



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

**Programa de Doctorado en Medicina 3139  
Plan de Investigación (R.D. 99/2011)**

**Utilidad de la Paratohormona intraoperatoria en la  
cirugía del hiperparatiroidismo primario: importancia  
de su porcentaje de descenso y su valor final como  
predictor de curación de la enfermedad**

**Doctorando**

**ALI MAHMOUD ISMAIL HAMED**

**Directores**

**CARLOS SÁNCHEZ JUAN  
FRANCISCO LEOPOLDO VILLALBA FERRER  
ANTONIO VÁZQUEZ PRADO**

**Mayo 2019**

**TESIS DOCTORAL**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA  
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA  
UNIVERSIDAD DE VALENCIA**



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

**Programa de Doctorado en Medicina 3139  
Plan de Investigación (R.D. 99/2011)**

**Utilidad de la Paratohormona intraoperatoria en la  
cirugía del hiperparatiroidismo primario: importancia  
de su porcentaje de descenso y su valor final como  
predictor de curación de la enfermedad**

**Doctorando**

**ALI MAHMOUD ISMAIL HAMED**

**Directores**

**CARLOS SÁNCHEZ JUAN  
FRANCISCO LEOPOLDO VILLALBA FERRER  
ANTONIO VÁZQUEZ PRADO**

**Mayo 2019**

**TESIS DOCTORAL**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA  
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA  
UNIVERSIDAD DE VALENCIA**

D. Carlos Sánchez Juan, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de Valencia, Jefe del Servicio de endocrinología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

D. Antonio Vázquez Prado, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de Valencia. Médico Adjunto del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

D. Francisco Leopoldo Villalba Ferrer. Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de Valencia. Coordinador de la Sección de Cirugía Endocrina del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Como directores de la tesis titulada **“Utilidad de la Paratohormona intraoperatoria en la cirugía del hiperparatiroidismo primario: importancia de su porcentaje de descenso y su valor final como predictor de curación de la enfermedad”**

Autorizamos a D. Ali Mahmoud Ismail Hamed, licenciado en Medicina y Cirugía y autor de la misma bajo nuestra dirección, para su lectura y defensa

Dr. C. Sánchez Juan    Dr. A. Vázquez Prado    Dr. F. Villaba Ferrer

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, quiero expresar mi gratitud a los directores de la tesis, sin su inestimable ayuda esta no habría visto la luz y ha sido un auténtico privilegio el haber podido trabajar con los tres.

Al Dr. Carlos Sánchez Juan por haber puesto a mi servicio su dilatada experiencia y gran prestigio al aceptar dirigir esta tesis, por su disposición absoluta, su sensibilidad a la hora de las correcciones y sus consideraciones siempre acertadas tanto en la forma como en el contenido.

Al Dr. Francisco Villalba Ferrer por su enorme interés, por su amistad y el apoyo incondicional que me ha brindado en todo momento, porque supo trasmitirme su ilusión y porque, en gran parte, este trabajo es fruto de su insistencia.

Al Dr. Antonio Vázquez Prado, al que nunca podre corresponder como merecería tantos años de enseñanza y aprecio y por ser una de las personas que más ha influenciado en mi vida, tanto personal como profesional. Por si no fuera suficiente la deuda de gratitud que con él tengo contraída por honrarme cada día con su amistad, me ha distinguido al dirigir este trabajo.

Me gustaría dar las gracias a todos los integrantes, facultativos y residentes, del servicio de cirugía general y del aparato digestivo del

Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. En especial al Dr. José Miguel Ivorra Cano y el Dr. Javier Precioso Estiguin por haberme brindado todo su apoyo y su saber hacer cuando decidí dedicarme a la cirugía endocrina y a la Dra. Pilar Albors Bagá, mi compañera de guardias, a la que siempre estaré agradecido por su comprensión y complicidad.

Por supuesto, mi agradecimiento más profundo y sentido es para mi familia.

A mis padres, Mahmoud e Isaaf, por educarme como persona, guiarme y permitirme el lujo de instruirme en la carrera que había elegido, esta tesis es fruto de su sacrificio durante tantos años. A mis hermanos, Hussein y Hassan, y mis hermanas, Daed, Hanan y Fatima, por su cariño y apoyo.

A mi esposa Suzanne por su compañía, generosidad y empatía y por su constante estímulo y comprensión para sobrellevar el abandono al que ha estado sometida durante todas las horas que nos ha robado este trabajo.

También gracias a mis hijos Adam y Rayan que han sido mi mayor inspiración, espero que algún día lleguen a entender el motivo por el que no he podido dedicarles la atención que merecen.

*A Mahmoud e Isaaq.*

*A Suzanne.*

# ÍNDICE.

## I. INTRODUCCIÓN.

Página 1

### I.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

### I.2. GLÁNDULAS PARATIROIDES.

I.2.1. Embriología.

I.2.2. Anatomía descriptiva.

I.2.3. Histología.

I.2.4. Fisiología.

### I.3. BIOSÍNTESIS DE LA PTH.

I.3.1. Regulación de la PTH.

I.3.2. Acciones de la PTH.

### I.4. HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.

I.4.1. Epidemiología.

I.4.2. Etiopatogenia.

I.4.3. Fisiopatología.

I.4.4. Formas de presentación del HPTP.

1.4.4.1. HPTP sintomático.

I.4.4.2. HPTP asintomático.

I.4.4.3. HPTP normocalcémico.

I.4.5. Diagnóstico.

I.4.6. Tratamiento.

I.4.7. Técnica quirúrgica.

## II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

Página 38

### II.1. SITUACIÓN ACTUAL Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.

### II.2. HIPÓTESIS.

### II.3. OBJETIVOS.

II.3.1. Objetivo principal.

II.3.2. Objetivos secundarios.

### **III. MATERIAL Y MÉTODO.**

**Página 46**

III.1. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

III.2. TIPO DE ESTUDIO.

III.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

III.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

III.5. FUENTE DE INFORMACIÓN.

III.6. VARIABLES DEL ESTUDIO.

III.7. TECNOLOGÍA EMPLEADA.

III.7.1. PTH.

III.7.2. PTHio.

III.7.3. Calcio.

III.7.4. Fósforo.

III.7.5. Creatinina.

III.7.6. Vitamina D.

III.7.7. Ecografía.

III.7.9. Gammagrafía <sup>99m</sup>Tc-sestamibi.

III.7.10. Interpretación de los resultados de las pruebas de imagen.

III.7.11. Interpretación de los resultados de la PTHio.

III.8. METODOLOGÍA.

III.9. GRUPOS DEL ESTUDIO.

III.10. ELECCIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA.

III.11. ESTUDIO ESTADÍSTICO.

### **IV. RESULTADOS.**

**Página 69**

IV.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO.

IV.1.1. Datos demográficos.

IV.1.2. Etiología.

IV.1.3. Topografía.

IV.1.4. Patología tiroidea asociada.

IV.1.5. Parámetros analíticos prequirúrgicos.

IV.1.6. Parámetros analíticos postquirúrgicos a lo largo del estudio.



- IV.1.7. Sintomatología.
- IV.1.8. Estudios de localización por imagen.
- IV.1.9. Técnica quirúrgica.
- IV.1.10. Porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.
- IV.1.11. Resultados a los 6 meses y a los 10 años de seguimiento.
- IV.1.12. Grupos de estudio.

## IV.2. ESTUDIO COMPARATIVO.

- IV.2.1. Datos demográficos: resultados en función de la edad y el sexo.
- IV.2.2. Parámetros analíticos previos a la cirugía.
  - IV.2.2.1. Tipo de patología y anatomía patológica.
  - IV.2.2.2. Descenso PTHio superior o igual al 50% (Miami).
  - IV.2.2.3. Normalización de la PTHio.
  - IV.2.2.4. Curación, persistencia, recurrencia, recidiva y PTHe.
- IV.2.3. Tipo de enfermedad.
  - IV.2.3.1. Correlación entre pruebas de imagen y tipo de enfermedad.
  - IV.2.3.2. Correlación entre tipo de enfermedad y criterio Miami.
  - IV.2.3.3. Correlación entre el tipo de enfermedad y criterio de normalización.
  - IV.2.3.4. Curación y persistencia a los 6 meses según tipo de enfermedad.
  - IV.2.3.5. Curación y recurrencia a los 10 años según tipo de enfermedad.
  - IV.2.3.6. Relación entre el tipo de enfermedad y el HTPe a los 6 meses y 10 años.
  - IV.2.3.7. Relación entre tipo de enfermedad y los grupos de estudio según el porcentaje de descenso y normalización de PTHio.
  - IV.2.3.8. Relación entre tipo de enfermedad y el valor final de la PTHio.
- IV.2.4. Evolución postoperatoria a los 6 meses y 10 años de seguimiento según si se cumple o no criterio de Miami.
- IV.2.5. Evolución postoperatoria a los 6 meses y 10 años de seguimiento dependiendo de la normalización o no de la PTHio.

IV.2.6. Porcentaje de descenso de la PTHio.

IV.2.6.1. Porcentaje de descenso según concordancia de ecografía y gammagrafía preoperatorias.

IV.2.6.2. Porcentaje de descenso según el tipo de enfermedad y la etiología.

IV.2.6.3. Evolución postoperatoria a los 6 meses y 10 años de seguimiento según el porcentaje de descenso de la PTHio.

IV.3. GRUPOS DE ESTUDIO.

IV.3.1. Resultados según grupos de estudio en función del descenso igual o superior al 50% y normalización de la PTHio.

IV.3.1.1. Datos demográficos y valores de laboratorio pre y postoperatorios.

IV.3.1.2. Resultados globales a los 6 meses y 10 años de seguimiento.

IV.3.1.3. Persistencia a los 6 meses de seguimiento.

IV.3.1.4. HPTe a los 6 meses de seguimiento.

IV.3.1.5. Recurrencia a los 10 años de seguimiento.

IV.3.1.6. HPTe a los 10 años de seguimiento.

IV.3.2. Resultados según grupos de estudio en función del valor final de la PTHio.

IV.3.2.1. Datos demográficos y valores de laboratorio pre y postoperatorios.

IV.3.2.2. Resultados globales a los 6 meses y 10 años de seguimiento.

IV.3.2.3. Persistencia a los 6 meses de seguimiento en función del valor final de la PTHio.

IV.3.2.4. HPTe a los 6 meses de seguimiento en función del valor final de la PTHio.

IV.3.2.5. Recidiva a los 10 años de seguimiento en función del valor final de la PTHio.

IV.3.2.6. Recurrencia a los 10 años de seguimiento en función del valor final de la PTHio.

IV.3.2.7. Tasas de curación y recurrencia según el valor final de la PTHio.

IV.3.2.8. HPTe a los 10 años de seguimiento en función del valor final de la PTHio.

IV.3.3. Hiperparatiroidismo eucalcémico: Correlaciones con el déficit de vitamina D y la recurrencia.

## **V. DISCUSIÓN.**

**Página 141**

### **V.1. DATOS EPIDEMIOLOGICOS y CLINICOS DE LA MUESTRA.**

V.1.1. Edad y sexo.

V.1.2. Sintomatología.

V.1.3. Tipo de enfermedad y anatomía patológica.

V.1.4. Pruebas de imagen.

V.1.5. PTH intraoperatoria.

### **V.2. PERSISTENCIA, RECURRENCIA Y HIPERPARATIROIDISMO EUCALCEMICO.**

### **V.3. RELACION ENTRE EL HIPERPARATIROIDISMO EUCALCEMICO Y LA RECURRENCIA.**

### **V.4. GRUPOS DE ESTUDIO SEGÚN EL PORCENTAJE DE DESCENSO DE LA PTHio Y SU VALOR FINAL.**

V.4.1. Porcentaje de descenso de la PTHio.

V.4.2. Valor final de la PTHio (VFPTHio).

## **VI. CONCLUSIONES.**

**Página 191**

## **VII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

**Página 193**

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA.**

**Página 195**

## **SÍMBOLOS, ABREVIATURAS, SIGLAS**

AP: Anatomía patológica.

BMN: Bocio multinodular.

BUN: Bocio uninodular.

Ca: Calcio.

CMI: Cirugía mínimamente invasiva.

dL: decilitros.

D: Digestivo.

DE: Desviación estándar.

DMO: Densidad mineral ósea.

DS: Desviación estándar.

Eco: Ecografía.

ESM: Error estándar de la media.

FN: Falso negativo.

FP: Falso positivo.

Gammagrafía MIBI: Gammagrafía <sup>99m</sup>Tc-sestamibi.

H: Hombre.

HIPO-PT: Hipo-paratiroidismo.

HPTe: Hiperparatiroidismo eucalcémico.

HPTP: Hiperparatiroidismo primario.

HTA: Hipertensión arterial.

IQ: Intervención quirúrgica.

IRMA: Ensayo inmunoradiométrico.

M: Mujer.

ME: Músculo-esquelético.  
MEN: Neoplasia endocrina múltiple.  
mg: miligramos.  
MIBI: Metoxi-isobutil isonitrilo.  
MIP: Paratiroidectomía mínimamente invasiva.  
mL: Mililitros.  
n: Número.  
ng: nanogramos.  
NP: Neuropsíquico.  
OR: Odds ratio.  
R: Renal  
PAAF: Punción - aspiración con aguja fina.  
pg: Picogramos.  
PID: Paratiroides inferior derecha.  
PII: Paratiroides inferior izquierda.  
pmol: Picomol.  
PSD: Paratiroides superior derecha.  
PSI: Paratiroides superior izquierda.  
PTH: Paratohormona.  
PTHio: Paratohormona intraoperatoria.  
PW-Doppler: Doppler de ondas pulsadas.  
RET: Reorganizado durante la transfección.  
RIA: Radioinmunoanálisis.  
RIQ: Rango intercuartil.  
RMN: Resonancia magnética nuclear.  
Rx: Radiografía.

Sestamibi: Hexa-metoxi-isobutil-isonitrilo.

SPECT: Tomografía de emisión monofotónica.

TAC: Tomografía axial computarizada.

TRIS: Tris(hidroximetil)aminometano (HOCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CNH<sub>2</sub>).

T-Score: marcador T.

VFPTHio: Valor final de la Paratohormona intraoperatoria.

VN: Verdadero negativo.

VP: Verdadero positivo.

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.

vs: Versus.

## **TABLAS.**

Tabla I. Parámetros analíticos preoperatorios.

Tabla II. Valores del calcio postoperatorio a lo largo del estudio.

Tabla III. Valores de PTH y vitamina D postoperatorio a lo largo del estudio.

Tabla IV. Sensibilidad y VPP de las pruebas de imagen.

Tabla V. Porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.

Tabla VI. Descenso de la PTHio  $\geq 50\%$  (Miami) y curación a los 6 meses.

Tabla VII. Descenso de la PTHio  $\geq 50\%$  (Miami) y curación a los 10 años.

Tabla VIII. Precisión del criterio de Miami.

Tabla IX. Normalización de la PTHio y curación a los 6 meses.

Tabla X. Normalización de la PTHio y curación a los 10 años.

Tabla XI. Precisión del criterio de normalización.

Tabla XII. Resultados a los 6 meses y 10 años.

Tabla XIII. Distribución de los pacientes según los grupos de estudio

Tabla XIV. Grupos de estudio según el valor final de la PTHio.

Tabla XV. Persistencia, recurrencia y recidiva según edad.

Tabla XVI. Resultados a los 6 meses y 10 años de seguimiento.

Tabla XVII. Resultados a los 6 meses y 10 años según sexo.

Tabla XVIII. Valores analíticos preoperatorios según tipo de enfermedad y anatomía patológica.

Tabla XIX. Valores de calcio, PTH y vitamina D preoperatorios según descenso de la PTHio  $\geq 50\%$ .

Tabla XX. Valores de calcio, PTH y vitamina D preoperatorios según normalización de la PTHio.

Tabla XXI. Correlación entre los parámetros analíticos preoperatorios y la persistencia de la enfermedad.

Tabla XXII. Correlación entre los parámetros analíticos preoperatorios y la recidiva de la enfermedad.

Tabla XXIII. Correlación entre los parámetros analíticos preoperatorios y la recurrencia de la enfermedad.

Tabla XXIV. Correlación entre los parámetros analíticos preoperatorios y la HPTe a los 6 meses de seguimiento.

Tabla XXV. Correlación entre los parámetros analíticos preoperatorios y la HPTe a los 10 años de seguimiento.

Tabla XXVI. Correlación entre ecografía y gammagrafía MIBI concordantes y tipo de enfermedad.

Tabla XXVII. Correlación entre gammagrafía MIBI y tipo de enfermedad.

Tabla XXVIII. Correlación entre criterio de Miami y tipo de enfermedad.

Tabla XXIX. Correlación entre el criterio de normalización y el tipo de enfermedad.

Tabla XXX. Curación y persistencia a los 6 meses según tipo de enfermedad.

Tabla XXXI. Riesgo de persistencia según el tipo de enfermedad.

Tabla XXXII. Curación y recurrencia según el tipo de enfermedad.

Tabla XXXIII. HPTe a los 6 meses de seguimiento según tipo de enfermedad.

Tabla XXXIV. HPTe a los 10 años de seguimiento según tipo de enfermedad.

Tabla XXXV. Tipo de enfermedad según el grupo de estudio y el descenso de la PTHio  $\geq 50\%$ .

Tabla XXXVI. Probabilidad de descenso de la PTHio y su normalización según el tipo de enfermedad.

Tabla XXXVII. Grupos de estudio según valor final de la PTHio en función del tipo de enfermedad.



