives: the main objective is to analyse whether there are differences in patient characteristics and surgical treatment and outcomes in HPTpNC compared to hypercalcemic primary hyperparathyroidism (HPTpHC). Secondary objectives are to analyse the characteristics of patients who undergo surgery for HPTp in our setting, as well as to analyse aspects related to surgical treatment.

Material and methods: A retrospective, observational and analytical clinical study was carried out in which the study population was the group of patients diagnosed with HPTp undergoing parathyroidectomy in the General and Digestive Surgery Service of the University Hospital of San Juan de Alicante (HUSJA), analysing a group diagnosed with HPTpNC and another group with HPTpHC. Finally, 52 patients operated on in the General and Digestive Surgery Service of the HUSJA from 2016 to the present were included and 76 variables were evaluated.

Results: total 52 patients with HPTp were included, identifying 46 with a hypercalcemic phenotype and 6 with a normocalcemic phenotype. More than half of the patients were asymptomatic at diagnosis (61.5%); among the symptomatic patients there were statistically significant differences in terms of clinical osteoarticular presentation (17.4%

in the HPTpHC group versus 66.7% in the HPTpNC group, $p=0.021$). There were no differences in all other laboratory variables, location, functional status or chronic medical treatments. There were differences in the dimensions of the removed parathyroid, significantly smaller in the HPTpNC group (1.4 cm versus 0.9 cm, $p=0.009$); significantly lower postoperative albumin-corrected calcium levels in the HPTpNC group (median 9.29 versus 8.94 mg/dL, $p=0.034$) and significantly higher postoperative vitamin D levels in the HPTpNC group (median 32 versus 54 ng/mL, $p=0.039$). Surgery was successful in 51 patients, in the remaining one (belonging to the hypercalcemic group) the pathological gland could not be located. There were few post-surgical complications, all in the HPTpHC group: 2 transient hypocalcaemias (4.3%), 3 transient recurrent laryngeal nerve injuries (6.5%) and 1 local complication (seroma; 2.2%). A statistically significant difference was found comparing the presence of thyroid, bone or renal disease and the incidence of complications at 1-year follow-up ($p=0.034$).

Conclusions: there were significant differences in terms of greater presentation of osteoarticular symptoms and smaller dimensions of the removed parathyroid gland in the normocalcemic group; and lower postoperative albumin-corrected calcium levels and higher postoperative vitamin D levels in the normocalcemic group.

Key words: primary hyperparathyroidism, normocalcemic, parathyroid hormone, epidemiology, management, parathyroidectomy.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes. Marco de referencia. Estado actual del tema

El hiperparatiroidismo primario (HPTp) es una condición patológica del metabolismo mineral bastante frecuente, caracterizada por una producción excesiva de hormona paratiroidea (PTH).

Históricamente, podemos hablar de distintas etapas clínicas de la enfermedad. La primera, cuando se comenzó a definir como entidad morbosa, se caracterizaba por manifestaciones de enfermedad avanzada con litiasis renal, enfermedad ósea e hipercalcemia franca. La segunda etapa vino con el avance tecnológico en los métodos analíticos, que desde las últimas décadas del siglo XX permitió detectar hipercalcemias de menor entidad, sin una clínica tan exagerada¹.

Desde principios del presente siglo se puede afirmar que hemos entrado en una tercera etapa, en la que se encuentran pacientes con niveles de calcio dentro de la normalidad, pero con una PTH persistentemente elevada y habiendo descartado toda causa de HPT secundario. Esta situación define el hiperparatiroidismo primario normocalcémico (HPTpNC), una entidad clínica de la que se tiene constancia al menos desde 1969, pero que no llegó a ser definida como tal hasta 2008, en el tercer workshop internacional sobre el manejo del HPTp asintomático², con una relevancia clínica y en investigación crecientes.

A nivel fisiopatológico es complicado discernir si realmente constituye una entidad por sí misma. Algunos estudios sugieren que es una forma leve y precoz de HPTp, con una presentación y afectación anatomopatológica similar, consistente en la presencia de

adenomas; mientras que otros postulan la posibilidad de que se deba a una resistencia a la acción de la PTH a nivel óseo y renal³.

Los requisitos diagnósticos del HPTpNC fueron revisados y definidos en el cuarto workshop internacional sobre el manejo del HPTp asintomático en 2013⁴, haciendo hincapié en la necesidad de establecer un método consistente y estandarizado de cara a mejorar los criterios de inclusión en contexto de investigación y ayudar a la toma de decisiones del médico sobre el terreno. A nivel bioquímico, las guías establecen que se requiere la medición de los niveles de PTH en múltiples ocasiones (al menos dos) separadas entre sí al menos tres meses, en un contexto de normocalcemia sérica (total e iónico) mantenida⁵. El otro requisito absoluto es el riguroso descarte de toda causa de HPT secundario. Tabla I.

En cuanto a su epidemiología, la estimación de su prevalencia en la literatura varía ampliamente entre un 0,1% y un 8,9%; En la práctica médica diaria cada vez resulta más común encontrar el HPTpNC de forma incidental, durante el trascurso de estudios de densidad ósea solicitados por otros motivos; no obstante, la prevalencia en nuestro medio sigue siendo baja, y persiste un déficit de estudios con mayor tamaño muestral y mayor periodo de seguimiento⁶.

En relación con la presentación clínica, como se ha comentado previamente, ya no se ve sintomatología demasiado florida en pacientes con hiperparatiroidismo primario hipercalcémico (HPTpHC) debido a la detección temprana, mucho antes de la afectación de órganos; de hecho la forma de presentación más habitual es la asintomática¹. Esto nos podría hacer pensar que en el HPTpNC la ausencia de hipercalcemia podría implicar directamente la ausencia de sintomatología. Sin embargo, un porcentaje significativo de pacientes con HPTpNC puede presentar manifestaciones de enfermedad bastante similares a aquellos pacientes con HPTpHC⁷; si bien se debe tener en cuenta que muchas

veces estos pacientes son estudiados en el contexto de enfermedad osteoporótica, fractura o nefrolitiasis, con el sesgo de selección que ello conlleva⁸. Comparados con pacientes “control”, también presentan una serie de alteraciones metabólicas destacables, tales como un mayor Índice de Masa Corporal (IMC), alteraciones del metabolismo glucídico, mayores niveles de colesterol VLDL, LDL, triglicéridos y ácido úrico y una menor concentración de colesterol HDL^{3 5}. Sobre los factores de riesgo cardiovascular, no queda claro si los pacientes con HPTpNC exhiben un perfil más adverso que los pacientes con HPTpHC^{9 10}.

En cuanto a parámetros de laboratorio, en el HPTpNC se cuantifican los niveles de calcio (ionizado idealmente, pero en muchos estudios se ha empleado el corregido por albúmina, menos exacto⁷) que por definición deben entrar dentro de la normalidad, y se constata una PTH elevada, generalmente en menor medida que en los casos con HPTpHC. También se detectan diferencias analíticas en cuanto a niveles de vitamina D y fósforo^{11,12}. Sobre la evolución e historia natural de la enfermedad, no se tienen datos concluyentes sobre el riesgo de progresión hacia hipercalcemia¹³.

El único tratamiento verdaderamente curativo del HPTp es la extirpación quirúrgica de la o las glándulas paratiroides hiperfuncionantes, un procedimiento denominado paratiroidectomía. Actualmente, la técnica quirúrgica de referencia es la Paratiroidectomía Mínimamente Invasiva (PMI), que se indica tras un adecuado estudio preoperatorio de localización y se realiza bajo anestesia general, efectuando una exéresis selectiva de la glándula afectada^{14 15 16 17}. En caso de enfermedad multiglandular o persistencia la técnica indicada es la exploración cervical bilateral de las cuatro glándulas paratiroides. Independientemente de la modalidad empleada, durante el proceso se procede a la confirmación anatomopatológica de las piezas extirpadas y de la reducción intraoperatoria de los niveles de PTH, para comprobar que el cirujano ha extirpado la

glándula enferma. En este sentido, existen los denominados criterios de Miami¹⁶: se entiende como intervención satisfactoria aquella que logra una caída $\geq 50\%$ de la concentración plasmática de PTH tras la exéresis del tejido glandular patológico, con relación al valor de una muestra basal.

El manejo del HPTpNC es un aspecto, de forma similar a otros puntos, algo controvertido. En el cuarto workshop internacional sobre el manejo del HPTp asintomático⁴ se establecieron las indicaciones de paratiroidectomía: progresión de la enfermedad o la aparición de nuevos síntomas, de forma similar que en pacientes con HPTpHC sintomático; sin embargo, la tasa de éxito difiere entre unos y otros^{8 10 18 19 20}. La realidad es que no se han podido establecer claramente los beneficios de la cirugía en estos pacientes: en los enfermos “clásicos” con HPTpHC están sobradamente confirmadas las mejoras en cuanto a la recuperación de densidad mineral ósea (DMO), disminución del deterioro de la función renal y mejora de parámetros de riesgo cardiovascular; en pacientes con HPTpNC el seguimiento posterior y la evidencia recogidas son escasos^{19 21}.

También hay controversia en el manejo de los pacientes considerados no candidatos para cirugía se recomienda control clínico anual con medición de calcio total e iónico y PTH, medición de la DMO cada 1-2 años, control anual de la función renal y vigilancia de los niveles de vitamina D. El tratamiento médico no se indica en todos los casos, y debe individualizarse en función de las características de cada caso. Se han empleado bifosfonatos para aumentar la DMO en pacientes con HPTpNC, se ha demostrado eficacia específicamente con alendronato en mujeres postmenopáusicas²²; también se ha administrado cinacalcet a pacientes con HPTpNC y nefrolitiasis, demostrándose con esta terapia reducción del número y tamaño de las litiasis, de forma idéntica que en pacientes

con HPTpHC^{8,10,23}. No obstante, estas medidas no dejan de ser de control sintomático y, a la larga, no llevan a la curación del paciente.

<i>Tabla I - Causas de hiperparatiroidismo secundario²</i>	
Insuficiencia renal	Disminución de la síntesis de calcitriol Hiperfosfatemia
Ingesta de Ca disminuida	
Disminución de la absorción intestinal de Ca	Deficiencia de vitamina D Cirugía bariátrica Enfermedad celiaca Enfermedad pancreática
Pérdida renal idiopática de Ca	
Fármacos	Bifosfonatos Denosumab Diuréticos del asa

1.2. Planteamiento del problema. Justificación del estudio

La literatura describe controversias en relación a criterios de indicación quirúrgica, pruebas de localización preoperatoria, complicaciones postoperatorias y tasas de curación del HPTpNC frente al HPTpHC, siendo el denominador común de todos estos factores las limitaciones en investigación y la falta de información fidedigna que deriva de las mismas. En todos los trabajos y revisiones del tema consultados se destaca la necesidad de proyectar estudios más grandes, más ambiciosos, con un seguimiento mayor en el tiempo y con criterios más estrictos y definidos, con la idea de poco a poco seguir mejorando la calidad de la evidencia de la que se dispone hasta el momento.

Toda la evidencia recogida nos lleva a la conclusión de que nos encontramos ante una enfermedad que si bien está reconocida y estudiada, su inconsistencia y su poca claridad diagnóstica y terapéutica dejan aun muchas incógnitas sobre manejo, evolución y tratamiento en las que convendría seguir ahondando, pues a futuro se espera encontrarla

en consulta cada vez más a menudo, porque se detecta el HPTp de forma más sutil y precoz, con un abanico de formas de presentación asintomáticas o normocálcemicas.

Por ello, es pertinente realizar un trabajo que pretenda, basándose en la bibliografía y trabajos previos, investigar esta particular entidad morbosa, de baja prevalencia, en un Servicio de Cirugía General de nuestro medio, describiendo las características de los pacientes que llegan al hospital y valorando el manejo de cada caso particular: qué pruebas de localización preoperatoria se emplean, con qué criterios se indica la cirugía y cómo evolucionan estos casos tras la misma.



2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

La hipótesis nula es que **no** existen diferencias entre el HPTpNC y el HPTpHC en cuanto a las características de los pacientes y el tratamiento quirúrgico y sus resultados.

La hipótesis alternativa es que **sí** existen diferencias entre el HPTpNC y el HPTpHC en cuanto a las características de los pacientes y el tratamiento quirúrgico y sus resultados.

Se plantea como **objetivo principal**:

- ❖ Analizar si existen diferencias entre el HPTpNC y el HPTpHC en cuanto a las características de los pacientes y el tratamiento quirúrgico y sus resultados.

Se plantean como **objetivos secundarios**:

- ❖ Analizar las características de los pacientes intervenidos de HPTp en nuestro medio.
- ❖ Analizar aspectos relativos al tratamiento quirúrgico de los pacientes intervenidos de HPTp en nuestro entorno.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio clínico retrospectivo, observacional y analítico en el que la población a estudio fue el conjunto de pacientes diagnosticados de HPTp intervenidos de paratiroidectomía desde 2016 hasta finales de 2024 en el Servicio de Cirugía General y Digestiva del HUSJA, analizando un grupo diagnosticado de HPTpNC y otro grupo con HPTpHC.

<i>Tabla II – Criterios de definición de enfermedad</i>	
En el HUSJA se consideran elevados niveles de PTH >68,3 pg/mL, mientras que el rango de normalidad de los niveles de calcio corregido por albúmina y calcio ionizado se sitúa entre 8,8-10,2 mg/dL. De este modo, los pacientes integrados en cada grupo cumplen las siguientes condiciones indispensables:	
<i>Criterios de clasificación</i>	
Grupo HPTpHC	Niveles de <u>PTH >68,3 pg/mL</u> (medida en dos ocasiones, separadas entre sí tres meses) e <u>hipercalcemia</u> (en cualquier medición, aunque sea de forma aislada).
Grupo HPTpNC	niveles de <u>PTH >68,3 pg/mL</u> (medida en dos ocasiones, separadas entre sí tres meses) y <u>niveles de calcio corregido por albúmina y calcio ionizado dentro del rango de normalidad de forma mantenida.</u>

3.2. Descripción de la muestra

Los pacientes seleccionados para el estudio se ajustaron a los siguientes criterios:

Tabla III – Criterios de inclusión y exclusión	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
» Pacientes diagnosticados de HPTp e intervenidos de paratiroidectomía. » Pacientes intervenidos en el servicio de Cirugía General del HUSJA.	» Pacientes menores de 18 años. » Pacientes con HPTp no intervenidos quirúrgicamente. » Pacientes con HPT de etiología secundaria. » Pacientes con normocalcemia no mantenida / intermitente. » Pacientes diagnosticados de HPTpNC sin haber medido la PTH en al menos dos ocasiones, separadas entre sí tres meses. » Pacientes intervenidos de paratiroidectomía por otro motivo distinto al HPTp. » Pacientes con fibrosis asociada. » Pacientes con tiroiditis asociada. » Pacientes en cuyas historias clínicas faltan datos necesarios.

3.3. Recogida de datos

El estudio se realizó en el servicio de Cirugía General y Digestiva del HUSJA. Se recolectaron los datos mediante acceso a historias clínicas digitalizadas en el programa Orion Clinic. Por la naturaleza retrospectiva del estudio, no se realizaron entrevistas clínicas, ni exploraciones físicas ni ninguna prueba complementaria adicional.

3.4. Variables del estudio

La **variable principal** del estudio es el fenotipo de HPTp: hipercalcémico o normocalcémico.

Tabla IV – Variables estudiadas	
Variable principal	
Fenotipo HPTp	Normocalcémico / Hipercalcémico

Se analizaron **75 variables secundarias** que se describen en la siguiente tabla:

Variables demográficas		
1	Edad	Años
2	Sexo	Varón / Mujer
3	Obesidad (IMC >30)	Sí / No
Historia clínica		
4	Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea /paratiroidea	Sí / No
5	Presencia de enfermedad tiroidea, ósea o renal	Sí / No
Tratamientos médicos concomitantes		
6	Anticoagulantes / antiagregantes	Sí / No
7	AINEs	Sí / No
8	Inmunosupresores	Sí / No
9	Corticoides	Sí / No
10	Calcio	Sí / No
11	Vitamina D	Sí / No
Síntomas y forma de presentación		
12	Clínica osteoarticular	Sí / No
13	Clínica renal / litiasis	Sí / No
14	Masa cervical	Sí / No
15	Asintomático	Sí / No

Variables preoperatorias		
16	Calcio corregido por albúmina	mg/dL (8,8 – 10,0)
17	Calcio ionizado	mg/dL (8,8 – 10,2)
18	Calcio en orina de 24h	mg/24h (100 – 300)
19	Fósforo sérico	mg/dL (2,3 – 4,7)
20	Vitamina D	ng/mL (30 – 70)
21	PTH	pg/mL (15,0 – 68,3)
22	Creatinina	mg/dL (0,53 – 1,18)
23	Filtrado glomerular	mL/min (>90)
24	Densitometría ósea	Sí / No
25	Ecografía renal	Sí / No
26	Estado funcional de la tiroides	Hiper/normo/hipotiroidismo
27	Ecografía cervical	Sí / No
28	Gammagrafía Sestamibi-Tc ^{99m}	Sí / No
29	PET-TC colina	Sí / No
Motivo de indicación quirúrgica		
30	Asintomático	Sí / No
31	Solo afectación renal	Sí / No
32	Solo afectación ósea	Sí / No
33	Afectación simultánea	Sí / No
34	Clasificación ASA	Grado
35	Necesidad de tratamiento farmacológico hasta la cirugía	Sí / No
36	Calcio	Sí / No
37	Vitamina D	Sí / No
38	Bifosfonatos/Denosumab	Sí / No