Tabla XXXVIII. Probabilidad de pertenecer a los diferentes grupos de estudio según valor final de la PTHio en función del tipo de enfermedad.

Tabla XXXIX. Persistencia, recurrencia e HPTE según cumplimiento de los criterios de Miami.

Tabla XL. Persistencia, recurrencia e HPTE según criterio de normalización.

Tabla XLI. Porcentaje de descenso de la PTHio según concordancia de pruebas de imagen.

Tabla XLII. Porcentaje de descenso de la PTHio según el tipo de enfermedad.

Tabla XLIII. Porcentaje de descenso de la PTHio según la etiología.

Tabla XLIV. Porcentaje de descenso de la PTHio y resultados a los 6 meses de la cirugía.

Tabla XLV. Porcentaje de descenso de la PTHio y resultados a los 10 años de la cirugía.

Tabla XLVI. Datos demográficos y valores de laboratorio pre y postoperatorios según grupos de estudio en función de los criterios Miami y normalización de la PTHio.

Tabla XLVII. Resultados a los 6 meses según el porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.

Tabla XLVIII. Resultados a los 10 años según el porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.

Tabla XLIX. Persistencia según el porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.

Tabla L. Probabilidad de curación entre grupos según el porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.

Tabla LI. HPTE a los 6 meses según el porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.

Tabla LII. Riesgo de HPTE a los 6 meses entre grupos según el porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.

Tabla LIII. Recurrencia según el porcentaje de descenso y normalización de la PTHio

Tabla LIV. HPTe a los 10 años según el porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.

Tabla XLV. Riesgo de HPTe a los 10 años entre grupos según el porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.

Tabla XLVI. Datos demográficos y valores de laboratorio pre y postoperatorios según el valor final de la PTHio.

Tabla XLVII. Resultados a los 6 meses según el valor final de la PTHio.

Tabla XLVIII. Resultados a los 10 años según el valor final de la PTHio.

Tabla XLIX. Persistencia según el valor final de la PTHio.

Tabla LX. Probabilidad de curación a los 6 meses entre grupos según el valor final de la PTHio.

Tabla LXI. HPTe a los 6 meses según el valor final de la PTHio.

Tabla LXII. Riesgo de HPTe a los 6 meses entre grupos según el valor final de la PTHio.

Tabla LXIII. Recidiva según el valor final de la PTHio.

Tabla LXIV. Riesgo de recidiva entre grupos según el valor final de la PTHio.

Tabla LXV. Recurrencia según el valor final de la PTHio.

Tabla LXVI. Riesgo de recurrencia entre grupos según el valor final de la PTHio

Tabla LXVII. Tasa estimada de curación según valor final de PTHio a lo largo del estudio.

Tabla LXVIII. Tasa estimada de recurrencia según valor final de PTHio a lo largo del estudio

Tabla LXIX. HPTe a los 10 años según el valor final de la PTHio.

Tabla LXX. Correlación entre la vitamina D y el HPTe a los 6 meses de la cirugía.

Tabla LXXI. Correlación entre la vitamina D y el HPTe a los 10 años de la cirugía.

Tabla LXXII. Relación entre HPTe y recurrencia tras cirugía.

## **FIGURAS.**

Gráfica 1. Distribución por edad.

Gráfica 2. Distribución de la media de edad según sexo.

Gráfica 3. Anatomía Patológica.

Gráfica 4. Topografía.

Gráfica 5. Patología tiroidea asociada.

Gráfica 6. Sintomatología.

Gráfica 7. Técnica quirúrgica.

# **I. INTRODUCCIÓN**

## **I. INTRODUCCIÓN.**

### **I.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.**

Las glándulas paratiroides fueron los últimos órganos de mamíferos en ser descubiertos. S. Sandstrom fue el primero en describirlos en humanos en 1880 y las denominó glándulas paratiroides al encontrarlas en la proximidad del tiroides. Casi 30 años antes, en 1852, R. Owen las había visualizado y documentado durante la autopsia de un rinoceronte en el zoo de Londres.

En 1891 F.D. von Reclinghausen describió la osteítis fibrosa quística y en su informe de la autopsia destaca la presencia de una paratiroides aumentada de tamaño, pero no relaciona ambas patologías, siendo M. Askanasi en 1905 el que establece la conexión entre la enfermedad ósea y el tumor de paratiroides.

Esta conexión sería verificada posteriormente por varios autores que seguían pensando que la enfermedad primaria estaba en el hueso, siendo finalmente en 1915 cuando F. Schlagenhauser afirmó que la afectación esquelética estaba causada por el aumento del tamaño de la glándula paratiroides y no al contrario.

En 1925 (el mismo año en que Félix Mandel realiza la primera paratiroidectomía satisfactoria), J.B. Collip describe por primera vez la parathormona (PTH), confirmando la naturaleza endocrina de las glándulas paratiroides y que son las responsables de la secreción de la hormona.

Años antes, el mismo Collip y G. Hanson habían descrito la relación entre el calcio y un extracto de las glándulas paratiroides, este último al observar mejoría en un paciente con tetania tras administrarles extracto acuoso de paratiroides equino).

En 1940, F. Albright describió las características claves del calcio, fosfato y metabolismo óseo y varios trastornos asociados a este, entre ellos el hiperparatiroidismo primario (HPTP). La PTH fue purificada en 1959, casi cuatro décadas después de que Collip la describiera.

A finales de la década de los 60 y principios de los 70 del siglo pasado, varios trabajos lograron determinar la secuencia de la fracción amino-terminal 1-34 en bovinos y en humanos, estableciendo que esa región era la fracción biológicamente activa de la hormona, resultando clave en el desarrollo de las técnicas de radioinmunoanálisis.

A mediados de los años 80 se realizaron los primeros ensayos por técnicas inmuno-radiométricas (IRMA) que

desplazaron a los métodos de radioinmunoensayo para medir la PTH. Los primeros ensayos por IRMA requerían incubación nocturna y no eran aptos para utilizar durante una cirugía paratiroidea <sup>(1,2)</sup>.

En el año 1988, S.R. Nussbaum <sup>(3)</sup> utilizó un método más rápido en la medición de la PTH, pero asociado a una cirugía de exploración bilateral.

Casi simultáneamente Y. Chapuis en Francia, y G.L. Irvin en Miami, introducen la monitorización intraoperatoria de la PTH durante una cirugía paratiroidea más limitada, en pacientes con imágenes de localización previas y sientan la base para una técnica que sería ampliamente empleada y supondría un gran avance en la transición hacia la paratiroidectomía selectiva <sup>(3)</sup>.

## **I.2. GLÁNDULAS PARATIROIDES.**

### **I.2.1. Embriología.**

El conocimiento del desarrollo embrionario de las glándulas paratiroides es esencial para el manejo del hiperparatiroidismo primario ya que explica la situación de las glándulas paratiroides y su posible localización anómala, sobre todo aquellas relacionadas con la migración embrionaria que se presenta en el 5% de los casos y puede ocasionar fracaso de la cirugía e hiperparatiroidismo persistente.

Las glándulas paratiroides se originan en estructuras endodérmicas, las bolsas branquiales, durante la quinta semana de vida fetal para después migrar hacia su sitio definitivo al comienzo de la séptima semana <sup>(4)</sup>.

Las paratiroides superiores se desarrollan a partir de la cuarta bolsa branquial y, tras un corto trayecto, descienden para situarse finalmente en su posición habitual en la cara posterior del polo superior de la glándula tiroides, a la altura del cartílago cricoides, pero en caso de descenso anómalo se pueden encontrar en otras posiciones como en el espacio retroesofágico, dentro de las vainas vasculares, en mediastino posterior o intraparenquimatosas en el polo superior del tiroides.

Las paratiroides inferiores se originan en la tercera bolsa branquial y migran arrastradas por los esbozos del timo (que tiene el mismo origen embriológico) hacia la región mediastínica y se desprenden de este para ocupar su posición a nivel de la cara lateral del polo inferior del lóbulo tiroideo correspondiente.

Dado el trayecto más largo de las paratiroides inferiores, estas son más variables en su topografía y presentan más tendencia a la ectopia que las superiores, pudiendo interrumpir su descenso antes o acompañar al timo a localizaciones más bajas en el tórax, pudiendo situarse en mediastino anterior o



medio, bifurcación carotídea, paraesofágicas, dentro del parénquima tiroideo e incluso en pericardio <sup>(5,6)</sup>.

### **I.2.2. Anatomía descriptiva.**

Normalmente hay cuatro glándulas paratiroides, dos superiores y dos inferiores, pero este número puede variar y se han descrito menos de cuatro glándulas en el 5% y cinco glándulas en hasta en el 13% los casos, y, aunque algunas publicaciones han reportado la presencia de hasta ocho glándulas resulta raro encontrar más de cinco.

Su forma también es variable, suelen ser ovaladas (80% de las veces), pero pueden ser aplanadas, sobre todo cuando están en situación subcapsular sobre el tiroides, y también tubulares o bilobuladas.

Normalmente miden unos 4 a 6 mm de largo, 2 a 4 mm de ancho y tienen un espesor de 2 mm. Una glándula normal raramente rebasa los 10 mm de longitud ni los 5 mm en alguno de sus diámetros transversales.

Su color es característicamente pardo, y esto unido a su consistencia más firme permite diferenciarlas de los lóbulos de grasa que a menudo las albergan y ocultan.

El peso promedio de todas las glándulas es de alrededor de 120 mg en el hombre y de 125 mg en la mujer, con un peso

individual para cada glándula entre 25 y 40 mg, y aunque esto es variable, cuando una glándula pesa más de 60 mg se puede considerar patológica.

Las glándulas paratiroides están ricamente irrigadas de sangre gracias principalmente a una rama de la arteria tiroidea inferior.

En el caso de las paratiroides inferiores esto ocurre en el 95% de los casos, siendo del 80-85% en el caso de las paratiroides superiores. El 20% restante son irrigadas por la rama posterior de la arteria tiroidea superior o por la arcada marginal posterior de Evans.

El drenaje venoso corre paralelo a los vasos arteriales para drenar finalmente en la yugular interna <sup>(5,6,7)</sup>.

En situación ortotópica, las paratiroides superiores se encuentran la mayoría de las veces a nivel de la cara posterolateral del polo superior del tiroides, en situación profunda, a la altura del cartílago cricoides en un círculo de unos 2,5 cm de diámetro inmediatamente por encima de la entrada en el tiroides de las ramas terminales de la arteria tiroidea inferior.

En relación con el nervio recurrente, las paratiroides superiores se hallan en un área de un centímetro alrededor de la entrada del nervio en la laringe.

Las paratiroides inferiores, en situación ortotópica, se sitúan en la cara lateral del lóbulo tiroideo inferior, en un círculo similar, pero por debajo de las ramas terminales de la arteria tiroidea inferior y más superficialmente (anterior) que las superiores. Ese espacio está limitado por arriba por el cruce de la arteria tiroidea inferior con el nervio recurrente, y por abajo por el ligamento tirotímico hasta su entrada en el tórax <sup>(5,8,9)</sup>.

### **I.2.3. Histología.**

Las glándulas paratiroides están revestidas por una delgada cápsula de tejido conectivo de colágeno de la cual parten septos que penetran en la glándula dividiéndola en lobulillos. Son el soporte de los vasos sanguíneos que proporcionan a las glándulas paratiroides una rica irrigación.

El parénquima glandular está formado por tres tipos de células: células principales, células oxifíticas y las células claras, estas últimas no están siempre presentes.

Las células principales son las más abundantes y las responsables de la síntesis y secreción de la PTH. Poseen un citoplasma que presenta todas las características de una célula secretora endocrina: núcleo claro en posición central, un retículo endoplasmático y un aparato de Golgi altamente desarrollados que reflejan la intensa síntesis de proteínas y unos gránulos secretores que contienen la hormona paratiroidea.

Las células exofíticas se encuentran entre las células principales, son menos numerosas, pero más grandes que estas. Su citoplasma es más eosinófilo por su gran riqueza en mitocondrias. Presenta un aparato de Golgi menos desarrollado, de menor tamaño, raramente dispone de retículo endoplasmático y no presenta gránulos de secreción. Su función no es conocida<sup>(8,9)</sup>. Estos elementos se acompañan a partir de la pubertad de tejido graso en forma de adipocitos.

El número de adipocitos se reduce en caso de hiperplasia o adenoma siendo este dato de gran importancia para el diagnóstico anatomopatológico, aunque desde el punto de vista histológico una glándula adenomatosa es indistinguible de una hiperplásica y la presencia de una región comprimida de tejido normal en el adenoma no es criterio fiable para diferenciarlos según algunos autores<sup>(6)</sup>.

#### **I.2.4. Fisiología.**

El tejido óseo es el principal reservorio de calcio ya que contiene el 99% del calcio total, el 1% restante tiene una importancia fisiológica primordial ya que es un elemento esencial en la fisiología de la membrana celular (canales de calcio), transducción de señales, actividad enzimática y coagulación, entre otras funciones.

En plasma, el calcio sérico medido representa la suma del calcio ligado (53%) y calcio libre o ionizado (47%).

El calcio unido incluye:

- Calcio unido a proteínas (45%), especialmente albúmina, representa una reserva de disponibilidad inmediata.
- Calcio unido con aniones formando complejos (8%) en forma de bicarbonato, fosfato, citrato.

El calcio ionizado es la forma fisiológicamente activa y el elemento fundamental de la regulación de la secreción de la PTH. Solo el calcio ionizado y el que forma complejos aniónicos es difusible en todo el medio extracelular y ultrafiltrable por el glomérulo renal <sup>(10)</sup>.

En un sujeto normal, las variaciones diurnas en el nivel de calcio sérico son inferiores al 5%. Esta homeostasis, asegurada por el equilibrio entre la absorción digestiva, la excreción tracto urinario, almacenamiento y liberación ósea de calcio, depende de dos factores: la hormona paratiroidea (PTH) y el metabolito activo de la vitamina D: el 1,25-dihidroxicolecalciferol o Calcitriol.

Los principales órganos involucrados en este ciclo homeostático son las glándulas paratiroides, el hueso, el riñón y el intestino <sup>(11)</sup>.

### **I.3. BIOSÍNTESIS DE LA PTH.**

La PTH es un polipéptido compuesto por una sola cadena de 84 aminoácidos.

El gen responsable de su síntesis se ubica en el brazo corto del cromosoma 11, que codifica un péptido de 115 aminoácidos, la preproparathormona, que se escinde rápidamente para dar lugar a un péptido de 90 aminoácidos, la parathormona, que es el precursor inmediato de la PTH y difiere de esta por presentar una extensión hexapéptido amino terminal muy básico.

La síntesis de la preproparathormona tiene lugar en ribosomas contiguos a la membrana del retículo endoplasmático de la célula principal y dentro de este, la secuencia hidrófoba de 25 aminoácidos es escindida para dar lugar a la parathormona, que es transferida al aparato de Golgi donde se separan los 6 aminoácidos para dar lugar a la PTH, que es la forma activa de la hormona.

Todo el proceso de síntesis, desde la transcripción de genes hasta la escisión de la parathormona dura apenas unos 20 minutos y la PTH es finalmente almacenada y preparada para ser secretada en respuesta a varios estímulos.

En plasma, la PTH circulante corresponde a una mezcla de PTH intacta, biológicamente activa, y fragmentos N y C

terminales secretados por las células principales o resultantes del metabolismo periférico de la PTH <sup>(10,11)</sup>.

### **I.3.1. Regulación de la PTH.**

El principal regulador de la secreción de la PTH es la concentración sérica del ion calcio.

Las elevaciones de la calcemia disminuyen, pero no suprimen totalmente, la secreción de la PTH. Concentraciones bajas de calcio sérico estimulan su rápida secreción, especialmente cuando la instauración de la hipocalcemia es brusca, siendo tan importante para el estímulo la rapidez de la pérdida del calcio sérico como su amplitud, lo que infiere una protección adicional contra esta situación.

El efecto del magnesio sobre la secreción de PTH es complejo. La hipermagnesemia aguda inhibe la secreción de PTH, mientras que la hipomagnesemia aguda le estimula. Sin embargo, la hipomagnesemia crónica disminuye la secreción de PTH.

El calcitriol (metabolito activo de la vitamina D) se comporta como un potente inhibidor de la transcripción de PTH. El fosfato por su parte estimula la secreción de PTH al inducir descenso de los niveles del calcio sérico <sup>(10)</sup>.

### I.3.2. Acciones de la PTH.

- **Acción sobre el riñón:**

La PTH aumenta la reabsorción tubular de calcio y disminuye la del fosfato, aumenta la tasa de reabsorción de iones magnesio e hidrogeniones al tiempo que reduce la de los iones sodio, potasio y de aminoácidos. La mayor absorción de calcio ocurre en la parte final de los túbulos distales y en la parte proximal de conductos colectores y en menor medida en las ramas ascendentes del asa de Henle. Otra de las acciones importantes de la PTH en el túbulo proximal es la estimulación de la producción de  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ , metabolito activo de la vitamina D, este efecto es más tardío que el del transporte del calcio.

- **Acciones sobre el hueso:**

La PTH estimula la reabsorción ósea incrementando la actividad y el número de osteoclastos. También estimula formación de hueso nuevo pero su efecto neto es aumentar la liberación de calcio y fosfato a la sangre.

- **Acciones sobre el intestino:**

La PTH no actúa de forma directa sobre el intestino, sin embargo, al estimular la síntesis renal de calcitriol favorece indirectamente la absorción intestinal de calcio y fosfato <sup>(10,12,13)</sup>.



#### **I.4. HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.**

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es un trastorno caracterizado por una regulación anormal en la producción de la PTH por parte del calcio, lo que conduce a una sobreproducción o producción inapropiada de PTH en relación con los niveles del calcio sérico. Este aumento de los valores de PTH determina un aumento en la resorción ósea, aumento en la reabsorción de calcio y la excreción de fosfato, así como aumento de la síntesis de calcitriol a nivel renal. En consecuencia, los pacientes afectados de HPTP presentan hipercalcemia junto valores inadecuadamente aumentados o normales de PTH en plasma, hipofosforemia (50%) e hipercalciuria (30-40%)<sup>(13)</sup>.

##### **I.4.1. Epidemiología.**

El HPTP es uno de los trastornos endocrinológicos más frecuentes y supone la primera causa de hipercalcemia en pacientes no hospitalizados. Su diagnóstico aumentó a partir de la década de los 70 del siglo pasado en los países industrializados tras la incorporación del calcio sérico a los análisis automatizados de cribado de rutina. Aunque es difícil establecer la prevalencia real de la enfermedad debido a la existencia de numerosos casos asintomáticos no diagnosticados, en la actualidad se estima una prevalencia del 0,2-1% de la población adulta, siendo la incidencia aproximada de unos 20-30/100.000 habitantes por año<sup>(13,14)</sup>.

El HPTP afecta con mayor frecuencia a las mujeres que a los hombres con una relación de 3/1 y aunque puede ocurrir en cualquier momento de la vida, su incidencia se incrementa con la edad, siendo más frecuente a partir de la sexta década de la vida con una edad promedio al diagnóstico de 55 años <sup>(15,16)</sup>.

#### **I.4.2. Etiopatogenia.**

El HPTP puede ser adquirido (HPTP esporádico) en más del 90% de los casos, o asociado a síndromes hereditarios poco frecuentes, incluyendo neoplasia endocrina múltiple (MEN1 y MEN2) y el HPTP familiar no asociado a MEN. En casos muy raros puede ser debido a irradiación cervical previa en la infancia o ingesta crónica de litio.

El 85% de los casos de HPTP son debidos a la presencia de un adenoma solitario benigno, el 12-15% a hiperplasia de una o más glándulas, en el 2% puede haber adenoma doble o triple y menos del 1% de los pacientes presentan carcinoma de paratiroides. Las formas hereditarias se asocian más a hiperplasia glandular <sup>(16,17)</sup>.

La etiopatogenia del HPTP es poco clara ya que los factores implicados en su génesis son en gran parte desconocidos. La mayoría de los adenomas solitarios y también de los casos de hiperplasia corresponden a expansiones monoclonales u oligoclonales.

Una minoría de estas expansiones tiene base genética ya que se han descrito mutaciones que afectan a oncogenes (Ciclina D1, RET) o genes supresores tumorales localizados en su mayoría en el cromosoma 11.

También, la radiación externa del cuello a edades tempranas incrementa el riesgo de padecer HPTP a largo plazo.

Por otra parte, algunos estudios han asociado la terapia con litio de forma crónica con el HPTP <sup>(12,18)</sup>.

### **I.4.3. Fisiopatología.**

La PTH es, junto con la forma activa de la vitamina D, los principales reguladores de la homeostasis del calcio. El correcto funcionamiento de numerosos procesos intra y extracelulares depende del mantenimiento de las concentraciones séricas del calcio dentro de un límite muy estrecho.

El principal regulador de la secreción de PTH es la concentración sérica de calcio. Pequeñas reducciones en la calcemia estimulan su secreción mientras que la elevación de los niveles de calcio sérico reduce, pero no suprime del todo, la secreción de PTH por un mecanismo de retrocontrol.

En el HPTP existe una regulación anormal en la producción de PTH debida a un estímulo mantenido de las

glándulas paratiroides en el que intervienen sensores y receptores. La concentración de calcio iónico regula la secreción aguda de PTH por la interacción con su receptor-sensor localizado en la membrana de las células principales paratiroides.

Los fallos en la regulación más lenta de la producción de PTH, donde ya intervienen procesos de hipertrofia e hiperplasia de la glándula que conllevan al aumento de su tamaño, depende tanto del calcio sérico como del fosfato y la vitamina D, esta última actuando a través de un receptor nuclear específico.

La hipocalcemia estimula el crecimiento de las células paratiroides mientras que los metabolitos de la vitamina D lo inhiben <sup>(6,17,18,19)</sup>.

#### **I.4.4. Formas de presentación del HPTP.**

La presentación clínica del HPTP ha cambiado a partir de los años 70 del siglo pasado con la inclusión sistemática del calcio sérico dentro de las determinaciones de bioquímica básica.

La forma clásica de la enfermedad con gran afectación renal (litiasis renal recidivante y nefrocalcinosis) y ósea (osteítis fibrosa quística) solo está presente en menos del 10% de los pacientes diagnosticados de HPTP en la actualidad y el 80% se encuentran asintomáticos al diagnóstico o presentan síntomas

inespecíficos como fatiga, debilidad y alteraciones mentales leves <sup>(19)</sup>.

#### **I.4.4.1. HPTP sintomático.**

##### **1. Manifestaciones esqueléticas.**

La afectación clásica del HPTP a nivel esquelético es la osteítis fibrosa quística que se caracteriza por la resorción ósea subperióstica a nivel de las falanges distales y los extremos de las clavículas, cráneo en sal y pimienta, quistes óseos y tumores pardos en los huesos largos que pueden ocasionar deformidades y fracturas patológicas <sup>(20,21)</sup>.

En la actualidad, esta complicación está presente en menos del 5% de los pacientes, siendo la alteración esquelética más evidente al diagnóstico una osteopenia sutil con pérdida ósea preferentemente a nivel del hueso cortical.

La masa ósea esta típicamente disminuida a nivel del radio distal (rico en hueso cortical) y esta conservada a nivel vertebral (rico en hueso trabecular) y tiene valores intermedios en la cadera. La conservación de la conectividad trabecular y la microarquitectura ósea diferencian esta afectación de la osteoporosis postmenopáusica <sup>(21)</sup>. Cabe destacar que un porcentaje considerable de pacientes afectados de HPTP leve presenta riesgo aumentado de fracturas a pesar de que no haya evidencia radiológica de osteopenia <sup>(12)</sup>.

## **2. Manifestaciones renales.**

La incidencia de la litiasis renal ha disminuido considerablemente, pasando del 50% en los años 60 del siglo pasado al 15-20% en la actualidad, aun así, sigue siendo la complicación clínica más frecuente del HPTP afectando sobre todo a pacientes jóvenes. Cuando se presenta suele ser bilateral y recidivante. El 5% de los pacientes con litiasis renal recidivante suele tener HPTP.

Otras manifestaciones renales son la hipercalcemia, que se presenta en 30-40% y la nefrocalcinosis o depósito difuso de complejos de calcio en el parénquima renal en el 6% de los casos.

En muchas ocasiones las únicas manifestaciones de la enfermedad pueden ser la poliuria y la polidipsia junto con disminución del aclaramiento de la creatinina <sup>(22)</sup>.

## **3. Otras manifestaciones.**

Los síntomas digestivos se presentan en diferente grado en el HPTP. Puede haber dolor abdominal, náuseas, vómitos y anorexia y pueden ser ocasionados por la hipercalcemia en si o estar en relación con la enfermedad renal y/u ósea.

Los pacientes con HPTP presentan úlcera péptica y pancreatitis con mayor frecuencia que la población general.

Las alteraciones neuromusculares son poco específicas y pueden consistir en fatiga, debilidad, depresión y una leve disminución en las habilidades cognitivas.

El HPTP se asocia de forma estadísticamente significativa a una serie de enfermedades cuya causa efecto con el exceso de PTH o la hipercalcemia no está bien aclarado, entre ellas se destaca la hipertensión arterial (HTA), la pseudogota y la queratopatía en banda, entre otras <sup>(20,21)</sup>.

#### **4. Crisis paratirotóxica.**

Se presenta en el 5% de los pacientes. Se trata de un cuadro clínico grave en el que predominan los trastornos de la conciencia y una astenia extrema acompañados de poliuria, polidipsia, deshidratación e insuficiencia renal prerrenal. A veces también puede asociar una pancreatitis aguda.

Es consecuencia de una hipercalcemia marcada (>14 mg/dl) que puede aparecer como complicación final de un curso subagudo o bien bruscamente, sin antecedentes previos sugestivos de HPTP.

Suele darse en pacientes de edad avanzada tras un periodo de inmovilización forzada por enfermedades intercurrentes o intervenciones quirúrgicas y precisa de un diagnóstico y tratamiento urgentes por sus graves consecuencias <sup>(23,24)</sup>.

#### **I.4.4.2. HPTP asintomático.**

Actualmente es la forma de presentación más frecuente suponiendo el 80% de los casos. Se diagnostica por la presencia de hipercalcemia detectada en una analítica de rutina o durante el estudio de otros procesos independientes.

El resto de los pacientes presentan formas poco evolucionadas de HPTP y se diagnostican por presentar síntomas vagos tales como astenia, debilidad muscular, depresión, constipación, náuseas y vómitos, polidipsia, poliuria y anorexia o bien durante el estudio de una osteoporosis con o sin antecedentes de fractura ósea.

Hasta un 4% de los pacientes afectados de HPTP presentan aplastamiento vertebral por osteoporosis <sup>(6,20,23)</sup>.

#### **I.4.4.3. HPTP normocalcémico.**

En raras ocasiones la enfermedad se presenta como un hiperparatiroidismo normocalcémico, caracterizado por niveles normales o ligeramente elevados de calcio y con PTH aumentada junto una marcada elevación de niveles de fosfatasas alcalinas e imágenes radiológicas típicas de un HPTP evolucionado. Estos pacientes suelen presentar una grave deficiencia de vitamina D (el calcitriol puede ser indetectable en sangre).



Por otro lado, también se han descrito HPTP con valores de PTH en el límite alto de la normalidad y sin déficit de vitamina D <sup>(6,25)</sup>. En estos casos es importante la determinación de los niveles de vitamina D y de sus metabolitos en sangre para poder diferenciar el cuadro de HPTP incipiente, en el que se eleva la PTH antes que la calcemia, de otros cuadros en los que la elevación de PTH es secundaria a un déficit de vitamina D (en estos casos es obligatorio suplementar los niveles de vitamina D como primer paso en la estrategia terapéutica) <sup>(26,27)</sup>.

#### **I.4.5. Diagnóstico.**

##### **1. Determinaciones de laboratorio.**

El diagnóstico del HPTP es bioquímico y se confirma cuando hay hipercalcemia o calcio corregido en el límite alto en presencia de PTH elevada.

Otros parámetros analíticos que se deben considerar y que sirven para realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades son: el fósforo sérico que puede estar bajo en el 50% de los casos y la calciuria que está elevada en el 40%. Se debe además determinar la creatinina y su aclaramiento ya que el riñón es el principal órgano diana de la PTH, así mismo, las fosfatasas alcalinas y la vitamina D y sus metabolitos son de gran importancia para completar el estudio del metabolismo óseo <sup>(28,29)</sup>.

## 2. Pruebas de localización preoperatorias.

La importancia de la utilización de técnicas de imagen en el HPTP no radica en su contribución al diagnóstico, que como se ha comentado con anterioridad se basa en criterios estrictamente bioquímicos, sino en la localización de la glándula o glándulas patológicas para facilitar la elaboración de la estrategia quirúrgica y sirven para minimizar la agresión quirúrgica en lo posible garantizando los resultados <sup>(16,30)</sup>.

Entre las pruebas de imagen más importantes por su eficacia y utilización en la actualidad se encuentran:

- ◆ Ecografía. La ecografía de alta resolución tiene una sensibilidad para la localización de la glándula patológica que oscila entre el 60 y el 80% dependiendo de los estudios.

Esa oscilación en la sensibilidad es debida a que es operador dependiente y guarda también relación con la etiología del cuadro, siendo más sensible para la detección de adenoma que para la hiperplasia.

Es una técnica de bajo coste, no invasiva y de fácil disponibilidad. Tiene además otra ventaja que es la de permitir la evaluación de la glándula tiroides y la detección de la enfermedad nodular de la misma.

Su mayor limitación está en relación con la ectopia glandular ya que las glándulas situadas a nivel retroesofágico, retrotraqueal o en mediastino, no pueden ser detectadas por ecografía al ser áreas de sombra acústica no accesible al transductor <sup>(31,32,33)</sup>.

♦ Gammagrafía <sup>99</sup>Tc-sestamibi (gammagrafía MIBI). Es la mejor técnica de localización preoperatoria de las glándulas, con una sensibilidad superior al 85% y un valor predictivo positivo cercano al 95%. Para su utilización se administra un radiofármaco, el (<sup>99</sup>Tc-sestamibi) y se obtienen imágenes a los 10 minutos y a las 2 horas. Es una excelente prueba para identificar de principio las ectopias glandulares <sup>(34,35)</sup>.

Sus principales limitaciones son la hiperplasia paratiroidea, que disminuye considerablemente su sensibilidad y la presencia de patología nodular tiroidea asociada, que puede suponer retención anormal del radiofármaco y similar tejido paratiroideo patológico <sup>(36,37)</sup>.

Por este motivo se han desarrollado modificaciones técnicas que mejoran la sensibilidad en estos casos, tales como la variante tomográfica con combinación de imágenes tridimensionales SPECT, fusión con imágenes tomográficas (MIBI-SPECT-TC) que dan imágenes de mayor resolución, mejorando la detección de glándulas ectópicas y de enfermedad

multiglandular. También el uso de estas técnicas mejora la sensibilidad cuando el paciente presenta nódulos tiroideos (38,39,40).

En la actualidad, la gammagrafía MIBI se utiliza de manera conjunta con la ecografía de alta resolución. Esta combinación mejora de forma importante los parámetros evaluados (sensibilidad, especificidad, y valores predictivos), ya que la gammagrafía está basada en la actividad funcional de las glándulas paratiroides, mientras que la ecografía proporciona una imagen de alta resolución con una precisa descripción de la localización anatómica, por lo que hoy en día se considera el “*gold standard*” en la localización preoperatoria de las glándulas paratiroides con una sensibilidad cercana al 96% (40).

- ◆ Otras técnicas de imagen. Otras técnicas de imagen no invasivas como la RMN o la TAC son menos sensibles que la ecografía y su indicación se establece ante la sospecha de enfermedad ectópica (41).

La TAC en cuatro dimensiones añade a la tomografía en tres dimensiones una dimensión adicional, otorgada por cambios en la perfusión, presentando las glándulas hiperfuncionantes una rápida captación y lavado en comparación con glándulas paratiroides normales, brindando así información anatómica y funcional.

Según algunos estudios presenta mayor sensibilidad que la gammagrafía MIBI y ecografía <sup>(42,43)</sup>, teniendo utilidad en predecir enfermedad glandular múltiple. Su principal limitación radica en su baja disponibilidad.

Otras técnicas, como la arteriografía o el cateterismo venoso con detección selectiva de PTH, son técnicas invasivas y su indicación se daría únicamente en los casos de HPTP persistente o recurrente con ecografía y gammagrafía negativas.

### **3. Pruebas de localización intraoperatorias.**

♦ Monitorización intraoperatoria de PTH (PTHio). La monitorización intraoperatoria de la PTH fue introducida a finales de los años 80 y principios de los 90 del siglo pasado, tras el desarrollo de técnicas de laboratorio capaces de realizar una determinación rápida de la PTH circulante, cuya vida es tan corta, inferior a 5 minutos, que permite comprobar los cambios en su concentración plasmática tras la exéresis del tejido paratiroideo patológico. Supuso un gran avance y fue uno de los pilares más importantes para la transición desde la técnica abierta (bilateral y unilateral) hacia la paratiroidectomía selectiva <sup>(44,45,46)</sup>.

Es una prueba diagnóstica y de eficacia terapéutica, ya que, su determinación peroperatoria permite constatar que con un descenso cuyo gradiente de caída cumpla los criterios de curación previamente establecidos (Miami, Viena, etc.), se ha

alcanzado el éxito quirúrgico con la garantía de extirpación completa de todo el tejido patológico secretor.

Sin embargo, a pesar del tiempo transcurrido desde su implantación, no hay un acuerdo unánime en cuanto al método empleado para su ejecución, existiendo todavía en la actualidad muchos aspectos que son objeto de discusión, tales como los tipos de muestras basales a emplear, el momento de la extracción de las muestras post-exeréticas, la vía de obtención de la sangre, etc. Tampoco hay consenso en la interpretación de los resultados para justificar y aceptar su validez <sup>(47,48,49,50,51)</sup>.

Esta circunstancia ha dado lugar a la aparición de distintos criterios de interpretación de la prueba, siendo los más reconocidos los siguientes:

- Criterio de Miami: descenso de la PTH  $\geq$  50% con respecto al valor previo más elevado (pre-incisional o pre-escisional). La muestra pre-escisional pretende evitar la interferencia de teóricos picos de concentración de PTH producidos durante la manipulación del adenoma que pueden prolongar la curva de disminución de la PTHio.
- Criterio de Viena: descenso de la PTH  $\geq$  50% con respecto al valor basal (pre-incisional).

- Criterio de Roma: descenso de PTH  $\geq 50\%$  con respecto al valor más alto (pre-incisional o pre-escisional), y/o PTH en rango normal a los 20 minutos post-escisión, y/o una cifra a los 20 minutos post-escisión inferior en al menos 7,5 pgr/mL a la cifra de los 10 minutos.
- Criterio de Halle: descenso de la PTH por debajo de 35 pgr/mL a los 15 minutos post-escisión.