39	Cinacalcet	Sí / No
Variables intraoperatorias		
40	Tiempo de intervención	Minutos
41	Experiencia del cirujano en paratiroidectomía	Menor / Mayor de cinco años
42	Intubación difícil	Sí / No
Técnica quirúrgica		
43	Exéresis selectiva	Sí / No
44	Exploración cervical	Sí / No
45	Otra técnica	Sí / No
46	Peso de la pieza quirúrgica extraída	Gramos
47	Confirmación intraoperatoria de tejido paratiroideo	Sí / No
48	Reducción de la PTH intraoperatoria	Sí / No, %
49	Criterios de Miami	Sí / No
50	Uso de drenajes	Sí / No
Variables anatomopatológicas		
51	Presencia de carcinoma	Sí / No, tipo
52	Dimensiones de la paratiroides extirpada	Centímetros
53	Tipo de enfermedad	Adenoma / otro
Morbilidad postquirúrgica		
54	Hipoparatiroidismo	Sí / No, Permanente / Transitorio
55	Hipocalcemia	Sí / No, Permanente / Transitorio
56	Lesión del nervio laríngeo recurrente	Sí / No, Permanente / Transitorio
57	Hematoma asfíctico	Sí / No

58	Reintervención	Sí / No
59	Complicaciones locales	Sí / No, tipo
60	Infección de la herida	Sí / No
61	Hematoma	Sí / No
Variables postoperatorias		
62	Tiempo de estancia postoperatorio	Días
63	Mortalidad postoperatoria (30 días o menos)	Sí / No
64	Complicaciones en el seguimiento (1 año)	Sí / No
65	Reingreso en los primeros 30 días tras la cirugía	Sí / No, motivo
66	Calcio corregido por albúmina	mg/dL (8,8 – 10,0)
67	Calcio ionizado	mg/dL (8,8 – 10,2)
68	Calcio en orina de 24h	mg/24h (100 – 300)
69	Fósforo sérico	mg/dL (2,3 – 4,7)
70	Magnesio sérico	mg/dL (1,70 – 2,60)
71	Vitamina D	ng/mL (30 – 70)
72	PTH	pg/mL (15,0 – 68,3)
73	Creatinina	mg/dL (0,53 – 1,18)
74	Filtrado glomerular	mL/min (>90)
75	Densitometría ósea	Sí / No

3.5. Aspectos éticos

El presente estudio, al emplear datos clínicos personales de pacientes, requirió ciertas medidas de control y certificados que atestiguan y garantizan el absoluto respeto a los valores éticos y deontológicos de la profesión médica.

Se presentó ante el Comité de Ética del HUSJA para someterse a revisión, recibiendo la autorización para comenzar con la recogida de datos. Además se consiguió la autorización de la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández de Elche para, una vez comprobada la integridad ética del proyecto, obtener el Código de Investigación Responsable (COIR).

<i>Tabla V – Aclaraciones sobre aspectos éticos del proyecto</i>	
¿Cómo se recabó el consentimiento informado?	No precisa, por la naturaleza retrospectiva del estudio.
¿Los pacientes pueden verse sometidos a algún riesgo físico/social/legal?	Ninguno, dada la naturaleza retrospectiva y analítica del estudio no se realizó intervención alguna sobre ningún paciente.
¿Cómo se trataron los datos personales?	Los datos obtenidos para el estudio fueron tratados con arreglo a la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y al Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016. De este modo, se anonimizaron todos los datos clínicos recogidos como paso previo al análisis de los mismos.

3.6. Análisis de datos. Método estadístico

Los datos recabados fueron procesados mediante el programa estadístico SPSS Statistics versión 30.0.

Estadística descriptiva: en variables cualitativas se describen frecuencias y porcentajes.

En las variables cuantitativas se expresan los resultados como media, mediana, rango y desviación estándar.

Estadística inferencial: análisis univariante utilizando el test de la Chi-Cuadrado (X²) y el test exacto de Fisher y la corrección de Yates. En el caso de las variables cuantitativas

se utilizó el test de la U de Mann-Whitney. Se consideran resultados significativos encontrar $p < 0.05$.

3.7. Método de búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica usando como principal fuente de información las bases de datos de Medline, SciELO, Embase y la red internacional de revisiones sistemáticas y metaanálisis Cochrane. Algunas de las palabras claves empleadas en las fórmulas de búsqueda fueron: primary hyperparathyroidism, normocalcemic primary hyperparatiroidism, clinical approach, management, parathyroidectomy.

Se acotó la búsqueda empleando filtros por año de publicación, con lo que solo se revisaron estudios publicados a partir de 2010.



4. RESULTADOS

Se incluyeron 52 pacientes con HPTp (PTH media: $163,82 \pm 79,2$), 36 mujeres (69,23%) y 16 hombres (30,77%), con edades comprendidas entre 35 y 82 años (media: $61,5 \pm 9,79$). Usando los criterios de clasificación descritos en el epígrafe de métodos se identificaron un total de 46 pacientes de fenotipo hipercalcémico y 6 pacientes de fenotipo normocalcémico. Exponemos a continuación los resultados globales y del estudio comparativo entre los dos grupos definidos.

Variables demográficas, comorbilidades y de presentación clínica. Hubo 11 pacientes con HPTpHC y 2 pacientes con HPTpNC que cumplían criterios de obesidad. Presentaban de forma simultánea enfermedad tiroidea, ósea o renal 29 pacientes con HPTpHC y la totalidad de los pacientes con HPTpNC. Hubo 19 pacientes con HPTpHC y 3 pacientes con HPTpNC que tomaban suplementos de vitamina D en el momento de la cirugía. Estaban asintomáticos 30 pacientes con HPTpHC y 2 pacientes con HPTpNC, mientras que 8 pacientes con HPTpHC y 4 pacientes con HPTpNC presentaban clínica osteoarticular ($p=0,021$, diferencia estadísticamente significativa. Figura 1), y sólo 11 pacientes con HPTpHC presentaron clínica renal/cólico nefrítico. Ningún paciente exhibía una masa cervical voluminosa o palpable. Tabla VI.

Variables relacionadas con el estudio diagnóstico y el estudio preoperatorio. Aparte de las diferencias definitorias de cada grupo en cuanto a niveles de calcio corregido por albúmina y calcio ionizado, no hubo ninguna otra variable bioquímica con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. A todos los pacientes con HPTpNC se les había realizado una densitometría ósea, mientras que en el grupo con HPTpHC se les realizó a 24 pacientes. Asimismo, se les realizó una ecografía renal a 4 pacientes con

Tabla VI: variables demográficas, comorbilidades y de presentación clínica

	HPTp HC (N=46)	HPTp NC (N=6)	Total (N=52)	p
Edad	Media: 60,9 Mediana: 60,5	Media: 66,0 Mediana: 66,5	Media: 61,5 Mediana: 61,0	0,265
Sexo				0,160
Hombre	16 (34,8%)	0	16	
Mujer	30 (65,2%)	6 (100%)	36	
Obesidad (IMC>30)	11 (25,0%)	2 (33,3%)	13	0,643
Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea/paratiroidea	1 (2,2%)	0	1	1,000
Presencia de enfermedad tiroidea, ósea o renal	29 (63,0%)	6 (100%)	35	0,161*
Tratamientos médicos concomitantes				
ACO/AA	2 (4,3%)	0	2	1,000
AINes	1 (2,2%)	1 (16,7%)	2	0,219
Inmunosupresores	0	0	0	-
Corticoides	3 (6,5%)	0	3	1,000
Calcio	2 (4,3%)	1 (16,7%)	1	0,313**
Vitamina D	19 (41,3%)	3 (50,0%)	22	0,689
Síntomas y forma de presentación				
Clínica osteoarticular	8 (17,4%)	4 (66,7%)	12	0,021
Clínica renal/cólico nefrítico	11 (23,9%)	0	11	0,322
Masa cervical	0	0	0	-
Asintomático	30 (65,2%)	2 (33,3%)	32	0,189***

* Resultaría significativo con el doble de pacientes y la misma tendencia $p < 0.05$

** Resultaría significativo con el doble de pacientes y la misma tendencia $p < 0.01$

*** Resultaría significativo con el doble de pacientes y la misma tendencia $p < 0.05$

HPTpNC y a 28 pacientes con HPTpHC. La gran mayoría de los pacientes eran normotiroides, sólo hubo 1 paciente con hipertiroidismo y 4 con hipotiroidismo, todos pertenecientes al grupo HPTpHC. Requirieron una Gammagrafía Sestamibi-Tc^{99m} como prueba de localización preoperatoria 40 pacientes con HPTpHC y 5 pacientes con HPTpNC. Tan solo 14 pacientes con HPTpHC requirieron también la realización de un PET-TC colina para localizar las paratiroides afectas. Entre los motivos de indicación quirúrgica, 21 pacientes con HPTpHC y 2 pacientes con HPTpNC presentaban clínica exclusivamente renal, 3 pacientes con HPTpHC y 2 pacientes con HPTpNC presentaban clínica exclusivamente ósea, mientras que 5 pacientes con HPTpHC y 2 pacientes con

Tabla VII: variables relacionadas con el estudio diagnóstico y el estudio preoperatorio

	HPTp HC (N=46)	HPTp NC (N=6)	Total (N=52)	p
Variables analíticas				
Calcio corregido por albúmina	Media: 10,62 Mediana: 10,47	Media: 9,52 Mediana: 9,55	Media: 10,49 Mediana: 10,36	<0,001
Calcio ionizado	Media: 10,95 Mediana: 10,90	Media: 9,88 Mediana: 9,97	Media: 10,83 Mediana: 10,75	<0,001
Calcio en orina de 24h	Media: 360,23 Mediana: 332	Media: 395,25 Mediana: 392,50	Media: 364,23 Mediana: 349	0,671
Fósforo sérico	Media: 2,85 Mediana: 2,76	Media: 3,09 Mediana: 3,34	Media: 2,88 Mediana: 2,80	0,449
Vitamina D	Media: 34,86 Mediana: 33,5	Media: 42,33 Mediana: 38,50	Media: 35,76 Mediana: 34	0,372
PTH	Media: 162,5 Mediana: 140,4	Media: 174,40 Mediana: 185,8	Media: 163,8 Mediana: 141,3	0,492
Creatinina	Media: 0,81 Mediana: 0,74	Media: 0,76 Mediana: 0,73	Media: 0,80 Mediana: 0,74	0,943
Filtrado glomerular	Media: 76,08 Mediana: 80,14	Media: 80,21 Mediana: 86,85	Media: 76,57 Mediana: 81,48	0,679
Densitometría ósea	24 (64,9%)	6 (100%)	30	0,155
Ecografía renal	28 (60,9%)	4 (66,7%)	32	1,000
Estado funcional de la tiroides				
Hipertiroidismo	1 (2,2%)	0	1	1,000
Normotiroidismo	41 (89,1%)	6 (100%)	47	1,000
Hipotiroidismo	4 (8,7%)	0	4	1,000
Ecografía cervical				
Nódulo en LTD	20 (43,5%)	2 (33,3%)	22	1,000
Nódulo en LTI	16 (34,8%)	2 (33,3%)	18	1,000
Sin hallazgos ecográficos	10 (21,7%)	2 (33,3%)	12	0,612
Gammagrafía Sestamibi-Tc^{99m}	40 (87,0%)	5 (83,3%)	45	1,000
PET-TC colina	14 (30,4%)	0	14	0,174
Motivo de indicación quirúrgica				
Asintomático	17 (37,0%)	0	17	0,161
Solo afectación renal	21 (45,7%)	2 (33,3%)	23	0,682*
Solo afectación ósea	3 (6,5%)	2 (33,3%)	5	0,096
Afectación simultánea	5 (10,9%)	2 (33,3%)	7	0,180
Clasificación ASA				
ASA 1	6 (13,0%)	0	6	1,000
ASA 2	36 (78,3%)	5 (83,3%)	41	1,000
ASA 3	4 (8,7%)	1 (16,7%)	5	0,473
ASA 4	0	0	0	-
ASA 5	0	0	0	-
ASA 6	0	0	0	-
Necesidad de tratamiento farmacológico hasta la cirugía	24 (52,2%)	3 (50,0%)	27	1,000
Calcio	1 (2,2%)	1 (16,7%)	2	0,219
Vitamina D	20 (43,5%)	3 (50%)	23	1,000
Bifosfonatos/Denosumab	2 (4,3%)	1 (16,7%)	3	0,313
Cinacalcet	6 (13%)	0	6	1,000

* Resultaría significativo con el doble de pacientes y la misma tendencia $p < 0.05$

HPTpNC presentaban afectación simultánea. Hubo 17 pacientes con HPTpHC y 2 pacientes con HPTpNC asintomáticos, si bien tenían las alteraciones analíticas y bioquímicas descritas y en el seguimiento se decidió incluirlos en lista de espera quirúrgica. El riesgo anestésico prequirúrgico era bajo en la mayoría de pacientes, habiendo únicamente 4 pacientes con HPTpHC y 1 pacientes con HPTpNC con un ASA 3, siendo el resto ASA 2 o 1. Requirieron tratamiento farmacológico para controlar sus síntomas mientras estuvieron en lista de espera quirúrgica un total de 24 pacientes con HPTpHC y 3 pacientes con HPTpNC. Tabla VII.

Variables relacionadas con la cirugía (intraoperatorias). El tiempo medio de intervención para todos los pacientes fue de 114,94 minutos y solo 18 intervenciones se consideraron de larga duración (>120 minutos, en 16 pacientes con HPTpHC y 2 pacientes con HPTpNC). En cuanto a la técnica quirúrgica empleada, en 40 casos se optó por un abordaje selectivo (36 pacientes con HPTpHC y 4 pacientes con HPTpNC), en 10 casos se requirió una exploración cervical bilateral (8 pacientes con HPTpHC y 2 pacientes con HPTpNC) y en 2 pacientes con HPTpHC se realizó otra técnica (hemitiroidectomía). El peso medio de la pieza quirúrgica en el grupo HPTpHC fue de 1,14 gramos mientras que en el grupo HPTpNC fue de 0,63 gramos, no resultando estadísticamente significativa la diferencia. Se confirmó la presencia de tejido paratiroideo y la reducción intraoperatoria de la PTH en 51 pacientes. En 1 paciente del grupo HPTpHC la intervención se consideró no satisfactoria. Hubo 46 pacientes que cumplieron los criterios de Miami tras la intervención (41 pacientes con HPTpHC y 5 pacientes con HPTpNC). Hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las dimensiones de la paratiroides extirpada; en el grupo HPTpHC fue de 1,4 centímetros, mientras que en el grupo HPTpNC fue de 0,9 centímetros ($p= 0,009$). Se identificó la

lesión como adenoma paratiroideo en 51 casos, en el restante no se encontró tejido patológico de ningún tipo. Tabla VIII.

Tabla VIII: variables relacionadas con la cirugía (intraoperatorias)

	HPTp HC (N=46)	HPTp NC (N=6)	Total (N=52)	p
Tiempo de intervención	Media: 114,98 Mediana: 100	Media: 114,67 Mediana: 102	Media: 114,94 Mediana: 100	0,856
Experiencia del cirujano en paratiroidectomía				0,473
<5 años	4 (8,7%)	1 (16,7%)	5	
>5 años	42 (91,3%)	5 (83,3%)	47	
Intubación difícil	4 (8,7%)	1 (16,7%)	5	0,473
Técnica quirúrgica				
Exéresis selectiva	36 (78,3%)	4 (66,7%)	40	0,612
Exploración cervical	8 (17,4%)	2 (33,3%)	10	0,324
Otra técnica	2 (4,3%)	0	2	1,000
Peso de la pieza quirúrgica extraída	Media: 1,14 Mediana: 0,9	Media: 0,63 Mediana: 0,65	Media: 1,09 Mediana: 0,9	0,262
Confirmación intraoperatoria de tejido paratiroideo	45 (97,8%)	6 (100%)	51	1,000
Reducción de la PTH intraoperatoria	45 (97,8%)	6 (100%)	51	1,000
Parámetros cuantitativos	Media: 71,38 Mediana: 73,8	Media: 69,85 Mediana: 75,8	Media: 71,20 Mediana: 74,5	1,000
Cumple criterios de Miami	41 (89,1%)	5 (83,3%)	46	0,540
Uso de drenajes	0	0	0	-
Presencia de carcinoma	0	0	0	-
Dimensiones de la paratiroides extirpada	Media: 1,4 Mediana: 1,2	Media: 0,9 Mediana: 1	Media: 1,3 Mediana: 1,2	0,009
Tipo de enfermedad				
Adenoma	45 (97,8%)	6 (100%)	51	1,000
Otro	1 (2,2%)	0	1	1,000

Variables relacionadas con la cirugía (postoperatorias). El tiempo medio de estancia en la unidad de hospitalización Cirugía General para ambos grupos fue de 2,14 días; tan solo 5 pacientes del grupo HPTpHC requirieron una estancia más larga (máximo 4 días). No hubo mortalidad postoperatoria ni necesidad de reingreso en ningún grupo. En cuanto a variables bioquímicas postoperatorias, hubo diferencias significativas entre los grupos en los niveles de calcio corregido por albúmina ($p = 0,034$) y en los niveles de vitamina D ($p = 0,039$). Tabla IX.