Las indicaciones de la determinación intraoperatoria de PTH también son motivo de controversia y aunque muchos grupos la emplean de forma rutinaria en paratiroidectomía selectiva en pacientes con una sola prueba de localización preoperatoria positiva o dos pruebas no concordantes, sus indicaciones específicas pueden ser las siguientes:

- Sospecha de patología multiglandular
- Reintervenciones (HPTP persistente o recurrente)
- HPTP ectópico
- Carcinoma de paratiroides
- Pacientes con estudios de localización negativos para intentar lateralizar el procedimiento <sup>(52,53,54,55)</sup>.

Si bien en general, respecto a la tasa de curación, no existe diferencia significativa entre el abordaje convencional bilateral y las técnicas mínimamente invasivas con uso de PTHio, la comparación entre pacientes con estudios de

localización positivos preoperatorios operados por abordaje unilateral sin PTHio con respecto a aquellos operados por técnicas mínimamente invasivas, ya sea abierta o video-asistida pero con PTHio, muestran un porcentaje de curación superior en estos últimos (91,9 frente a 99,1).

Esta ventaja parece diluirse cuando el paciente tiene dos estudios de localización previos concordantes, aunque los estudios de localización pueden resultar equívocos entre sí en un 35% de los pacientes con HPP <sup>(56)</sup>.

Las limitaciones de la PTHio están sobre todo en relación a los falsos positivos (falsos descensos) y los falsos negativos (falsos no descensos).

Un falso negativo determina una conversión innecesaria a una exploración más extensa, con el consiguiente aumento en la morbilidad y el incremento del tiempo quirúrgico y los costes. Para evitar esos falsos no descensos se ha propuesto la repetición de la medición de PTHio en un tiempo más tardío (20 minutos) y así poder identificar estos casos

. Los falsos positivos son raros, se dan en menos del 3% y suponen una incorrecta predicción de curación, con persistencia de la enfermedad.



Son debidos con gran frecuencia a la presencia de adenomas dobles y a la hiperplasia multiglandular insuficientemente tratada.

En el adenoma doble, uno de ellos puede ser claramente dominante, y al extirparlo permite el descenso de la PTH a valores supuestamente curativos, pero con persistencia de la enfermedad a posteriori por el otro adenoma.

En la hiperplasia multiglandular insuficientemente tratada, la exéresis inicial de la glándula más grande permite descensos superiores al 50% pero que no son curativos en realidad) (6,57).

Para evitar los falsos descensos, algunos grupos proponen la aplicación de criterios de curación más estrictos, entre los cuales está la exigencia de la normalización de los valores de PTHio o gradientes de descenso más elevados.

- ♦ Minigammacámara portátil. Consiste en la inyección de <sup>99</sup>Tc-sestamibi previamente a la cirugía con el objetivo de identificar y extirpar la glándula captante mediante la obtención de una imagen similar a la de la gammagrafía, pero en este caso intraoperatoriamente con ayuda de una minicámara portátil.

Fue descrita por primera vez a mediados de los años 90 y aunque han sido publicados buenos resultados por varios grupos, su uso no se ha generalizado, en parte por las dificultades

técnicas como información confusa de la medición, por fallo del equipo y por problemas logísticos <sup>(58)</sup>.

Su coste beneficio no está claro y su indicación podría darse en casos complejos tales como como reintervenciones por persistencia o recurrencia del HPTP o cirugía cervical previa por otros motivos y también en casos de ectopias.

#### **I.4.6. Tratamiento.**

La cirugía sigue siendo el en único tratamiento curativo del HPTP, sin embargo, la técnica empleada ha evolucionado, al igual que la clínica y su presentación <sup>(59)</sup>, con el paso del tiempo y el mejor conocimiento de la enfermedad, en parte gracias a la aparición y mejora de las técnicas de localización preoperatorias (gammagrafía sobre todo) e intraoperatorias (PTHio principalmente y gammacámara portátil).

Los criterios para la indicación quirúrgica también han evolucionado y tras el último consenso elaborado por el cuarto taller internacional para el manejo del HPTP asintomático en el año 2013, la cirugía se recomienda en todos los casos sintomáticos y en pacientes asintomáticos que cumplan alguno de los siguientes criterios:

- edad inferior a 50 años
- calcemia con valor de 1 mg/dL sobre el límite superior del rango normal

- densidad mineral ósea (DMO) con T-Score  $< -2,5$  en columna lumbar, cadera, cuello femoral, tercio distal del radio y/o fractura vertebral diagnosticada por imagen (Rx lateral de columna dorso-lumbar, TAC o RMN)
- Tasa de filtración glomerular  $< 60$  ml/min
- Calciuria de 24 h  $> 400$  mg/dL y riesgo de cálculos aumentado obtenido mediante técnicas de análisis de riesgo bioquímico
- Evidencia de nefrolitiasis oculta o nefrocalcinosis en pruebas de imagen (Rx, Eco, TAC)
- imposibilidad para el seguimiento médico.

A los pacientes no candidatos a cirugía se recomienda el seguimiento con control anual de la calcemia y la función renal y anual o bianual de la masa ósea (densitometría) y en caso de progreso de la enfermedad proceder a la cirugía.

En estos casos se debe corregir el déficit de vitamina D en caso de existir, para mantenerlo en niveles superiores a 30 mg/dl y se recomienda tratamiento con Cinacalcet, bifosfonatos o Raloxifeno ya que varios estudios han demostrado que reducen la calcemia y pueden producir pequeños aumentos en la densidad mineral ósea <sup>(60,61,62,63)</sup>.

#### I.4.7. Técnica quirúrgica.

- **Exploración bilateral.**

La técnica clásica con exploración bilateral para la visualización de las cuatro glándulas y extirpación de la glándula o glándulas patológicas fue la técnica “*gold estándar*” desde la primera paratioridectomía realizada por Mendel en 1925 con buenos resultados y cifras de curación superiores al 95% con morbilidad mínima (1-3%) en manos de cirujanos expertos <sup>(64,65)</sup>.

A partir de los años 80 del siglo pasado se ha abandonado, primero en favor de la exploración unilateral propuesta por S. Tibblin (extirpación de la glándula patológica y realizar biopsia a la otra glándula ipsilateral) <sup>( 66 )</sup> y posteriormente, a partir del mejor desarrollo de las técnicas de localización preoperatorias y el empleo de la PTHio, ha ido ganando peso el abordaje más selectivo con técnicas mínimamente invasivas. ya que presentan resultados similares en cuanto al éxito, pero con menor tasa de morbilidad, menor tiempo quirúrgico, mejor coste y estancia hospitalaria más corta <sup>(67,68,69,70,71,72)</sup>.

Aún con todo, la exploración bilateral sigue siendo de elección en algunos casos, tal como:

- pruebas de localización preoperatorias negativas.

- cirugía del cáncer de paratiroides.
- patología tiroidea asociada que precisa de tratamiento quirúrgico.
- HPTP familiar (aunque en el HPTP familiar no ligado a formas hereditarias puede haber hiperplasia de una sola glándula, su baja incidencia no justifica abordajes más limitados) <sup>(6,73,74,75,76)</sup>.

Otras indicaciones relativas de la exploración bilateral son:

- hiperparatiroidismo por uso prolongado de Litio (debido a su mayor asociación con enfermedad multiglandular) <sup>(77)</sup>.
- pacientes con radioterapia previa del cuello o cirugía tiroidea previa (en estos casos las técnicas selectivas han demostrado buenos resultados).
- paratiroidectomía de emergencia por crisis paratirotóxica (no se suele disponer de tiempo para realizar pruebas preoperatorias y la posibilidad de reintervención se acerca al 7%) <sup>(78)</sup>.

- **Paratiroidectomía selectiva.**

Considerando que el HPTP esporádico es debido en el 85% de los casos a un adenoma único y que este podía ser localizado previamente, con la mejora de las técnicas de imagen,

sobre todo la gammagrafía MIBI y la ecografía y el uso de la PTHio, a partir de los años 90 se comenzó a emplear la paratiroidectomía selectiva. Esta técnica permite un abordaje directo sobre el adenoma sin necesidad de explorar el resto de glándulas paratiroides, con resultados equiparables a los de la exploración bilateral en cuanto a curación pero con grandes ventajas respecto a esta que van desde motivos estéticos (incisión más pequeña), menor dolor postoperatorio, menor tiempo de intervención, menor coste económico al poder realizarse en régimen ambulatorio acortando la estancia hospitalaria y sobre todo menor morbilidad (hipocalcemia y lesiones recurrenciales <sup>(72,79)</sup>).

La paratiroidectomía selectiva es una intervención mínimamente invasiva que abarca diversos tipos de abordajes: abordaje lateral abierto (es la técnica más empleada), abordaje central abierto, abordaje central video-asistido y abordaje lateral endoscópico.

Sea cual sea la técnica empleada, su éxito depende en gran medida de la selección de los pacientes y de la precisión de pruebas de localización preoperatorias, siendo la concordancia entre gammagrafía y ecografía la mejor garantía para una paratiroidectomía selectiva de éxito. En este caso no parece justificado el empleo de la PTHio, pero resulta una excelente

herramienta cuando las pruebas preoperatorias no son concordantes <sup>(80,81,82)</sup>.

En la actualidad, la paratiroidectomía selectiva (sobre todo la abierta) es la técnica más empleada en la mayoría de pacientes excepto en los que se sospecha una enfermedad multiglandular por presencia de antecedentes familiares o ingesta de litio (aunque en algunos casos se ha empleado cirugía mínimamente invasiva con éxito) <sup>(74)</sup>, pruebas de imagen previas negativas o con afectación bilateral, presencia de patología tiroidea relevante o cáncer de paratiroides <sup>(6)</sup>.

- **Cirugía en situaciones especiales.**

Como se ha comentado con anterioridad, el propósito de la cirugía en el HPTP, independientemente de la técnica y tipo de abordaje empleado, es la exéresis de la glándula o glándulas patológicas para lograr la curación, pero existen dos situaciones que precisan de una actuación diferente: es el caso del carcinoma de paratiroides y la hiperplasia de cuatro glándulas.

- Carcinoma de paratiroides: su tratamiento consiste en la eliminación en bloque y sin lesión capsular de la glándula afecta junto con las estructuras vecinas que se encuentren infiltradas, la segunda glándula paratiroides y el lóbulo tiroideo ipsilaterales, así como el timo y la grasa peritímica <sup>(6)</sup>.

- Hiperplasia de cuatro glándulas: en este caso se puede realizar una paratiroidectomía subtotal o una paratiroidectomía total y autotrasplante.

La paratiroidectomía subtotal consiste en la extirpación de las cuatro glándulas, dejando “*in situ*” un remanente de unos 50 mg de la glándula menos hiperplásica macroscópicamente, mientras que en la paratiroidectomía total se extirpan totalmente las cuatro glándulas con trasplante inmediato de un fragmento en tres o cuatro bolsillos en el brazo no dominante, cerrados con hilo de material no absorbible para su fácil reconocimiento en caso de recidiva. En estos casos se pueden criopreservar fragmentos de glándula para su posterior uso en caso de hipoparatiroidismo <sup>(74,83)</sup>.



## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.**

### **II.1. SITUACIÓN ACTUAL Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.**

La presentación clínica del HPTP ha evolucionado en las últimas décadas desde cuadros sintomáticos con las manifestaciones clínicas clásicas nefrocalcinosis, osteítis fibrosa quística, dolor óseo y letargia, a ser más comúnmente diagnosticado en la actualidad al hallar cifras elevadas de calcio en analíticas sanguíneas de rutina en pacientes asintomáticos o con escasos síntomas inespecíficos como fatiga, mialgias, irritabilidad y depresión.

El diagnóstico del HPTP es bioquímico y se establece en presencia de hipercalcemia con niveles inapropiadamente elevados de PTH en sangre, sin embargo, a veces se presenta como hiperparatiroidismo normocalcémico o como hipercalcemia con niveles de PTH en el límite alto de la normalidad.

La cirugía es el único tratamiento curativo del HPTP y consiste en la extirpación del tejido hiperfuncionante. Clásicamente la exploración bilateral para la visualización de las cuatro glándulas y exéresis de la glándula o glándulas afectas fue la técnica estándar, con cifras de curación próximas al 95% en manos de cirujanos expertos.

En las últimas décadas, y con la ayuda de las técnicas de imagen (especialmente ecografía y gammagrafía  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi), se han desarrollado técnicas quirúrgicas menos invasivas, tales como la exploración unilateral (extirpación de la glándula patológica y biopsia de la otra glándula) y posteriormente, con la introducción de la PTHio, la paratiroidectomía selectiva. Actualmente, la exploración bilateral únicamente se realiza en los casos sin localización preoperatoria.

Más tarde, con la mejora de estas técnicas de imagen y sobre todo tras la introducción de la monitorización intraoperatoria de la PTH (PTHio) se ha popularizado entre los cirujanos el uso de técnicas más selectivas y mínimamente invasivas que permiten un abordaje directo sobre la glándula patológica, sin necesidad de explorar el resto, basándose en que el 90% de HPTP son causados por un adenoma único.

La PTHio actuaría en este caso como una biopsia bioquímica permitiendo constatar la remoción de todo el tejido hiperfuncionante cuando su gradiente de descenso cumple los criterios bioquímicos de curación establecidos previamente <sup>(84)</sup>.

La paratiroidectomía selectiva apoyada por la PTHio es la técnica más empleada por los cirujanos en la actualidad, con resultados equiparables a la exploración bilateral en cuanto a curación, pero con menor morbilidad, menor estancia

hospitalaria, menor dolor postoperatorio y mejores resultados estéticos <sup>(85)</sup>.

A pesar de la alta tasa de curación, la recidiva del HPTP tras una cirugía aparentemente curativa sigue siendo un desafío clínico.

La tasa de fracaso de la cirugía en el HPTP oscila entre el 2 y el 7% dependiendo de las publicaciones y el periodo de seguimiento, con persistencia de la enfermedad en los primeros meses o recurrencia de esta, con valores elevados de calcio en sangre los primeros años o incluso pasados 10 o 15 años de la cirugía según han reportado algunas series <sup>(86)</sup>. Las causas son varias, pero las más importantes están en relación con factores anatómicos tal como la existencia de ectopias, adenomas no extirpados o una hiperplasia insuficientemente tratada.

Por otro lado, un importante porcentaje de pacientes presentan durante el seguimiento normocalcemia junto con niveles elevados de PTH en el postoperatorio, es el llamado hiperparatiroidismo eucalcémico (HPTe), cuya etología sigue siendo poco conocida, aunque se han sugerido varios factores tales como la deficiencia de vitamina D, niveles muy elevados de PTH preoperatoria o deterioro de la función renal <sup>(87,88)</sup>.

Algunos autores sugieren como causa una paratiroidectomía incompleta con mayor predisposición a la recurrencia en el futuro <sup>(89)</sup>.

Por todo ello, una mejor comprensión del riesgo de recidiva tiene implicaciones significativas en la estrategia empleada durante la cirugía, así como en la duración del seguimiento postoperatorio.

Muchos estudios y publicaciones han corroborado las utilidades de la PTHio en la cirugía del HPTP. La determinación de PTHio sería útil para la localización intraoperatoria del tejido paratiroideo hiperfuncionante, en la lateralización de la cirugía en pacientes con estudios de localización preoperatorios negativos o discordantes, también en los casos de lesiones que sugieren adenomas intratiroideos con medición de la PTH en el lavado de aguja de punción, y especialmente en pacientes con persistencia o recurrencia de la enfermedad que serían sometidos a reintervención quirúrgica <sup>(90)</sup>. Sin embargo, desde su introducción ha habido discrepancias sobre su utilización. El desarrollo de la técnica no es uniforme, existiendo variación en la programación de la toma de muestras y sobre todo en la interpretación de los resultados y el criterio de éxito terapéutico.

La PTHio proporciona un parámetro funcional, no morfológico. Permite determinar el momento en que cesa la secreción anómala de la PTH como consecuencia de la extirpación del tejido hiperfuncionante, sin embargo, no permite identificar aquellas glándulas aumentadas de tamaño, pero no hipersecretoras en el momento de la intervención y que pueden dar lugar a recidivas futuras.

Por tanto, es esencial para el cirujano la comprensión y correcta interpretación de la dinámica de la PTHio, de manera que le permita elegir cuidadosamente los criterios y elaborar un protocolo que se ajuste a su práctica habitual, ya que de ello depende gran parte del éxito de la cirugía y la predicción de la curación al tiempo que limita de forma segura exploraciones más extensas pero innecesarias del cuello en la mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo primario.

Según muchos autores, los mejores resultados en cuanto a curación se obtienen tras aplicar los criterios de Miami al objetivar un descenso igual o superior al 50% en la muestra obtenida a los 10 minutos, tras extirpar la glándula o glándulas patológicas. Sin embargo, otros autores consideran necesarios porcentajes de descenso mayores o la normalización de la PTHio para garantizar mayor tasa de curación <sup>(49)</sup>.

Todo ello nos ha llevado a plantearnos las siguientes hipótesis y objetivos.

## **II.2. HIPÓTESIS.**

- La evolución postoperatoria del hiperparatiroidismo primario se correlaciona con el valor final de la PTH intraoperatoria, además de con su porcentaje de descenso.

- El valor final de la PTH intraoperatoria es el marcador que mejor se correlaciona con la evolución postoperatoria del HPTP y permite seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de recidiva.