Tabla IX: variables relacionadas con la cirugía (postoperatorias)

	HPTp HC (N=46)	HPTp NC (N=6)	Total (N=52)	p
Tiempo de estancia postoperatorio	Media: 2,13 Mediana: 2	Media: 2 Mediana: 2	Media: 2,12 Mediana: 2	0,685
Mortalidad postoperatoria (30 días o menos)	0	0	0	-
Complicaciones en el seguimiento (1 año)	5 (10,9%)	0	5	1,000
Reingreso en los primeros 30 días tras la cirugía	0	0	0	-
Variables analíticas				
Calcio corregido por albúmina	Media: 9,38 Mediana: 9,29	Media: 8,91 Mediana: 8,94	Media: 9,32 Mediana: 9,25	0,034
Calcio ionizado	Media: 9,63 Mediana: 9,53	Media: 9,16 Mediana: 9,25	Media: 9,57 Mediana: 9,46	0,057
Calcio en orina de 24h	Media: 178,89 Mediana: 99	Media: 215 Mediana: 215	Media: 185,45 Mediana: 136	0,582
Fósforo sérico	Media: 3,29 Mediana: 3,3	Media: 3,45 Mediana: 3,61	Media: 3,31 Mediana: 3,33	0,260
Magnesio sérico	Media: 2,08 Mediana: 1,96	Media: 2,09 Mediana: 2,14	Media: 2,08 Mediana: 2,06	0,659
Vitamina D	Media: 35,41 Mediana: 32	Media: 55,75 Mediana: 54	Media: 37,3 Mediana: 34	0,039
PTH	Media: 99,8 Mediana: 87,35	Media: 99,55 Mediana: 91,7	Media: 99,77 Mediana: 87,45	0,659
Creatinina	Media: 0,8 Mediana: 0,73	Media: 0,75 Mediana: 0,76	Media: 0,8 Mediana: 0,74	0,913
Filtrado glomerular	Media: 79,38 Mediana: 86,12	Media: 81,55 Mediana: 85,91	Media: 79,66 Mediana: 86,12	0,913
Densitometría ósea	12 (16,1%)	2 (33,3%)	14	0,655

Variables relacionadas con la morbilidad postquirúrgica. Se destaca que todas las complicaciones se dieron en el grupo HPTpHC: 2 hipocalcemias transitorias, 3 lesiones del nervio laríngeo recurrente transitorias y 1 complicación local (seroma). Tabla X.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa comparando la presencia de enfermedad tiroidea, ósea o renal y la incidencia de complicaciones en el seguimiento al año ($p = 0,034$). Figura 2.

Tabla X: variables relacionadas con la morbilidad postquirúrgica

	HPTp HC (N=46)	HPTp NC (N=6)	Total (N=52)	p
Hipoparatiroidismo				
Permanente	0	0	0	-
Transitorio	0	0	0	-
Hipocalcemia				
Permanente	0	0	0	-
Transitoria	2 (4,3%)	0	2	1,000
Lesión del nervio laríngeo recurrente				
Permanente	0	0	0	-
Transitoria	3 (6,5%)	0	3	1,000
Hematoma asfíctico	0	0	0	-
Reintervención	0	0	0	-
Complicaciones locales	1 (2,2%)	0	1	1,000
Infección de la herida	0	0	0	-
Hematoma	0	0	0	-

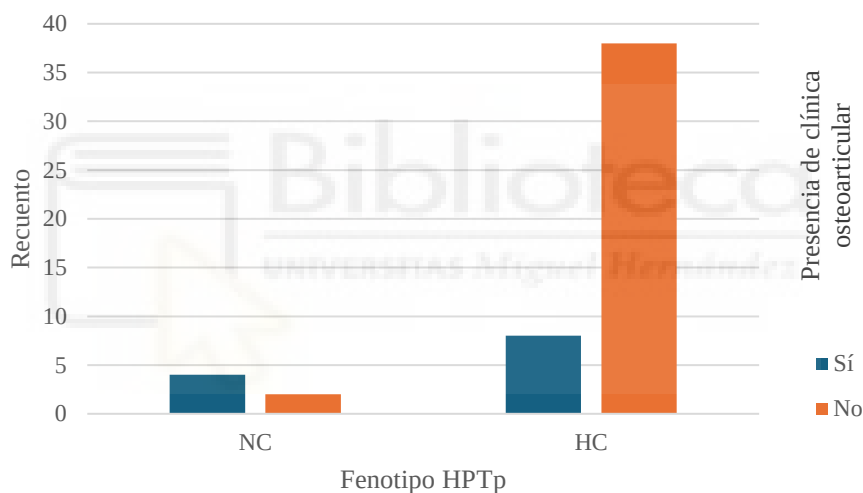


Figura 1. Datos del estudio comparativo de presencia o ausencia de clínica osteoarticular.

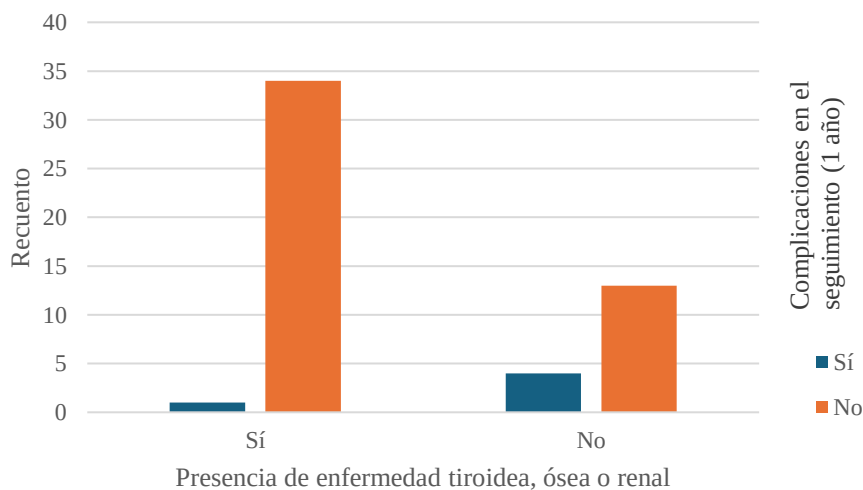


Figura 2. Datos relativos a la presencia de enfermedad tiroidea ósea o renal y la presencia o ausencia de complicaciones.

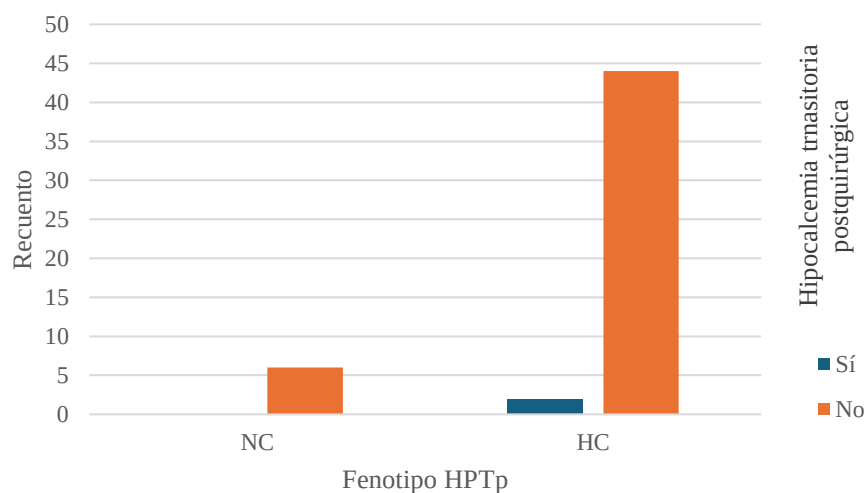


Figura 3. Datos del estudio comparativo de presencia o ausencia de hipocalcemia transitoria postoperatoria.