### **II.3. OBJETIVOS.**

Para poder confirmar o desestimar las hipótesis planteadas nos hemos planteado los siguientes objetivos.

#### **II.3.1. Objetivo principal.**

Analizar la relación entre la recidiva del hiperparatiroidismo primario tras cirugía con el porcentaje de descenso y el valor final de la PTH intraoperatoria.

#### **II.3.2. Objetivos secundarios.**

- Realizar un análisis descriptivo, clínico y demográfico, de una muestra de pacientes intervenidos de HPTP en nuestro servicio
- Análisis de la sensibilidad y del valor predictivo positivo de las pruebas de imagen preoperatorias y su correlación con los hallazgos intraoperatorios.
- Evaluar los resultados a corto y largo plazo de la cirugía del hiperparatiroidismo primario apoyado por la determinación intraoperatoria de PTH.

- Evaluar la utilidad de la determinación de la PTHio en la cirugía del HPTP como método de curación bioquímica.
- Evaluar la necesidad del uso de la PTHio en presencia de dos pruebas de localización preoperatorias concordantes.
- Determinar la incidencia del hiperparatiroidismo eucalcémico y su correlación con los parámetros analíticos pre y postoperatorios.
- Analizar la relación entre el valor final de la PTHio y su porcentaje de descenso con el hiperparatiroidismo eucalcémico tras cirugía.
- Analizar la relación entre HPTe y la recurrencia del HPTP tras la cirugía.



### **III. MATERIAL Y MÉTODO**

### **III. MATERIAL Y MÉTODO.**

#### **III.1. CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

El estudio que hemos realizado fue aprobado y autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia al cumplir los requisitos éticos y metodológicos exigidos por dicho comité (Anexo 1).

En todas las etapas del estudio se han respetado los requisitos de legalidad de la información y los aspectos de protección de datos obligatorios en los estudios de estas características.

Las personas intervenidas fueron informadas sobre las particularidades y propósitos de las intervenciones y de los posibles estudios de investigación que se han llevado a cabo.

Se adjunta copia del documento sobre “consentimiento informado” requerido propuesto por la Consellería de Sanitat de la Generalitat Valenciana en la Sanidad Valenciana específico para las intervenciones de las glándulas paratiroides (Anexo 2).

#### **III.2. TIPO DE ESTUDIO.**

Realizamos un estudio retrospectivo y descriptivo donde se analizan los resultados obtenidos a corto y largo plazo en

pacientes diagnosticados e intervenidos de HPTP esporádico por la Unidad de Cirugía Endocrina del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo en colaboración con los Servicios de Endocrinología, Radiología, Medicina Nuclear, Análisis Clínicos y Anatomía Patológica del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia entre enero del 2007 y diciembre del 2016.

### **III.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Se han incluido los pacientes diagnosticados e intervenidos de HPTP esporádico durante el periodo de estudio, a los que se ha realizado como mínimo dos pruebas de localización por imagen preoperatorias, siendo obligatorias la gammagrafía <sup>99</sup>Tc-Sestamibi, la ecografía cervical y la determinación de la PTHio.

### **III.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que fueron intervenidos de hiperparatiroidismo secundario y los pacientes intervenidos de hiperparatiroidismo primario que no cumplían los criterios de inclusión.

### **III.5. FUENTE DE INFORMACIÓN.**

Los pacientes del estudio proceden de una base de datos creada por la Unidad de Cirugía Endocrina del Servicio de

Cirugía General y Digestiva del Hospital General Universitario de Valencia para pacientes intervenidos de patología endocrina con fines de investigación, que ha proporcionado trabajos previos para publicaciones y comunicaciones científicas, asimismo ha servido para elaborar vías clínicas y protocolos de actuación.

La consulta y obtención de datos de las historias clínicas se ha realizado a través del programa PANGEA, del programa ABUCASIS y también mediante búsqueda manual historias clínicas escritas en papel.

Se han recogido los siguientes datos para su almacenamiento y posterior tratamiento.

### **III.6. VARIABLES DEL ESTUDIO.**

➤ **Demográficos.**

- Edad
- Sexo

➤ **Analíticos.** Se recogieron los valores de los siguientes parámetros analíticos sanguíneos previamente y posteriormente a la cirugía.

- PTH
- Calcio
- Vitamina D

- Fósforo
- Creatinina
  
- **Patología tiroidea concomitante.**
  - Bocio multinodular
  - Bocio uninodular
  - Tiroiditis
  - Cáncer de tiroides
  - Cirugía tiroidea o del cuello previa
  
- **Forma de presentación del HPTP.**
  - Sintomático
  - Asintomático
  - HPTP normocalcémico
  
- **Manifestaciones clínicas del HPTP.**
  - Manifestaciones renales (litiasis, nefrocalcinosis)
  - Manifestaciones óseas (osteoporosis, osteopenia)
  - Crisis hipercalcémica
  - Otros (dolor osteoarticular, depresión, etc.)
  
- **Estudios preoperatorios de localización.**
  - Ecografía
  - Gammagrafía Tc-sestamibi
  - SPECT
  - RMN

- TAC
  
- **Datos de la intervención quirúrgica.**
  - Fecha de intervención
  - Pruebas de localización intraoperatorias (PTHio, ecografía peroperatoria, gammacámara)
  - Técnica quirúrgica (bilateral, unilateral o paratiroidectomía selectiva)
  - Hallazgos intraoperatorios (enfermedad uniglandular o multiglandular, ectopias, carcinoma)
  
- **Datos postoperatorios.**
  - Fecha de alta hospitalaria
  - Anatomía patológica
  - Complicaciones (disfonía, hipoparatiroidismo, infección de la herida, sangrado)

### **III.7. TECNOLOGÍA EMPLEADA.**

#### **III.7.1. PTH.**

Se determina mediante un ensayo inmunoenzimático (Access Intact PTH modo rutina) de dos posiciones, tipo sándwich.

A la muestra se le añaden anticuerpo monoclonal anti-PTH conjugado con fosfatasa alcalina, tampón salino TRIS

con proteínas y partículas paramagnéticas recubiertas con anticuerpo policlonal de cabra anti-PTH.

Tras la incubación en un vaso de reacción, los materiales unidos a la fase sólida son retenidos en un campo magnético mientras que los materiales que no han quedado unidos a la fase sólida se eliminan mediante lavado. A continuación, se añade el sustrato quimioluminiscente y se mide la luz generada por la reacción utilizando un luminímetro.

La producción de luz es directamente proporcional a la concentración de PTH en la muestra. La cantidad de analito en la muestra se determina a partir de una curva de calibración de puntos múltiples almacenada.

Las muestras pueden medirse con precisión dentro del rango analítico comprendido entre el límite inferior de detección que representa la sensibilidad analítica del ensayo, definida como el mínimo nivel detectable de PTH distinguible de cero y corresponde a 1 pg/mL (0,1 pmol/L) y el mayor nivel del calibrador que es de 3500 pg/mL (371 pmol/L).

El intervalo de referencia (rango de normalidad) es de 15-88 pg/mL (1,6-9,3 pmol/l).

Equipo: DXI 800 de Beckman Coulter (USA)<sup>®</sup>.  
Rango de normalidad: 15-88 pg/mL.

**III.7.2. PTHio.**

Se determina mediante el mismo ensayo y procedimiento de la PTH y con el mismo procedimiento, pero usando el modo intraoperatorio (Access Intact PTH modo intraoperatoria).

El intervalo de confianza es el mismo que el del modo rutina (15-88 pg/mL). Se diferencia en la rapidez para el procesamiento de la muestra, obteniendo el resultado en 15 minutos y en que su sensibilidad analítica (mínimo nivel detectable de PTH distinguible de cero) es de 6 pg/mL (0,6 pmol/L).

**III.7.3. Calcio.**

Se determina por espectrofotometría reaccionando el calcio con o-cresoftaleína en medio alcalino para producir un complejo color púrpura.

Equipo: AU 5400 de Beckman Coulter (USA)<sup>®</sup>. Rango de normalidad: 8,8-10,6 mg/dL.

**II.7.4. Fósforo.**

Se determina por espectrofotometría reaccionando el fósforo con el molibdato para formar un complejo hetero poliácido.



Equipo: AU 5400 de Beckman Coulter (USA)<sup>®</sup>. Rango de normalidad: 2,5-4,5 mg/dL.

### **III.7.5. Creatinina.**

Se determina por técnica colorimétrica cinética por el método de Jaffé reaccionando la creatinina con el ácido pícrico dando un compuesto de coloración amarillo naranja.

Equipo: AU 5400 de Beckman Coulter (USA)<sup>®</sup>. Rango de normalidad: 0,67-1,17 mg/dL.

### **III.7.6. Vitamina D.**

Se determina por un inmunoensayo competitivo en dos pasos. En la incubación inicial a la muestra se le añaden anticuerpos monoclonales de oveja anti-25(OH) vitamina D marcados con partículas paramagnéticas. Seguidamente se le añade un conjugado de fosfatasa alcalina. Se lava, y se añade el sustrato quimioluminiscente.

Equipo: DXI 800 de Beckman Coulter (USA)<sup>®</sup>. Rango de normalidad: 30-100 ng/mL.

### **III.7.7. Ecografía.**

Equipo: Ecógrafo de alta resolución modelo Logig S8 de General Electric (USA)<sup>®</sup> con una sonda lineal ML6-15 y con función PW-Doppler. Gel conductor como interfase líquida.

Técnica: El paciente se coloca en decúbito supino y con la cabeza en hiperextensión sobre una almohada colocada entre omóplatos y cuello.

Se explora la región cervical desde mandíbulas hasta clavículas haciendo un recorrido continuo, primero en cortes transversales perpendiculares y con inclinación craneal en región submandibular e inclinación caudal en región supraclavicular.

En segundo lugar, en cortes longitudinales desde región cervical lateral de un lado hasta el otro, incluyendo cortes externos al paquete vascular. Los movimientos de deglución del paciente son aprovechados para explorar correctamente la región más caudal de ambos polos inferiores.

Se realizaron imágenes tanto transversales como longitudinales, donde se visualiza claramente los polos superiores e inferiores de la glándula tiroides. En caso de detectarse un nódulo sospechoso de corresponder a una glándula paratiroides, se exploraba en tiempo real en las dos proyecciones indicadas, en modo B seguido del PW-Doppler para determinar la vascularización o ausencia de la misma.

Informe: En el informe se detallan de forma clara y concisa los hallazgos ecográficos de la exploración, describiendo el o los nódulos sospechosos, concretando el

número, localización topográfica, tamaño y características, es decir si son anecoicos, hipoeoicos, si son o no homogéneos, si está bien delimitado y si presenta vascularización periférica, intranodular o mixta.

El informe incluye también una descripción de la glándula tiroides, tanto de su tamaño como características, especificando si existen nódulos tiroideos sólidos o líquidos, topografiando los dominantes. Se describe cualquier otro hallazgo ecográfico de la región explorada, como puede ser presencia de ganglios y adenopatías.

### **III.7.9. Gammagrafía $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi.**

- Hemos utilizado el siguiente equipo: Gammacámara SPCT/CT de doble cabezal Brightview de la marca PHILIPS (Holanda)®.

- Técnica: El protocolo empleado habitualmente consiste en la adquisición de imágenes con una gammacámara en 2 dimensiones (gammagrafía) o en 3 dimensiones (SPECT) tras la inyección de un radiofármaco ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI) en doble fase: la primera 20 minutos después de la inyección del radiofármaco (precoz) y posteriormente otra, dos horas después de la inyección (fase tardía).

El campo de estudio incluye la región cervical y el tórax para descartar casos con patología paratiroidea ectópica que

quedan fuera del área visualizada en los estudios ecográficos estándares.

El radiofármaco administrado ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI) es captado por las células oxifílicas, siendo igualmente dependiente de otros factores como la expresión de la P-glicoproteína y de la actividad mitocondrial.

La técnica de doble fase se basa en la diferente tasa de retención del MIBI por parte de glándulas paratiroides y del tiroides, este último presenta un aclaramiento (desaparición de la captación) más acelerado, por lo que de forma teórica la imagen en fase precoz muestra captación tiroidea y paratiroidea y la fase tardía únicamente muestra captación por tejido paratiroideo.

Para mejorar la localización anatómica de la patología paratiroidea se combina el estudio gammagráfico con un estudio TC del paciente mediante equipos multimodalidad SPECT-CT o mediante fusión por software.

- Informe: En el informe se describen de forma detallada los hallazgos de la prueba y la ausencia o presencia de imágenes sospechosas y en ese caso el cuadrante donde se localiza y la concordancia o no con los hallazgos de la ecografía realizada con anterioridad.

### **III.7.10. Interpretación de los resultados de las pruebas de imagen.**

Como se ha comentado con anterioridad, el diagnóstico del HPTP es bioquímico y la indicación quirúrgica se establece en función de criterios clínicos y analíticos. Por tanto, la ecografía y la gammagrafía se realizan en pacientes con HPTP ya diagnosticado, con la intención de localizar la glándula (o glándulas) patológicas y así establecer la estrategia quirúrgica y la técnica a emplear.

Para determinar la capacidad de las técnicas de imagen de localizar las glándulas patológicas hemos analizado la sensibilidad y el valor predictivo positivo de cada prueba por separado y conjuntamente cuando resultaron concordantes para un paciente, correlacionando su resultado con los hallazgos intraoperatorios.

Para ello, hemos dividido el cuello en dos lados, derecho e izquierdo, y cada uno de estos lados en dos cuadrantes, superior e inferior en relación con el istmo tiroideo y de esta manera obtenemos cuatro cuadrantes: superior derecho, superior izquierdo, inferior derecho e inferior izquierdo.

Si la glándula patológica no se ubica en ninguno de estos cuadrantes se considera de localización ectópica.

**Sensibilidad** =  $VP / (VP + FN)$ .

**Valor predictivo positivo** =  $VP / (VP + FP)$ .

Para nuestro estudio hemos interpretado los resultados por cuadrantes, no por lados, de la siguiente manera:

**Verdaderos positivos:**

- La glándula (o glándulas en caso de enfermedad multiglandular) encontrada durante la cirugía coincide con la localización señalada por la prueba de imagen, y el paciente se curó.

**Falsos positivos:**

- Ausencia de patología en el lugar indicado por la prueba de imagen.
- La prueba de imagen localiza dos o más glándulas, pero durante la cirugía solo se encuentra una glándula patológica y el paciente se curó tras su extirpación.

**Falsos negativos:**

- Prueba de imagen negativa, pero durante la cirugía se encuentra una o más glándulas patológicas.
- La prueba de imagen localiza una glándula, pero durante la cirugía se encuentra una segunda glándula además de esta.

- Durante la cirugía se identifica una glándula en el sitio señalado por la prueba de imagen, pero el paciente no se cura al extirparla (lo que indica la presencia de otra u otras glándulas patológicas).

### III. 7.11. Interpretación de los resultados de la PTHio.

Para estudiar la capacidad del porcentaje de descenso de la PTHio como factor predictor de curación (a corto y largo plazo), hemos analizado su sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y su potencia global.

Para la determinación de estos parámetros se correlacionó el porcentaje de descenso de la PTHio con la curación a los 6 meses y al final del periodo de seguimiento de cada paciente, considerando la curación como “*gold estándar*”.

- Verdadero positivo: descenso  $\geq 50\%$  y el paciente se cura.
- Falso positivo: descenso  $\geq 50\%$  y el paciente presenta recidiva de la enfermedad.
- Verdaderos negativos: descenso inferior al 50% y el paciente presenta recidiva.
- Falsos negativos: descenso inferior al 50% y el paciente se cura.

### III.8. METODOLOGÍA.

#### ➤ **Preoperatorio.**

A todos los pacientes se les realiza un estudio analítico que incluye determinación de PTH y calcio en sangre para establecer el diagnóstico bioquímico de la enfermedad, además de determinación de fósforo, vitamina D y creatinina.

Como estudios de localización de las glándulas se realizan obligatoriamente gammagrafía Tc-Sestamibi y ecografía.

En función del resultado de las pruebas de imagen y la presencia o no de patología tiroidea concomitante tributaria de actuación quirúrgica se elabora la estrategia quirúrgica y se decide la técnica a emplear y la vía de acceso.

#### ➤ **Peroperatorio.**

Se realiza determinación de la PTH por venopunción, en una vena periférica preferentemente, al menos en tres ocasiones. La primera durante la inducción anestésica, la segunda durante la manipulación de la supuesta glándula patológica (pre-exéresis) y la tercera a los diez minutos de la extirpación de la misma (PTHio).

Una vez extirpada la glándula se remite para estudio anatomopatológico intraoperatorio a fin de establecer su



confirmación. El resultado de las muestras de PTH es comunicada vía telefónica desde el Servicio de Análisis Clínicos según el protocolo establecido.

En caso de curación bioquímica según los criterios estandarizados (descenso del valor de la PTHio  $> 50\%$  con respecto al valor previo más alto) finaliza la cirugía, en caso contrario se prosigue con la exploración en busca de tejido patológico, con determinaciones sucesivas de la PTHio tras su exéresis, hasta conseguir la curación bioquímica.

Consideramos enfermedad uniglandular cuando existe afectación de una sola glándula y enfermedad multiglandular la afectación de dos o más glándulas, independientemente del tipo de lesión anatomopatológica

➤ **Postoperatorio.**

Durante el seguimiento se recoge una determinación del calcio, PTH, vitamina D y fosforo en sangre, a las 24 horas, al mes, a los 6 meses y al año de la cirugía. Posteriormente se continúa recogiendo una determinación anual de estos parámetros hasta el cierre del estudio.