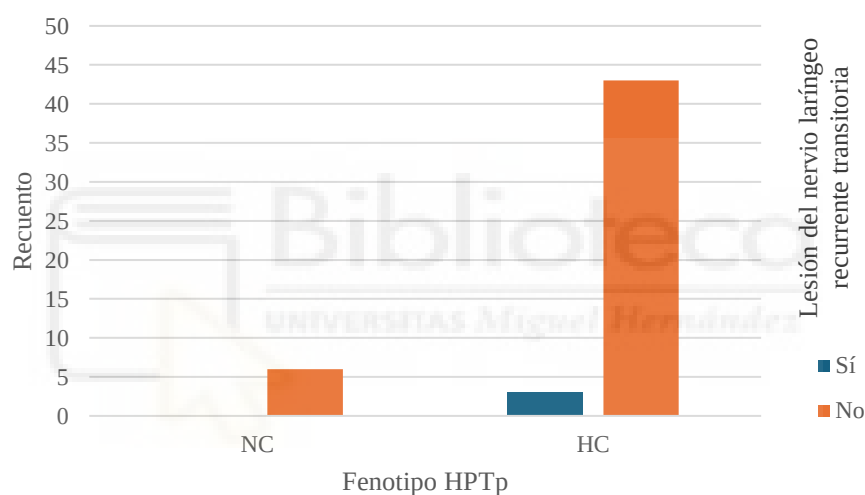


Figura 4. Datos del estudio comparativo de presencia o ausencia de lesión del nervio laríngeo recurrente transitoria.

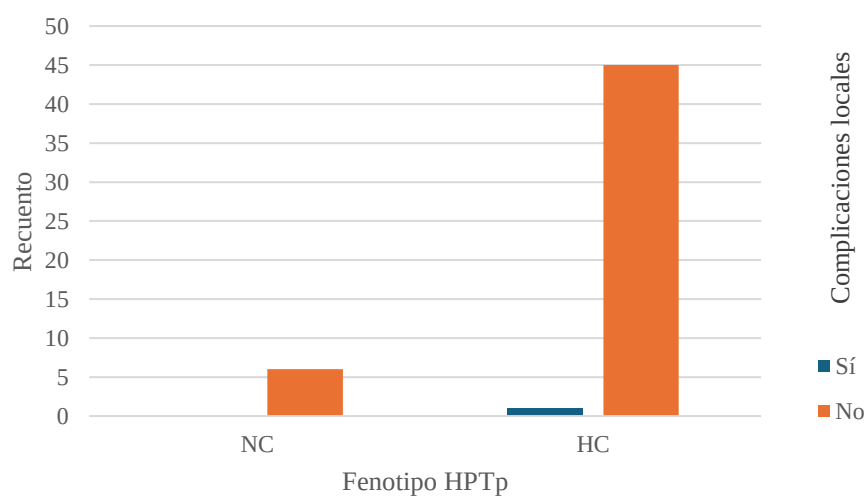


Figura 5. Datos del estudio comparativo de presencia o ausencia de complicaciones locales.

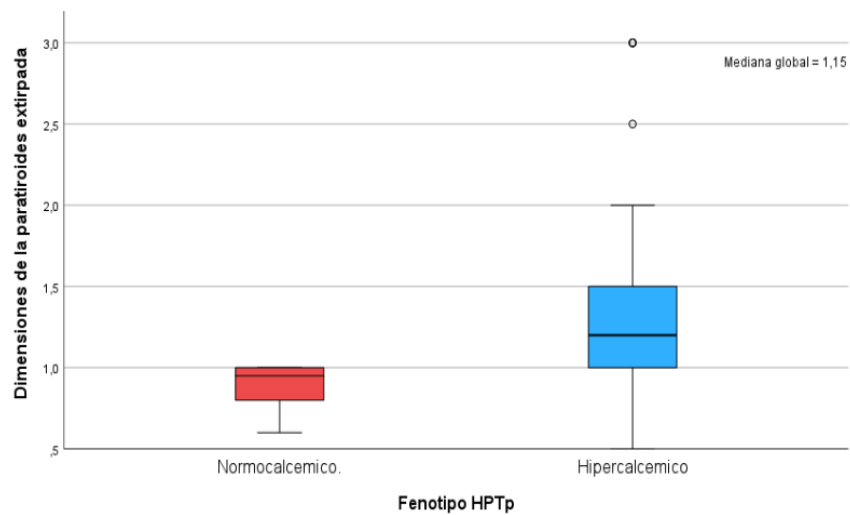


Figura 6. Datos del estudio comparativo de las dimensiones de la paratiroides extirpada.

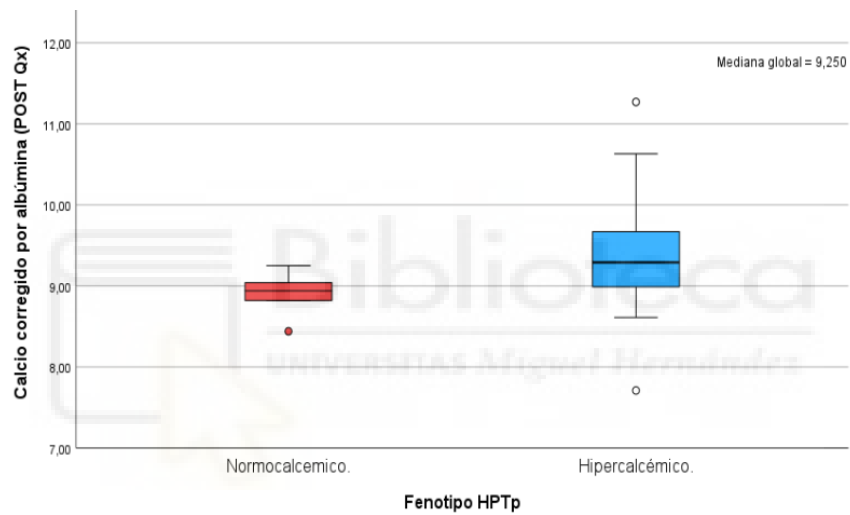


Figura 7. Datos del estudio comparativo de los niveles postoperatorios de calcio corregido por albúmina.

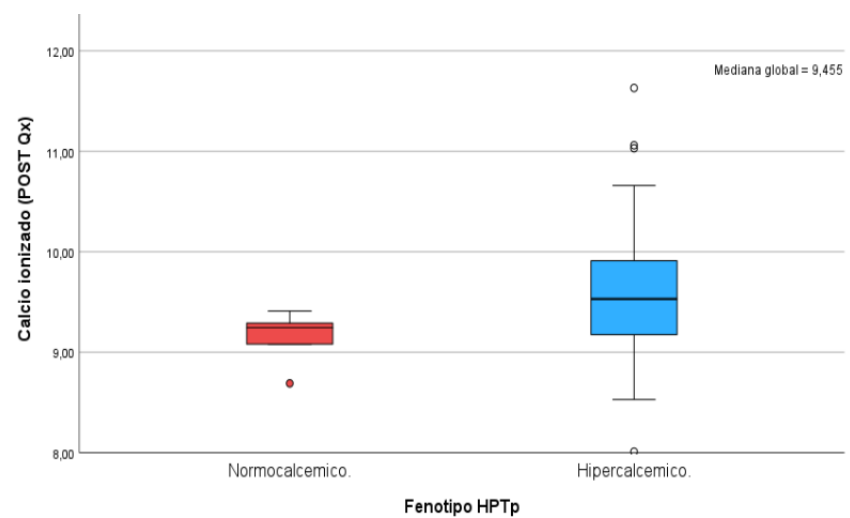


Figura 8. Datos del estudio comparativo de los niveles postoperatorios de calcio ionizado.

5. DISCUSIÓN

Nuestro estudio describe las características del paciente con HPTpNC en nuestro medio, y cómo es su manejo quirúrgico y sus resultados. De este modo hemos podido comparar estas variables respecto a otro grupo de pacientes aquejados de HPTpHC, y establecer cuan diferentes, o no, son estos dos fenotipos de HPTp entre sí.

En términos epidemiológicos, se describen amplias disparidades en cuanto a prevalencia entre gran parte de los estudios consultados sobre el tema, que se achacaban a criterios clínicos de clasificación subóptimos, poco claros y no estandarizados, con definiciones y metodologías diversas⁶. Aunque los criterios diagnósticos están claramente definidos^{4,5}, estos resultan demasiado estrictos o complicados de monitorizar, o simplemente no se tiene toda la información necesaria para caracterizar correctamente a la población estudiada; un problema importante presente en multitud de estudios es la no exclusión de la totalidad de causas secundarias de HPTp, con las consiguiente aparición de anomalías en términos de evolución e incidencia de complicaciones. Queremos destacar que en nuestro estudio hemos tratado de subsanar estas posibles interferencias seleccionando y clasificando a nuestros pacientes meticulosamente. Todas las historias clínicas revisadas se sometieron a un intenso escrutinio para descartar toda posibilidad de incluir “falsos normocalcémicos” que hubieran podido tener una calcemia oscilante desde su diagnóstico, y se descartaron rigurosamente todas las causas de HPT secundario. De esta manera se comprobó que ningún paciente tuviera déficit de vitamina D (de hecho muchos tomaban suplementación para descartar este punto), que ninguno mostrase signos de insuficiencia renal (basándonos en los parámetros de FG) y que tuviesen una ingesta adecuada de calcio y fósforo (descartando también condiciones concomitantes que redujesen la absorción intestinal de calcio).