Consideramos:

- Curación: Normalización de los niveles de calcio y PTH tras la cirugía (definimos el hiperparatiroidismo normocalcémico como la presencia de presencia de PTH

elevada con calcio en rango normal tras 6 meses de la intervención quirúrgica)

- Persistencia: la presencia de niveles elevados de calcio y PTH los primeros 6 meses en el postoperatorio.
- Recurrencia: la elevación de los mismos tras un periodo de 6 meses de normalidad bioquímica posterior a la cirugía.
- Recidiva (no curación o fracaso de la cirugía): niveles elevados de calcio en cualquier momento de tras la cirugía (persistencia + recurrencia)

Para ser incluidos en nuestro estudio, todos los pacientes tenían al menos una analítica con calcio sérico y PTH extraída 6 meses después de la intervención quirúrgica.

El periodo de seguimiento de cada paciente se calculó a partir de la fecha de la cirugía hasta la fecha de la última analítica. Para los pacientes fallecidos durante el seguimiento, este se calculó como el tiempo transcurrido entre la intervención quirúrgica y la última analítica disponible antes de la muerte. Los pacientes con persistencia de la enfermedad tras cirugía se excluyeron para el seguimiento posterior.

Se descartaron, en lo posible, otras causas de hipercalcemia durante el seguimiento, además del hiperparatiroidismo persistente o recurrente, mediante una revisión exhaustiva de la historia clínica electrónica.

### **III.9. GRUPOS DEL ESTUDIO.**

Para determinar el porcentaje de descenso de la PTHio durante la cirugía y con el fin de analizar su relación con la posible recaída, los pacientes se han dividido en tres grupos según el porcentaje de descenso de la PTHio con respecto a la PTH basal (se considera PTH basal el valor más elevado de la PTH previo a la extirpación):

- Grupo I: Descenso de la PTHio  $\geq 50\%$  con respecto a la basal y normalización de la misma (valor de la PTHio dentro del rango de la normalidad).
- Grupo II: Descenso de la PTHio  $\geq 50\%$  sin normalización de la misma.
- Grupo III: descenso de la PTHio inferior al 50%.

Así mismo, para determinar el valor final de la PTHio durante la cirugía y con el fin de analizar su relación con la posible recaída, se ha dividido a los pacientes en tres grupos en

función del valor final que toma de la PTHio una vez dada por finalizada la cirugía:

- Grupo I: valor final PTHio  $\leq 55$  pg/mL.
- Grupo II: valor final PTHio entre 55,1 y 88 pg/mL.
- Grupo III: valor final PTHio  $> 88$  pg/mL.

### **III.10. ELECCIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA.**

La decisión sobre la técnica quirúrgica a emplear, una vez establecido el diagnóstico bioquímico de hiperparatiroidismo primario, se toma en función del resultado de la ecografía y gammagrafía Tc-sestambi y la presencia de patología tiroidea concomitante tributaria de cirugía.

A priori, el enfoque inicial en la Unidad de Cirugía Endocrina es ofrecer la técnica mínimamente invasiva siempre que esto fuera sea posible, aunque la verdadera extensión de la cirugía será determinada por los hallazgos intraoperatorios y la monitorización de la PTHio. De esta manera indicamos paratiroidectomía selectiva siempre que se trate de una enfermedad uniglandular y una de las pruebas de imagen resulta positiva o las dos son positivas y concordantes.

La exploración más extensa (exploración unilateral o bilateral) se realizó en los siguientes casos:

- Pruebas de imagen negativas o discordantes.
- Presencia de patología tiroidea concomitante tributaria de actuación quirúrgica.
- Cuando los hallazgos intraoperatorios o la PTHio obligan a ampliar una cirugía mínimamente invasiva programada inicialmente (conversión).

Para nuestro estudio, y con el fin de evitar sesgos, la técnica quirúrgica recogida para cada paciente será la que se realizó realmente, no la que se indicó a priori previamente a la cirugía.

### **III.11. ESTUDIO ESTADÍSTICO.**

Nuestro estudio incluye 134 pacientes. Hemos calculado que un tamaño muestral superior a 100 casos tendrá buena significación estadística, permitiendo inferir los resultados, lograr el objetivo y probar las hipótesis de la tesis.

Se realizará un estudio analítico retrospectivo de los resultados obtenidos de las historias clínicas de los pacientes intervenidos de HPTP a los que se ha realizado efectuado como mínimo dos pruebas de localización por imagen preoperatorias, siendo obligatorias la gammagrafía Tc-Sestamibi y la ecografía cervical y determinación de la PTHio.

Para el análisis de los datos se ha utilizado el paquete IBM SPSS Statistics para Windows, Versión 24.0. (Armonk, NY: IBM Corp.)

El análisis de las variables del estudio se realizó en función de su naturaleza. Así, para variables cualitativas se calcularon porcentajes y frecuencias (absolutas y relativas) y para las variables cuantitativas se han empleado estadísticos de tendencia central como la media o la mediana y estadísticos de dispersión como desviación estándar, mínimo, máximo y cuartiles.

Para contrastar la distribución de normalidad de la muestra se ha empleado la prueba de Shapiro-Wilk cuando el tamaño de la muestra fue inferior a 50 y la prueba de Kolmogorov- Smirnov cuando el tamaño muestral era superior a 50 sujetos.

Para contrastar la homogeneidad de varianzas se ha empleado la prueba de Levene.

Para estudiar la asociación entre dos variables cualitativas con más de dos categorías, al menos en una de las variables, se ha empleado la prueba de Chi-cuadrado. Para contrastar la relación entre 2 variables cualitativas binarias (tablas 2 x 2) se ha empleado la Razón de verosimilitud y el estadístico de Corrección por continuidad de Yates, debido a que

la prueba de Chi-cuadrado produce una sobreestimación del p-valor, lo que provoca que se rechaza  $H_0$  cuando en realidad es verdadera más veces, es decir, aumenta el error de Tipo I.

Para contrastar el tamaño del efecto, se ha empleado el Odds ratio, para medir la fuerza de la relación entre dos variables categóricas dicotómicas, y el coeficiente Phi.

Para el contraste de las diferencias observadas entre las medias, hemos empleado la prueba t de Student cuando la variable dependiente presentaba homogeneidad de varianzas en los 2 grupos estudiados.

Se ha usado ANOVA para contrastar la diferencia de medias entre 3 ó más grupos asumiendo el supuesto de homogeneidad de varianzas.

Se han empleado las pruebas de Games-Howell y Scheffe como pruebas a posteriori del ANOVA para contrastar la diferencia de medias entre 2 muestras, no asumiendo la homogeneidad de varianzas en la primera y asumiéndolas en el caso de Scheffe.

La significación estadística se situó para un valor de  $p < 0,05$ .

## **IV. RESULTADOS**



## **IV. RESULTADOS.**

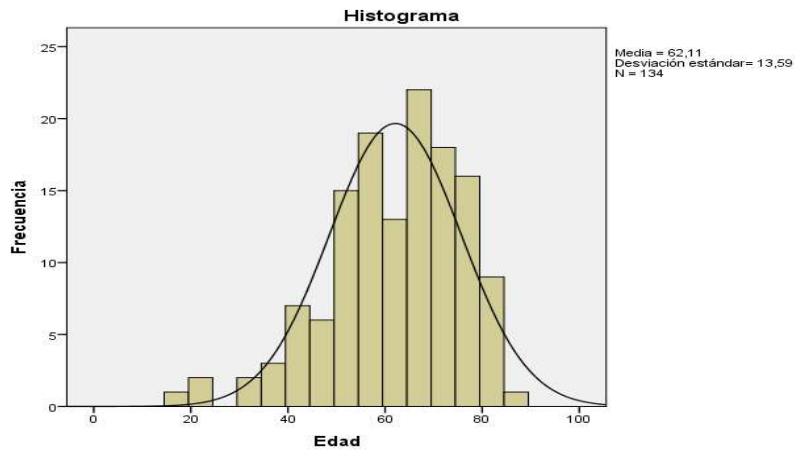
### **IV.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO.**

#### **IV.1.1. Datos demográficos.**

Durante el periodo de estudio, comprendido entre enero de 2007 y diciembre de 2016, fueron intervenidos 134 pacientes de HPTP que cumplían los criterios de inclusión. Tres de ellos presentaron persistencia de la enfermedad a los 6 meses de la cirugía y fueron excluidos para el estudio de la recurrencia. Así mismo fue excluido otro paciente del que no se pudo recoger información al año de la cirugía, por lo que para el seguimiento a largo plazo contamos con 133 pacientes (excepto para el estudio de la recurrencia en que la muestra es de 130 pacientes) que fueron seguidos en su totalidad durante un año. A los 3 años fueron seguidos el 75,4%, a los 5 años el 57,5% y a los 10 años el 17,2%, siendo la mediana del periodo total de seguimiento de 74 meses (RIQ 36-101 meses).

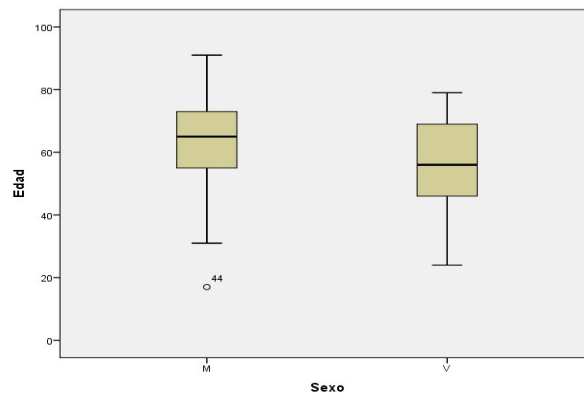
La muestra está formada por 110 mujeres (82%) y 24 hombres (18%) con una proporción de mujer/hombre 4/1.

La media de edad al diagnóstico fue de 62,1 años (DE 13,6) y la mediana ha sido de 64 años con rango comprendido entre 17 y 85 años. La muestra no sigue una distribución normal (Gráfica 1).



Gráfica 1. Distribución por edad.

Por género, la edad de presentación es mayor en las mujeres (valor medio de edad de 63,6 años y desviación estándar de 13,1) que en los hombres (valor medio de edad de 56,5 años y desviación estándar de 15,8), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,021$ ) (Gráfica 2).

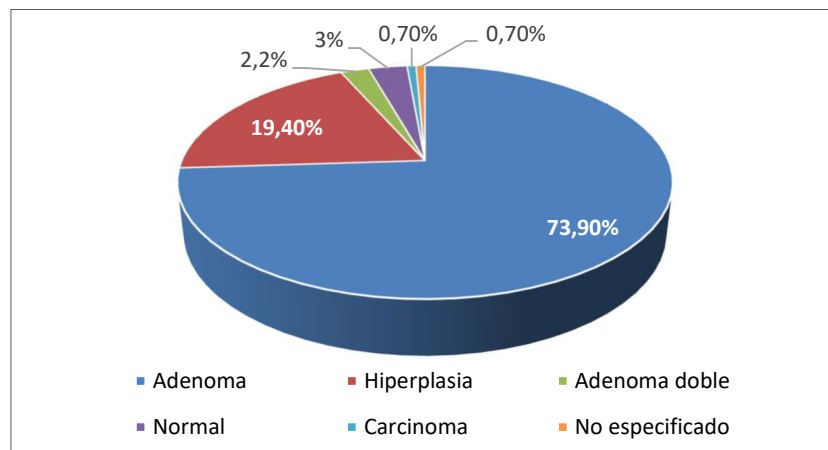


Gráfica 2. Distribución de la media de edad según sexo.

#### IV.1.2. Etiología.

El adenoma único fue la causa más frecuente, encontrándose en 99 pacientes (73,9%), seguida por la hiperplasia en 26 pacientes (19,4%), adenoma doble (2,2%) y el carcinoma de paratiroides en 1 caso (0,7%).

En 4 pacientes (3%) el estudio anatómico-patológico informó de glándula paratiroides normal y en 1 (0,7%) no se especificó el resultado (Gráfica 3).



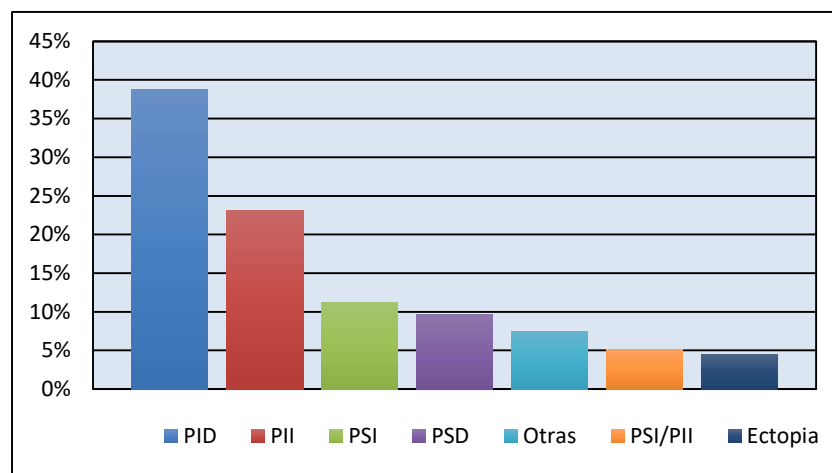
Gráfica 3. Anatomía Patológica.

Agrupando los pacientes según el número de glándulas afectas encontramos que el 88% presentaban enfermedad uniglandular y el 12% presentaban enfermedad multiglandular, con dos o más glándulas afectas.

### IV.1.3. Topografía.

Por cuadrantes, la paratiroides inferior derecha (PID) fue la glándula más frecuentemente afectada, siéndolo en 52 de los 134 pacientes, lo que supone un 38,8% del total, seguida por la paratiroides inferior izquierda (PII) que se encontró afecta en 31 pacientes (23%), después por la paratiroides superior izquierda (PSI) afecta en 15 pacientes (11,2%) y paratiroides superior derecha (PSD) que lo estaba en 13 pacientes (9,7%).

En 6 pacientes la glándula afecta tenía una localización ectópica (4,5%) y en el resto, la enfermedad afectaba a más de un cuadrante (Gráfica 4).

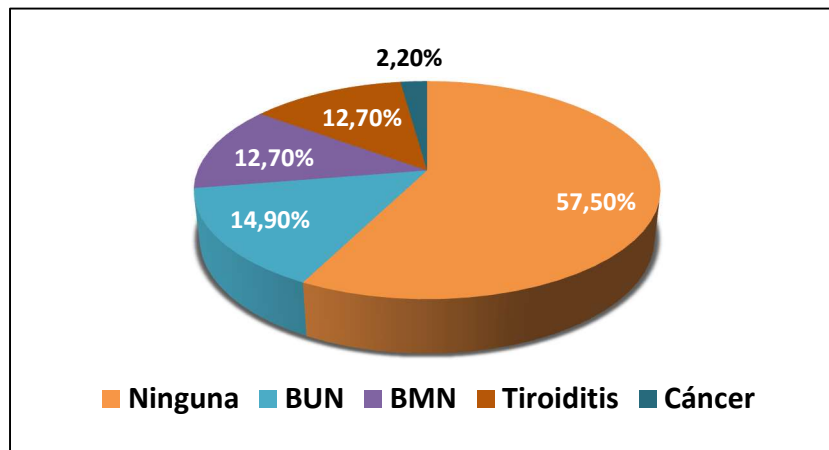


Gráfica 4. Topografía.

#### IV.1.4. Patología tiroidea asociada.

El 42,5% de los pacientes estudiados presentaban, además del HPTP, patología tiroidea asociada (57 pacientes del total de 134).

El bocio uninodular fue la patología tiroidea más frecuente, presentándose en 20 pacientes (14,9%), seguido por el bocio multinodular y la tiroiditis autoinmune, presentes en 17 pacientes cada uno de ellas, que suponen un porcentaje del 13% para cada uno. Tres pacientes (2,2%) presentaron cáncer de tiroides (Gráfica 5).



Gráfica 5. Patología tiroidea asociada.

#### IV.1.5. Parámetros analíticos prequirúrgicos.

De los 134 pacientes, 124 presentaban cifras de calcio elevadas previamente a la cirugía, suponiendo un 92,5% del total de la muestra, mientras que 10 pacientes (7,5%) tenían cifras de calcio dentro del límite de la normalidad (hiperparatiroidismo primario normocalcémico).

Todos los pacientes presentaban cifras de PTH altas, superiores a 88 pg/mL, que es el límite superior de nuestro laboratorio. El 56% y el 48,5% presentaban cifras bajas de fósforo y vitamina D respectivamente.

En la tabla siguiente (Tabla I) se presentan los valores previos a la cirugía del calcio, PTH, fósforo y vitamina D con el valor medio, mediana y desviación estándar. Ninguno de ellos sigue una distribución normal.

Tabla I. Parámetros analíticos preoperatorios.

Valores	Media	Mediana	Desviación estándar	Percentil		p-valor (bilateral)
				25	75	
<b>Calcio</b>	11,9	11,6	1,1	11,2	12,4	0,000
<b>PTH</b>	364,1	235	412,1	150,3	406,3	0,000
<b>Vitamina D</b>	28,7	24	19,7	16,8	37	0,000
<b>Fósforo</b>	2,5	2,3	0,7	2	2,7	0,000

#### IV.1.6. Parámetros analíticos postquirúrgicos a lo largo del estudio.

En las tablas II y III se presentan los valores medios, mediana y desviación estándar postoperatorios del calcio, PTH y vitamina D a lo largo del estudio. Únicamente la vitamina D sigue una distribución normal.