En cuanto a parámetros de laboratorio, la literatura recomienda cuantificar los niveles de calcio ionizado idealmente, si bien en muchos estudios se opta por la medición del calcio corregido por albúmina, que es menos exacto⁷. En nuestro estudio decidimos valorar y registrar ambas variables, para tener más precisión a la hora de clasificar a nuestros pacientes. En un estudio publicado en 2024 Yankova et al.¹² se sostenía que los pacientes con HPTpNC presentaban niveles inferiores de PTH y niveles aumentados de fósforo y vitamina D en comparación con pacientes con HPTpHC. Hollowoa et al.¹¹ llegan a conclusiones similares. En nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de estos puntos. En lo referente a los niveles de PTH pensamos que esta discrepancia se pueda deber a una resistencia a la acción de la hormona a nivel óseo y renal en estos pacientes, como se postulaba en algunos estudios^{1,3}; podría deberse también a una cuestión de variabilidad individual, lo que unido al pequeño tamaño muestral del grupo normocalcémico, haya podido condicionar este y otros resultados de nuestra serie de pacientes.

En términos de presentación clínica, la literatura no es concluyente. Un estudio publicado en 2020 por J. Gomez-Ramírez et al.⁷ en el que se comparaban pacientes hipercalcémicos frente a normocalcémicos, de forma similar a nuestro estudio, no encontró diferencias en cuanto a presencia de hipertensión arterial, nefrolitiasis y clínica osteoarticular. Las revisiones de Zavatta et Clarke⁹ y la de Muñoz de Nova et al.⁸, ambas publicadas en 2021, describían resultados similares. En nuestro estudio no evaluamos marcadores de hipertensión arterial como tal, y el único factor de riesgo cardiovascular que contemplamos fue la presencia de obesidad, en la que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Por otra parte, la presencia de clínica renal / cólico nefrítico (entendido como signos de nefrolitiasis) fue exclusiva de los pacientes hipercalcémicos. En nuestra serie, sí que resultó estadísticamente significativa

la diferencia de incidencia de clínica osteoarticular (entendida como osteopenia / osteoporosis), más frecuente en los pacientes de fenotipo normocalcémico. Según nuestros datos, los pacientes con HPTpNC tendrían más probabilidades de presentar afectación de la masa ósea. De forma menos evidente y simplemente basándonos en las frecuencias “en bruto” podríamos conjeturar también que presentarían con menor frecuencia clínica renal derivada de nefrolitiasis.

Sobre la sensibilidad de las pruebas diagnósticas, el planteamiento general es que todos los pacientes requieren al menos una ecografía cervical previa para tratar de ubicar la glándula patológica y, después, complementar dicho estudio con técnicas más sensibles y menos operador-dependientes como la gammagrafía Sestamibi-Tc^{99m} y en última instancia el PET-TC colina. La bibliografía revisada^{7 8 9 10 13} sostiene que en los pacientes con HPTpNC la sensibilidad tanto de la ecografía cervical como de la gammagrafía Sestamibi-Tc^{99m} es menor, achacado en este caso a la mayor prevalencia de adenomas más pequeños y enfermedad multiglandular. Un único estudio de 2018 por Traini et al.¹⁹ no encontró tales diferencias en cuanto a sensibilidad de las pruebas, pero sí lo hizo en cuanto a la mayor incidencia de enfermedad multiglandular, describiendo también una mayor frecuencia de realización de exploraciones cervicales bilaterales y tiroidectomías en los pacientes con fenotipo normocalcémico. En nuestro estudio podemos aseverar que la ecografía cervical identificó en un 76,9% de los pacientes indicios de enfermedad, que después se confirmó en muchos casos mediante gammagrafía Sestamibi-Tc^{99m}. Tan solo 14 pacientes del grupo hipercalcémico requirieron la realización de un PET-TC colina para localizar la lesión completamente, mientras que en el grupo normocalcémico se realizó una gammagrafía en 5 casos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a modalidad quirúrgica, en 40 pacientes se llevó a cabo una exéresis selectiva y solo 12 requirieron abordajes más radicales con presencia de varias lesiones.

En cuanto al peso y tamaño de los adenomas, en nuestro estudio solo resultó estadísticamente significativa la diferencia de tamaño de las piezas quirúrgicas extraídas, con adenomas significativamente más pequeños en el grupo HPTpNC. Las diferencias en el peso de las piezas no resultaron estadísticamente significativas, si bien la tendencia de las medias (HC 1,14g > 0,63g NC) también señala hacia un peso menor en el grupo HPTpNC; todo esto coherente con la bibliografía aportada.

En cuanto a los resultados de la paratiroidectomía y la incidencia de complicaciones, el mismo estudio antes comentado¹⁹ no describía diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de lesiones de nervios laríngeos, sin que se hubiera presentado ninguna complicación de este tipo en el grupo HPTpNC y con una incidencia absolutamente marginal de lesiones transitorias del nervio laríngeo inferior en el grupo HPTpHC; de forma similar a los resultados de nuestro trabajo. Estos buenos resultados en cuanto a morbilidad quirúrgica se relacionan con el auge de la neuromonitorización intraoperatoria, que ayuda al cirujano en la identificación, y con ello, a la preservación de los nervios laríngeos recurrentes y superiores, evitando la temida parálisis de cuerdas vocales¹⁷.

En nuestro estudio ningún paciente con HPTpNC evolucionó hacia una forma hipercalcémica. La literatura no es capaz de establecer conclusiones sólidas en cuanto a la historia natural de la enfermedad, tal y como describen Cusano et al.¹⁰ y Hoong et al.¹³. En nuestro trabajo creemos que la clasificación ha sido rigurosa; nuestros pacientes normocalcémicos no dieron signos de evolución a una forma hipercalcémica en ningún momento, por lo que no parecen una forma precoz de la forma asintomática del HPTp hipercalcémico¹⁰. No obstante, esto tan solo constituye una conjetura, y creemos que se requiere más investigación en este sentido.

Fortalezas y limitaciones.

Queremos destacar como fortaleza de nuestro estudio el gran número de variables que hemos querido analizar, tratando de ser lo más exhaustivos posibles, y dándonos la posibilidad de analizar y comparar esta patología desde múltiples puntos de vista y momentos de su historia natural.

A nuestro parecer, y como ya hemos puntualizado previamente, una “limitación” de nuestro estudio es el tamaño muestral. durante la búsqueda y selección de pacientes nos dimos cuenta de la bajísima prevalencia de esta enfermedad en nuestra área, que nos complicó sobremanera el encontrar pacientes normocalcémicos susceptibles de ser incluidos. Se encontraron al menos dos pacientes más de fenotipo normocalcémico, que no se incluyeron porque bien rechazaron la cirugía o porque se encontraban en lista de espera quirúrgica. Aun con las obvias limitaciones en cuanto a potencia estadística que esto nos haya podido ocasionar, esta baja prevalencia es un dato congruente con la literatura, máxime teniendo en cuenta la rigurosidad de nuestros criterios de selección.

Otras limitaciones que se nos podrían achacar son las inherentes a todo estudio retrospectivo. Para mitigar sesgos como el de selección o el de información se confeccionaron unos criterios de inclusión y exclusión férreos, basados en las recomendaciones de la literatura revisada; también se comprobaron todas las historias manualmente, asegurando una clasificación óptima de todos los pacientes.

Continuidad de la investigación. Proyectos de futuro.

Creemos que el camino a seguir es tratar de aumentar el número de pacientes incluidos, con una recogida de datos más extendida en el tiempo, usando nuestra base de datos y experiencia como punto de partida para futuros proyectos en este campo.

En este sentido creemos que una línea de expansión del presente trabajo sería proponer un estudio clínico multicéntrico y de tipo prospectivo, que permita al investigador asegurar una recogida de datos completa y eficaz desde el comienzo.



6. CONCLUSIONES

1.-En el estudio comparativo de nuestra serie de pacientes intervenidos quirúrgicamente en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del HUSJA por HPTpHC e HPTpNC hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a presentación clínica, con mayor incidencia de manifestaciones osteoarticulares y un menor tamaño de la glándula paratiroides extirpada en el grupo normocalcémico. A nivel bioquímico, los niveles de calcio corregido por albúmina postoperatorios y los niveles de vitamina D postoperatorios fueron menores y mayores, respectivamente, en el grupo normocalcémico.

2.-El perfil del paciente intervenido por HPTp en nuestro medio particular es una mujer con una edad promedio de 60 años, con una presentación inicial asintomática y sin antecedentes familiares de enfermedad paratiroidea. Es una paciente con un riesgo anestésico y quirúrgico bajo, cuyo hallazgo anatomopatológico es un adenoma hipersecretor.