Tabla II. Valores del calcio postoperatorio a lo largo del estudio.

Valores	Media	Mediana	DE	Percentil		p-valor (bilateral)
				25	75	
<b>Ca 24h</b>	9,1	9,1	0,8	8,7	9,5	0,002
<b>Ca mes</b>	9,5	9,5	0,7	9,2	9,9	0,000
<b>Ca 6 meses</b>	9,6	9,6	0,6	9,3	9,9	0,006
<b>Ca último</b>	9,5	9,4	0,6	9,2	9,8	0,004

Tabla III. Valores de PTH y vitamina D postoperatorio a lo largo del estudio.

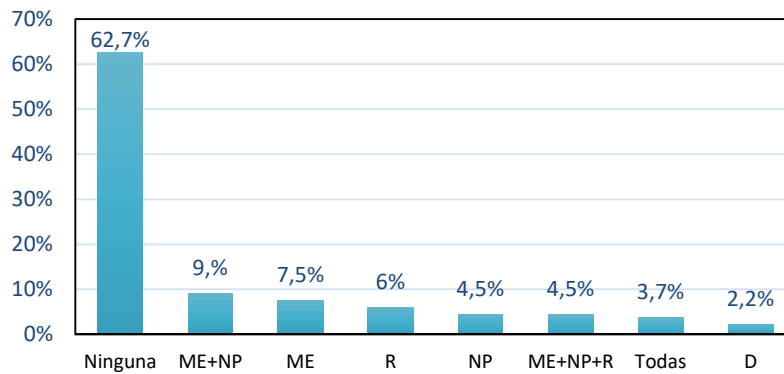
Valores	Media	Mediana	DE	Percentil		p-valor (bilateral)
				25	75	
<b>PTH mes</b>	81,3	67	59,5	49	100	0,000
<b>PTH 6 meses</b>	69,8	60	62,3	44	76,3	0,000
<b>PTH 10 años</b>	69,2	60	41,3	46	80	0,000
<b>Vitamina D 6 meses</b>	37,9	32,5	23,3	22,5	47,1	0,000
<b>Vitamina D 10 años</b>	34,4	32,8	14,8	24	42	0,023

#### IV.1.7. Sintomatología.

Un 37,3% del total de pacientes (n=50) presentaban sintomatología al diagnóstico mientras que los 84 pacientes restantes (62,7%) eran asintomáticos, realizándose el diagnóstico tras objetivar hallazgos analíticos compatibles.

En los pacientes sintomáticos, la clínica músculo-esquelética fue la más frecuente, observándose en 33 pacientes (24,7%) seguida por síntomas neuropsíquicos en 29 pacientes (21,7%), renales en 19 pacientes (14,2%) y digestivos en 8 pacientes (5,9%). Cabe destacar que casi la mitad de los pacientes sintomáticos presentaba clínica que afectaba a más de un aparato, así el 9% (12 pacientes) tenían síntomas músculo-esqueléticos y neuropsíquicos, el 4,5% (6 pacientes) presentaban síntomas músculo-esqueléticos, neuropsíquicos y renales y el 3,7% (5 pacientes) presentaban todos los ítems. En la gráfica 6 se muestran estos porcentajes.

Gráfica 6. Sintomatología.





En cuanto a las complicaciones de la enfermedad, la osteoporosis fue la más frecuente, presente en 35 pacientes (26,1%), seguida muy de cerca y casi con el mismo porcentaje por la litiasis renal (34 pacientes, 25,4%).

La crisis hipercalcémica se presentó en 3 pacientes (2,2%) y un paciente, que corresponde al caso de carcinoma de paratiroides, presentó tumores pardos.

#### **IV.1.8. Estudios de localización por imagen.**

A todos los pacientes incluidos en el estudio (n=134) se les realizó una ecografía de alta resolución y una gammagrafía  $^{99m}\text{Tc}$  Sestamibi.

El resultado de ambas pruebas fue concordante en 76 de los 134 pacientes, lo que supone un porcentaje del 53,7%.

La definición de verdaderos positivos, falsos positivos y falsos negativos, así como los criterios para la interpretación de los resultados ya han sido expuestos en el apartado de material y métodos.

Aplicando estos criterios obtenemos los resultados reflejados en la tabla IV.

Tabla IV. Sensibilidad y VPP de las pruebas de imagen.

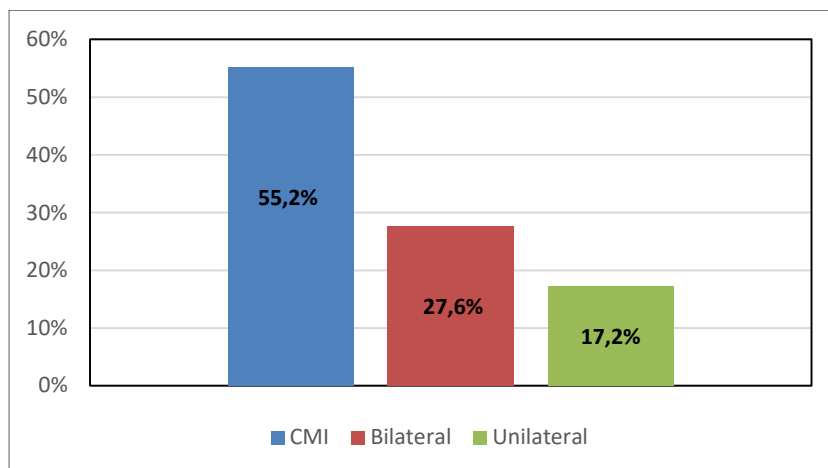
<b>Resultado de la prueba</b>	<b>Eco (n=134)</b>	<b>MIBI (n=134)</b>	<b>Concordancia Eco/MIBI (n=76)</b>
<b>VP</b>	66	86	72
<b>FP</b>	29	32	3
<b>FN</b>	39	16	3
<b>Sensibilidad</b>	63%	84%	96%
<b>VPP</b>	69,5%	73%	96%

#### **IV.1.9. Técnica quirúrgica.**

La paratiroidectomía mínimamente invasiva fue la técnica quirúrgica más empleada y se realizó en 74 pacientes, lo que supone un 55,2% del total.

La exploración bilateral se realizó en 37 pacientes, que supone el 27,6%, siendo en 30 pacientes por primera intención y en 7 (5,2%) por conversión desde técnica mínimamente invasiva.

La exploración unilateral fue la técnica menos empleada y solo se realizó en 23 pacientes (17,2%). En la gráfica 7 se muestran estos resultados.



Gráfica 7. Técnica quirúrgica.

Cabe destacar que el porcentaje de empleo de los diferentes abordajes no fue homogéneo a lo largo de los años de estudio, así, la paratiroidectomía mínimamente invasiva se empleó en el 25% de los casos entre los años 2007 y 2011 pasando a un porcentaje superior al 70% a partir del 2011.

Referente a la técnica mínimamente invasiva, en 62 pacientes (46,3%) se realizó una mini-incisión enfocada con acceso lateral, en 11 pacientes (8,2%) una mini-incisión enfocada con acceso central y en un paciente (0,74%) acceso cervical videoasistido.

#### **IV.1.10. Porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.**

➤ **Descenso de la PTHio igual o superior al 50%.**

Hemos explicado con anterioridad el protocolo, la tecnología empleada para la determinación de la PTHio, así como los criterios para la interpretación de los resultados en función de su porcentaje de descenso.

Considerando la totalidad de la muestra (134 pacientes), el descenso de la PTHio con respecto al valor basal presentó un valor medio de 79,1% (DE 15,9) y una mediana de 84,9 con un rango intercuartil de 15,1%.

Un 94,7% de los pacientes (n=127) presentaron un descenso igual o superior al 50%, mientras que en 7 pacientes (5,3%) el porcentaje de descenso fue inferior al 50%. De los 127 pacientes con descenso igual o superior al 50%, en 105 hubo además normalización de la PTH, mientras que 22 pacientes seguían con cifras de PTH elevadas (superior a 88 pg/mL).

La PTHio se normalizó en 2 de los 7 pacientes en los que el porcentaje de descenso de la PTHio fue inferior al 50%, mientras que en los otros 5 pacientes siguió por encima del límite normal. Estos resultados se reflejan en la tabla V.

Tabla V. Porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.

<b>PTHio</b>	<b>PTHio &lt; 88 pg/mL</b>	<b>PTHio &gt; 88 pg/mL</b>	<b>Total</b>
<b>Descenso de PTHio <math>\geq</math> 50%</b>	105	22	127
<b>Descenso de PTHio &lt; 50%</b>	2	5	7
<b>Total</b>	<b>107</b>	<b>27</b>	<b>134</b>

Correlacionando el porcentaje de descenso con los resultados del seguimiento en términos de curación o no curación de la enfermedad, a los 6 meses encontramos que los 127 pacientes con porcentaje de descenso igual o superior al 50% de la PTHio se curaron en su totalidad, mientras que de los 7 pacientes que presentaron descenso de la misma inferior al 50%, 4 se curaron y 3 presentaron persistencia de la enfermedad.

Cuando hacemos esta correlación con los resultados del seguimiento a los 10 años vemos que de los 126 pacientes con descenso de la PTH igual o superior al 50% (un paciente se perdió durante el seguimiento por lo que se excluyó del estudio de la curación a largo plazo), 121 pacientes seguían curados mientras que 5 pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad.

Los 4 pacientes que presentaron descenso inferior al 50% pero se habían curado a los 6 meses, seguían curados tras el seguimiento a largo plazo. Estas correlaciones y los resultados obtenidos se reflejan en las tablas VI y VII.

Tabla VI. Descenso de la PTHio  $\geq$  50% (Miami) y curación a los 6 meses.

	<b>Miami Si</b>	<b>Miami No</b>	<b>Total</b>
<b>Curación</b>	127 (100%) VP	4 (57,1%) FN	131(97,8%)
<b>No curación</b>	0 (0%) FP	3 (42,9%) VN	3 (2,2%)
<b>Total</b>	<b>127 (94,8%)</b>	<b>7 (5,2%)</b>	<b>134 (100%)</b>

Tabla VII. Descenso de la PTHio  $\geq$  50% (Miami) y curación a los 10 años.

	<b>Miami Si</b>	<b>Miami No</b>	<b>Total</b>
<b>Curación</b>	121 (96,1%) VP	4 (57,1%) FN	125 (94%)
<b>No curación</b>	5 (3,9%) FP	3 (42,9%) VN	8 (6%)
<b>Total</b>	<b>126 (94,7%)</b>	<b>7 (5,3%)</b>	<b>133 (100%)</b>

Analizando estos datos, hemos calculado la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y la potencia de la PTHio en función de su porcentaje de descenso como anticipatorio de la curación tras cirugía. El resultado se refleja en la tabla VIII.

Tabla VIII. Precisión del criterio de Miami.

<b>RESULTADOS</b>	<b>Seguimiento 6 meses (n=134)</b>	<b>Seguimiento 10 años (n=133)</b>
<b>SENSIBILIDAD</b>	96,9%	96,8%
<b>ESPECIFICIDAD</b>	100%	37,5%
<b>VPP</b>	100%	96%
<b>VPN</b>	42,8%	42,8%
<b>POTENCIA</b>	97%	92,5%

#### ➤ Normalización de la PTHio.

Del total de 134 pacientes, 107 presentaron normalización de la PTHio mientras que en los otros 27 la PTHio seguía por encima de 88 pg/mL. En dos pacientes de los 107 que normalizaron la PTHio, el porcentaje de descenso fue inferior al 50% y los otros 105 tenían un porcentaje de descenso igual o superior al 50%, mientras que de los 27 pacientes que no normalizaron la PTHio, en 5 pacientes el porcentaje de descenso

fue inferior al 50% y los otros 22 presentaron descenso igual o superior al 50% con respecto al valor basal de la PTH.

Cuando comparamos ambos grupos en términos de curación o no curación, a los 6 meses vemos que los 107 pacientes que normalizaron el valor de la PTHio estaban curados, mientras que de los 27 que no normalizaron, 24 pacientes se curaron y los otros 3 presentaron persistencia de la enfermedad.

Al finalizar el estudio, presentaron recidiva 2 pacientes de los 106 que habían normalizado la PTHio (hubo un caso perdido) y 6 pacientes de los 27 que no habían normalizado la PTHio.

Estos resultados, con número de pacientes y porcentajes se detallan en las tablas IX y X.

Tabla IX. Normalización de la PTHio y curación a los 6 meses.

<b>Resultados 6 meses</b>	<b>Normalización PTHio</b>	<b>No normalización PTHio</b>	<b>Total</b>
<b>CURACIÓN</b>	107 (100%) <b>VP</b>	24 (88,9%) <b>FN</b>	131 (97,8%)
<b>NO CURACIÓN</b>	<b>0 (0%)</b> <b>FP</b>	3 (11,1%) <b>VN</b>	3 (2,2%)
<b>TOTAL</b>	107 (79,9%)	27 (20,1%)	134 (100%)



Tabla X. Normalización de la PTHio y curación a los 10 años.

<b>Resultados 10 años</b>	<b>Normalización PTHio</b>	<b>No normalización PTHio</b>	<b>Total</b>
<b>CURACIÓN</b>	104 (98,1%) <b>VP</b>	21 (77,8%) <b>FN</b>	125 (94%)
<b>NO CURACIÓN</b>	2 (1,9%) <b>FP</b>	6 (22,2%) <b>VN</b>	8 (6%)
<b>TOTAL</b>	106 (79,7%)	27 (20,3%)	133 (100%)

La precisión del criterio de normalización de la PTHio como anticipatorio de curación de la enfermedad tras 6 meses y 10 años de la cirugía se presenta en la tabla XI.

Tabla XI. Precisión del criterio de normalización.

<b>RESULTADOS</b>	<b>Seguimiento 6 meses (n=134)</b>	<b>Seguimiento 10 años (n=133)</b>
<b>SENSIBILIDAD</b>	81,6%	83,2%
<b>ESPECIFICIDAD</b>	100%	75%
<b>VPP</b>	100%	98,1%
<b>VPN</b>	11,1%	22,2%
<b>POTENCIA</b>	82,0%	82,7%

#### **IV.1.11. Resultados a los 6 meses y a los 10 años de seguimiento.**

En el apartado de material y métodos hemos definido los conceptos de curación (incluyendo los pacientes con hiperparatiroidismo eucalcémico) y recidiva (persistencia y recurrencia) de nuestra serie en función de los niveles de calcio y PTH.

La tasa de curación a los 6 meses tras la intervención quirúrgica es del 97,1%. De los 134 pacientes de la muestra, 130 presentaron cifras de calcio normales y de ellos, 113 pacientes tenían cifras de PTH normales mientras que los otros 17 (12,6%) tenían PTH elevada (hiperparatiroidismo eucalcémico).

Presentaron persistencia de la enfermedad tres pacientes, lo que supone un porcentaje del 2,2% y no hubo recurrencia. Un paciente (0,7%) presentó hipoparatiroidismo.

Al finalizar el periodo de estudio, a los 10 años de seguimiento, la tasa de curación fue del 91,8%, presentando 122 pacientes cifras de calcio normales, de los cuales 21 pacientes tenían hiperparatiroidismo eucalcémico.

La tasa de recidiva se elevó hasta el 6%, ya que en ese periodo 5 pacientes (3,8%) presentaron recurrencia de la enfermedad.

Tres pacientes (2,2%) presentaron hipoparatiroidismo. Estos resultados quedan reflejados en la tabla XII.

Tabla XII. Resultados a los 6 meses y 10 años.

<b>RESULTADO</b>	<b>6 meses</b>	<b>10 años</b>
<b>CURACIÓN</b>	130 (97,1%) HPTe 17 (12,6%)	122 (91,8%) HPTe 21 (15,7%)
<b>RECIDIVA</b>	3 (2,2%) Recurrencia 0 (0%)	8 (6%) Recurrencia 5 (3,8%)
<b>HIPO-PT</b>	1 (0,7%)	3 (2,2%)
<b>TOTAL</b>	<b>134 (100%)</b>	<b>133 (100%)</b>

#### **IV.1.12. Grupos de estudio.**

Hemos explicado con anterioridad que el objetivo principal de nuestro trabajo es analizar la relación entre la recidiva de la enfermedad tras la cirugía y el porcentaje de descenso y el valor final de la PTHio.

Para lograr este objetivo, según nuestro protocolo de estudio, los pacientes fueron divididos en 3 grupos según el porcentaje de descenso y la normalización de la PTHio y en otros 3 grupos según su valor final.

➤ **Grupos de estudio según porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.**

Presentaron descenso de la PTHio igual o superior al 50% con respecto al valor basal y además normalización de la misma (PTH < 88 pg/mL) 105 pacientes.

Presentaron descenso igual o superior al 50% pero la PTH no se normalizó, quedando por encima del límite alto de la normalidad de nuestro laboratorio 22 pacientes. En los 7 pacientes restantes el descenso de la PTHio fue inferior al 50% (Tabla XIII).

Tabla XIII. Distribución de los pacientes según los grupos de estudio.

<b>GRUPO</b>	<b>% Descenso y normalización PTHio</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>I</b>	Descenso PTHio > 50% Valor final PTHio < 88 pg/mL	105	78,4%
<b>II</b>	Descenso PTHio > 50% Valor final PTHio > 88pg/mL	22	16,4%
<b>III</b>	Descenso PTHio < 50%	7	5,2%
<b>TOTAL</b>	Total	134	100%

➤ **Grupos de estudio según el valor final de la PTHio.**

En 86 pacientes la PTHio quedó por debajo de 55 pg/mL, en 21 quedó entre 55,1 pg/mL y 88 pg/mL y en 27 pacientes lo hizo por encima de 88 pg/mL (Tabla XIV).