3.-En nuestro medio, la paratiroidectomía y la comprobación anatomopatológica y funcional de su correcta realización implican una intervención de casi 2 horas de duración, llevada a cabo casi siempre por un cirujano veterano y con experiencia en este tipo de operaciones. Tras la intervención el tiempo de recuperación no suele exceder los 2 días, y en el seguimiento se producen escasas complicaciones, que en caso de presentarse son de carácter reversible. La cirugía resulta generalmente satisfactoria, detectándose normalización de los niveles de calcemia de forma consistente y objetivándose una reducción significativa de la secreción de PTH.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García Martín A. 'Hiperparatiroidismo normocalcémico, ¿qué sabemos de esta entidad?'. Actualidad Médica. 2011 Sep-Dic; 96(784): 60–66.
2. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Feb;94(2):335-9. doi: 10.1210/jc.2008-1763. PMID: 19193908; PMCID: PMC3214274.
3. Martínez Díaz-Guerra G, Jódar Gimeno E, Reyes García R, Gómez Sáez JM, Muñoz-Torres M; Grupo de Trabajo de Metabolismo Mineral y Óseo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Hiperparatiroidismo primario normocalcémico: recomendaciones acerca del manejo y seguimiento [Normocalcemic primary hyperparathyroidism: recommendations for management and follow-up]. Endocrinol Nutr. 2013 Oct;60(8):456.e1-6. Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2013.01.015. Epub 2013 May 7. PMID: 23660008.
4. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Oct;99(10):3561-9. doi: 10.1210/jc.2014-1413. Epub 2014 Aug 27. PMID: 25162665; PMCID: PMC5393490.
5. Cusano NE, Cetani F. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. Arch Endocrinol Metab. 2022 Nov 11;66(5):666-677. doi: 10.20945/2359-3997000000556. PMID: 36382756; PMCID: PMC10118830.
6. 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 Apr 1;105(4):e1171–86. doi: 10.1210/clinem/dgaa084. PMID: 32072184; PMCID: PMC7069345.
7. Gómez-Ramírez J, Gómez-Valdazo A, Luengo P, Porrero B, Osorio I, Rivas S. Comparative prospective study on the presentation of normocalcemic primary hyperparathyroidism. Is it more aggressive than the hypercalcemic form? Am J Surg. 2020 Jan;219(1):150-153. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.10.032. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31662196.
 8. Muñoz de Nova JL, Sampedro-Nuñez M, Huguet-Moreno I, Marazuela Azpiroz M. A practical approach to normocalcemic primary hyperparathyroidism. Endocrine. 2021 Nov;74(2):235-244. doi: 10.1007/s12020-021-02845-4. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34386939.
 9. Zavatta G, Clarke BL. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Need for a Standardized Clinical Approach. Endocrinol Metab (Seoul). 2021 Jun;36(3):525-535. doi: 10.3803/EnM.2021.1061. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34107603; PMCID: PMC8258342.
 10. Cusano NE, Cipriani C, Bilezikian JP. Management of normocalcemic primary hyperparathyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018 Dec;32(6):837-845. doi: 10.1016/j.beem.2018.09.009. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30665550.
 11. Hollowoa BR, Spencer HJ 3rd, Stack BC Jr. Normocalcemic and Normohormonal Primary Hyperparathyroidism: Laboratory Values and End-Organ Effects. Otolaryngol Head Neck Surg. 2021 Sep;165(3):387-397. doi: 10.1177/0194599820983728. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33461421.
 12. Yankova I, Lilova L, Petrova D, Dimitrova I, Stoyanova M, Shinkov A, Kovatcheva R. Biochemical characteristics and clinical manifestation of normocalcemic primary

- hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2024 Jul;85(1):341-346. doi: 10.1007/s12020-024-03768-6. Epub 2024 Mar 15. PMID: 38489132.
13. Hoong, C.W. et al. (2024) 'Natural history and complications of normocalcemic hyperparathyroidism: A retrospective cohort study', *JBMR Plus*, 8(7). doi:10.1093/jbmrpl/ziae074.
14. Gil Carcedo-Sañudo E, De las Heras-Flórez P, Morales-Medina G, Herrero-Calvo D, Vallejo-Valdezate LA. Puntos clave en la cirugía de la glándula tiroides. *Rev ORL* [Internet]. 9 de noviembre de 2021;12(4):359-70. Disponible en: <https://doi.org/10.14201/orl.25153>
15. Marazuela M, Domínguez-Gadea L, Manuel Bravo-Linfante J, Larrañaga E. Tratamiento quirúrgico y técnicas de localización en el hiperparatiroidismo primario. *Endocrinol Nutr* [Internet]. Abril de 2009;56:20-8. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1575-0922\(09\)70852-6](https://doi.org/10.1016/s1575-0922(09)70852-6)
16. Irvin GL, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *Am J Surg* [Internet]. Octubre de 1991;162(4):299-302. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(91\)90135-z](https://doi.org/10.1016/0002-9610(91)90135-z)
17. Zhu Y, Gao DS, Lin J, Wang Y, Yu L. Intraoperative Neuromonitoring in Thyroid and Parathyroid Surgery. *J Laparoendosc Amp Adv Surg Tech* [Internet]. 1 de julio de 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/lap.2020.0293>
18. Pandian TK, Lubitz CC, Bird SH, Kuo LE, Stephen AE. Normocalcemic hyperparathyroidism: A Collaborative Endocrine Surgery Quality Improvement Program analysis. *Surgery*. 2020 Jan;167(1):168-172. doi: 10.1016/j.surg.2019.06.043. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31543325.
19. Traini E, Bellantone R, Tempera SE, Russo S, De Crea C, Lombardi CP, Raffaelli M. Is parathyroidectomy safe and effective in patients with normocalcemic primary

- hyperparathyroidism? *Langenbecks Arch Surg.* 2018 May;403(3):317-323. doi: 10.1007/s00423-018-1659-0. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29541851.
20. Z Toribio-Ruano I, García-Martín M, Sánchez-Mora B, Torrico-Román PD. Manejo quirúrgico del hiperparatiroidismo primario con pruebas de localización prequirúrgicas negativas. *Rev ORL [Internet]*. 14 de diciembre de 2021:e27570. Disponible en: <https://doi.org/10.14201/orl.27570>
21. Lui MS, Clemente-Gutierrez U, Vodopivec DM, Chang SL, Shirali AS, Huang BL, Chiang YJ, Fisher SB, Grubbs EG, Guise TA, Graham PH, Perrier ND. Parathyroidectomy for Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism is Associated with Improved Bone Mineral Density Regardless of Postoperative Parathyroid Hormone Levels. *World J Surg.* 2023 Feb;47(2):363-370. doi: 10.1007/s00268-022-06756-x. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36195677.
22. Cesareo R, Di Stasio E, Vescini F, Campagna G, Cianni R, Pasqualini V, Romitelli F, Grimaldi F, Manfrini S, Palermo A. Effects of alendronate and vitamin D in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int.* 2015 Apr;26(4):1295-302. doi: 10.1007/s00198-014-3000-2. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25524023.
23. Brardi S, Cevenini G, Verdacchi T, Romano G, Ponchietti R. Use of cinacalcet in nephrolithiasis associated with normocalcemic or hypercalcemic primary hyperparathyroidism: results of a prospective randomized pilot study. *Arch Ital Urol Androl.* 2015 Mar 31;87(1):66-71. doi: 10.4081/aiua.2015.1.66. PMID: 25847900.

8. ANEXOS



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JUAN DE ALICANTE

D. Eduardo Arroyo Úcar, Secretario del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario San Juan de Alicante,

CERTIFICA

Que este Comité, en su reunión de fecha 25 de Febrero de 2025, ha evaluado la propuesta de la investigadora **D^a. Asunción Candela Gomis**, del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Universitario San Juan de Alicante, para que sea realizado el proyecto de investigación titulado **"HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO NORMOCALCÉMICO: COMPARACIÓN DIAGNÓSTICA, CLÍNICA Y QUIRÚRGICA CON EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO HIPERCALCÉMICO"**. Código de Comité: **25/010**.

y que considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados los procedimientos para obtener el consentimiento informado.
- El tratamiento de la información del estudio se realizará conforme a la legislación vigente de protección y confidencialidad de los datos en relación a los métodos, riesgos y tratamiento de los mismos tal y como se contempla en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016.

y que este Comité da su aprobación a dicho estudio para que sea realizado por **D^a. Asunción Candela Gomis**, del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Universitario San Juan de Alicante.

Lo que firmo en San Juan, a 26 de Febrero de 2025

SECRETARIO DEL CEI

EDUARDO|
ARROYO|UCAR

Firmado digitalmente por
EDUARDO|ARROYO|UCAR
Fecha: 2025.02.28 07:45:54
+01'00'

Fdo.: Eduardo Arroyo Úcar