Tabla XIV. Grupos de estudio según el valor final de la PTHio.

<b>GRUPO</b>	<b>Valor final PTHio</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>1</b>	PTHio ≤ 55 pg/mL	86	64,2%
<b>2</b>	PTHio entre 55,1 y 88 pg/mL	21	15,7%
<b>3</b>	PTHio > 88 pg/mL	27	20,1%
<b>TOTAL</b>	Total	134	100%

## **IV.2. ESTUDIO COMPARATIVO.**

### **IV.2.1. Datos demográficos: resultados en función de la edad y el sexo.**

La edad de presentación es mayor en las mujeres (valor medio de 63,6 años y DE 13,1) que en los hombres (valor medio de 56,5 años y DE 15,8), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,021$ ).

Los pacientes con persistencia de la enfermedad a los 6 meses de seguimiento presentan un valor medio de edad más joven que los pacientes que se curan (52,7 años vs 62,3 años). En cambio, a los 10 años de seguimiento, los 5 pacientes con recurrencia tienen una media de edad superior a los curados en ese periodo (70 años vs 62,1 años) y la media de edad de los pacientes con recidiva global se aproxima bastante a la de los pacientes con curación. Ninguna de estas diferencias es estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ).

En cuanto a los pacientes con hiperparatiroidismo eucalcémico, tanto a los 6 meses como a los 10 años tienen una media de edad superior a los pacientes que no lo presentan, aunque únicamente es significativo en el caso del HPTe a los 10 años. Los resultados completos se presentan a continuación en las tablas XV y XVI.

Tabla XV. Persistencia, recurrencia y recidiva según edad.

EDAD	Persistencia		Recurrencia		Recidiva	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No
<b>N</b>	3	131	5	125	8	125
<b>Media</b>	52,7	62,3	70	62,1	62,1	63,5
<b>Desviación estándar</b>	28	13,2	10	13,3	19	13,3
<b>t-Student</b>	-1,22		-1,31		-0,29	
<b>p-valor</b>	0,225		0,191		0,775	
<b>d de Cohen</b>	-0,44		-0,67		-0,08	

Tabla XVI. Resultados a los 6 meses y 10 años de seguimiento.

EDAD	Curación 6 meses		Curación 10 años		HPTe 6 meses		HPTe 10 años	
	Si	No	Si	No	Sí	No	Sí	No
<b>N</b>	131	3	125	8	17	114	21	104
<b>Media</b>	62,3	52,7	63,5	62,1	66,1	61,8	71,6	60,1
<b>Desviación estándar</b>	13,2	28	13,3	19	12,7	13,2	8,8	13,3
<b>t-Student</b>	-1,22		-0,29		-1,25		-3,77	
<b>p-valor</b>	0,225		0,775		0,212		0,000	
<b>d de Cohen</b>	-0,44		-0,08		-0,49		0,06	

La muestra está formada por 110 mujeres (82%) y 24 hombres (18%) con una proporción de mujer / hombre de 4,5/1.

Cuando se comparan los resultados en términos de curación o no curación en función del género, encontramos que la persistencia a los 6 meses es más frecuente en hombres. En cambio, las mujeres son mayoría en la recurrencia, recidiva y el HPTe, aunque el resultado es estadísticamente significativo únicamente en el HPTe a los 10 años de seguimiento ( $p=0,003$ ) que está integrado por mujeres en su totalidad (21 mujeres y ningún hombre). En la tabla XVII se presentan estos resultados.

Tabla XVII. Resultados a los 6 meses y 10 años según sexo.

RESULTADOS		Sexo		p-valor
		M	H	
<b>Persistencia (6 meses)</b>	Si (n=3)	1 (33,3%)	2 (66,6%)	0,059
	No (n=131)	109 (83,2%)	22 (16,8%)	
<b>Recidiva (10 años)</b>	Si (n=8)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0,175
	No (n=125)	104 (83,3%)	21 (16,7%)	
<b>Recurrencia (10 años)</b>	Si (n=5)	4 (80%)	1 (20%)	0,855
	No (n=125)	104 (83,2%)	21 (16,8%)	
<b>HPTe (6 meses)</b>	Si (n=17)	15 (88,2%)	2 (11,8%)	0,536
	No (n=114)	94 (82,5%)	20 (17,5%)	
<b>HPTe (10 años)</b>	Si (n=21)	21 (100%)	0 (0%)	0,003
	No (n=104)	83 (79,8%)	21 (20,2%)	

#### IV.2.2. Parámetros analíticos previos a la cirugía.

##### IV.2.2.1. Tipo de enfermedad y anatomía patológica.

En la tabla XVIII se muestran los valores del calcio, PTH y vitamina D preoperatorios en función del tipo de enfermedad (uni o multiglandular) y la anatomía patológica (comparamos únicamente adenoma e hiperplasia por tener un número de pacientes suficiente). La única diferencia significativa se observa en el valor medio del calcio preoperatorio en función de la anatomía patológica, siendo más elevado en el caso del adenoma que de la hiperplasia.



Tabla XVIII. Valores analíticos preoperatorios según tipo de enfermedad y anatomía patológica.

Parámetro	Patología	Media	DE	t-Student	p-valor
<b>Ca</b>	Uniglandular	11,9	1,1	0,75	0,139
	Multiglandular	11,7	1,2		
	Adenoma	12	1,1	2,2	0,030
	Hiperplasia	11,5	1,107		
<b>PTH</b>	Uniglandular	329,2	335,3	-1,6	0,139
	Multiglandular	621,719	740,420		
	Adenoma	340,5	350,1	0,4	0,606
	Hiperplasia	309,4	246,1		
<b>Vitamina D</b>	Uniglandular	29,5	20,6	1,1	0,260
	Multiglandular	22,9	10,2		
	Adenoma	30,4	22,2	1	0,316
	Hiperplasia	25,357	10,043		

**IV.2.2.2. Descenso PTHio superior o igual al 50% (Miami).**

Los valores de calcio, PTH y vitamina D son más altos en el grupo de pacientes que presentan descenso de la PTHio superior al 50% con respecto al valor basal, pero esta diferencia es significativa únicamente en el caso del calcio preoperatorio ( $p=0,017$ ). Los resultados se detallan en la tabla XIX.

Tabla XIX. Valores de calcio, PTH y vitamina D preoperatorios según descenso de la PTHio  $\geq 50\%$ .

Parámetro	Miami	Media	DE	t-Student	p-valor
Ca	No	10,9	0,558	-2,409	0,017
	Si	11,9	1,1460		
PTH	No	220,7	132,1864	-0,945	0,346
	Si	372	420,9486		
Vitamina D	No	27	10,83545	-0,210	0,834
	Si	28,8	20,19224		

#### IV.2.2.3. Normalización de la PTHio.

Los pacientes con normalización de la PTHio tienen valores significativamente más bajos de calcio y PTH y más altos de vitamina D con respecto al grupo de pacientes en los que no se normaliza la PTHio a los 10 minutos de la extirpación del tejido patológico (Tabla XX).

Tabla XX. Valores de calcio, PTH y vitamina D preoperatorios según normalización de la PTHio.

Parámetro	Normalización PTHio	Media	DE	t-Student	p-valor
Ca	No	12,5	1,397	2,676	0,011
	Sí	11,7	1,0246		
PTH	No	781,7	673,2134	3,986	0,000
	Sí	258,7	215,0494		
Vitamina D	No	20,9	8,60735	-3,355	0,001
	Sí	30,9	21,41571		

#### IV.2.2.4. Curación, persistencia, recurrencia, recidiva y PTHe.

A continuación (Tablas XXI, XXII, XXIII, XXIV y XXV) se detallan los valores medios de los parámetros preoperatorios según el resultado de la cirugía a los 6 meses y 10 años en términos de curación, hiperparatiroidismo eucalcémico, persistencia, recurrencia o recidiva de la enfermedad.

Las únicas diferencias estadísticamente significativas las presentan los pacientes con recurrencia que muestran niveles de Ca preoperatorio más elevados que los pacientes con curación y los pacientes con HPTe a los 10 años de seguimiento cuyos valores medios de vitamina D son sensiblemente más bajos que los pacientes que no presentan HPTe (17,540 vs 31,874,  $p=0,008$ ).

Tabla XXI. Correlación entre los parámetros analíticos preoperatorios y la persistencia de la enfermedad.

Parámetro		Media	DE	t-Student	p-valor	d de Cohen
Ca	Curación	11,9	0,154	-0,943	0,347	-0,27
	Persistencia	11,3	0,321			
PTH	Curación	365,2	416,327	0,478	0,845	0,18
	Persistencia	318,8	149,040			
Vitamina D	Curación	28,8	19,990	-0,444	0,658	0,42
	Persistencia	23,7	7,769			

Tabla XXII. Correlación entre los parámetros analíticos preoperatorios y la recidiva de la enfermedad.

Parámetro		Media	DE	t-Student	p-valor	d de Cohen
Ca	Curación	11,858	1,139	-1,027	0,306	-0,36
	Recidiva	12,288	1,247			
PTH	Curación	366,670	422,989	0,284	0,777	0,13
	Recidiva	323,875	171,076			
Vitamina D	Curación	29,3622	20,357	1,190	0,237	0,58
	Recidiva	20,7375	5,705			

Tabla XXIII. Correlación entre los parámetros analíticos preoperatorios y la recurrencia de la enfermedad.

Parámetro	Recurrencia	Media	DE	t-Student	p-valor	d de Cohen
Ca	No	11,870	1,137	-1,983	0,049	-0,88
	Si	12,900	1,191			
PTH	No	368,467	424,208	0,215	0,830	0,12
	Si	327,400	200,173			
Vitamina D	No	29,362	20,357	1,136	0,259	0,71
	Si	18,960	4,031			

Tabla XXIV. Correlación entre los parámetros analíticos preoperatorios y la HPTe a los 6 meses de seguimiento.

Parámetro	HPTe	Media	Desviación estándar	t-Student	p-valor	d de Cohen
<b>Ca</b>	No	11,9	1,100	-0,578	0,570	-0,17
	Si	12,1	1,5000			
<b>PTH</b>	No	366,4	434,375	0,088	0,930	0,03
	Si	356,9	275,027			
<b>Vitamina D</b>	No	30,3	20,815	1,838	0,069	0,61
	Si	20,2	11,284			

Tabla XXV. Correlación entre los parámetros analíticos preoperatorios y la HPTe a los 10 años de seguimiento.

Parámetro	HPTe	Media	Desviación estándar	t-Student	p-valor	d de Cohen
<b>Ca</b>	No	11,9	1,136	-0,174	0,862	-0,04
	Si	11,9	1,1709			
<b>PTH</b>	No	359,8	432,443	-0,507	0,613	-0,13
	Si	411,4	387,670			
<b>Vitamina D</b>	No	31,9	20,992	2,723	0,008	0,85
	Si	17,5	11,428			

### IV.2.3. Tipo de enfermedad (Uniglandular/Multiglandular)

#### IV.2.3.1. Correlación entre pruebas de imagen y tipo de enfermedad.

La incidencia de enfermedad multiglandular cuando la ecografía y la gammagrafía MIBI no eran concordantes fue del 19,6%, sensiblemente superior que cuando ambas pruebas eran concordantes (6,4%). Los resultados de la correlación entre las pruebas de imagen y el tipo de enfermedad se reflejan en la tabla XXVI. En términos de riesgo, la probabilidad de padecer una enfermedad multiglandular es 3 veces superior cuando la ecografía y la gammagrafía MIBI no son concordantes (OR: 3,06 con IC del 95%: 1,127 – 8,238).

La incidencia de enfermedad multiglandular también fue mayor cuando la gammagrafía MIBI era negativa que cuando era positiva, aunque este resultado careció de significación estadística (Tabla XXVII).

Tabla XXVI. Correlación entre ecografía y gammagrafía MIBI concordantes y tipo de enfermedad.

	Uniglandular	Multiglandular	Total	p-valor
<b>No concordantes</b>	45 (80,4%)	11 (19,6%)	56 (100%)	0,02
<b>Concordantes</b>	73 (93,6%)	5 (6,4%)	78 (100%)	
<b>Total</b>	118 (88,1%)	16 (11,9%)	134 (100%)	

Tabla XXVII. Correlación entre gammagrafía MIBI y tipo de enfermedad.

		<b>Uniglandular</b>	<b>Multiglandular</b>	<b>Total</b>	<b>p-valor</b>
<b>MIBI</b>	Negativa	13 (76,5%)	4 (23,5%)	17 (100%)	0,149
	Positiva	105 (89,7%)	12 (10,3%)	117 (100%)	
	Total	118 (88,1%)	16 (11,9%)	134 (100%)	

#### **IV.2.3.2. Correlación entre tipo de enfermedad y criterio Miami.**

El 96,6% de los pacientes con enfermedad uniglandular y el 81,3% de los pacientes con enfermedad multiglandular cumplieron el criterio de Miami, mientras que el 3,4% de los pacientes con enfermedad uniglandular y el 18,8% de los pacientes con enfermedad multiglandular presentaron descenso de la PTHio < 50% (Tabla XXVIII).

Tabla XXVIII. Correlación entre criterio de Miami y tipo de enfermedad.

	<b>Miami</b>		<b>Total</b>	<b>p-valor</b>
	<b>No</b>	<b>Si</b>		
<b>Uniglandular</b>	4 (3,4%)	114 (96,6%)	118 (100%)	0,010
<b>Multiglandular</b>	3 (18,8%)	13 (81,3%)	16 (100%)	
<b>Total</b>	7 (5,2%)	127 (94,8%)	134 (100%)	

#### IV.2.3.3. Correlación entre el tipo de enfermedad y criterio de normalización.

Los pacientes con enfermedad uniglandular normalizaron la PTHio con mayor frecuencia que los pacientes afectados de enfermedad multiglandular (83% vs 56,3%). En la tabla XXIX se presenta los porcentajes de cumplimiento del criterio de normalización según el tipo de enfermedad.

Tabla XXIX. Correlación entre el criterio de normalización y el tipo de enfermedad.

	Normalización		Total	p-valor
	No	Sí		
<b>Uniglandular</b>	20 (16,9%)	98 (83,1%)	118 (100%)	0,012
<b>Multiglandular</b>	7 (43,8%)	9 (56,3%)	16 (100%)	
<b>Total</b>	27 (20,1%)	107 (79,9%)	134 (100%)	

#### IV.2.3.4. Curación y persistencia a los 6 meses según tipo de enfermedad.

La tasa de persistencia fue del 0,8% entre los pacientes con enfermedad uniglandular, mientras que entre los pacientes con enfermedad multiglandular fue del 12,5% (Tabla XXX), siendo este resultado significativo estadísticamente ( $p=0,023$ ).



Tabla XXX. Curación y persistencia a los 6 meses según tipo de enfermedad.

Resultado a los 6 meses		Curación	Persistencia	P-valor
Tipo de enfermedad	Uniglandular	117 (99,2%)	1 (0,8%)	0,023
	Multiglandular	14 (87,5%)	2 (12,5%)	

Si se mira en término de relación de probabilidades, encontramos que padecer un tipo de enfermedad u otro influye en la persistencia de la misma tras cirugía siendo el riesgo de persistencia casi 15 veces más alto en el caso de los pacientes que padecen una enfermedad multiglandular con respecto a los que presentan una enfermedad uniglandular (“*odds ratio*” 14,70 con intervalo de confianza del 95% 0,007-0,706) (Tabla XXXI).

Tabla XXXI. Riesgo de persistencia según el tipo de enfermedad

		OR	IC 95%
Persistencia 6 meses	Uniglandular	1	0,007 - 0,706
	Multiglandular	14,70	

#### IV.2.3.5. Curación y recurrencia a los 10 años según tipo de enfermedad.

A los 10 años de seguimiento, los 5 pacientes del total de 130 (se excluyen los 3 pacientes con persistencia y otro perdido

por falta de parámetros analíticos) que presentan recurrencia padecen enfermedad uniglandular y ninguno enfermedad multiglandular (Tabla XXXII) aunque el resultado no es significativo ( $p>0,05$ ).

Tabla XXXII. Curación y recurrencia según el tipo de enfermedad.

	n	Curación	Recurrencia	p-valor
<b>Uniglandular</b>	116	111 (95,7%)	5 (4,3%)	0,281
<b>Multiglandular</b>	14	14 (100%)	0 (0%)	
<b>Total</b>	130	125	5	

#### **IV.2.3.6. Relación entre el tipo de enfermedad y el HPTE a los 6 meses y 10 años.**

A los 6 meses de la intervención quirúrgica, la incidencia de HPTE fue del 7,1% entre los pacientes con enfermedad multiglandular y del 13,7% entre los pacientes que padecían enfermedad uniglandular. Tras 10 años de seguimiento, la incidencia de HPTE seguía siendo del 7,1% entre los pacientes afectados de enfermedad multiglandular mientras que se elevó hasta el 18% entre los pacientes con enfermedad uniglandular.

Ninguna de estas diferencias resulta significativa estadísticamente (tanto los resultados a los 6 meses como a los 10 años tienen un valor para la  $p > 0,05$ ). Tablas XXXIII y XXXIV.

Tabla XXXIII. HPTe a los 6 meses de seguimiento según tipo de enfermedad.

Seguimiento 6 meses	n	Uniglandular	Multiglandular	p-valor
<b>No HPTe</b>	114 (87%)	101 (86,3%)	13 (92,9%)	0,461
<b>HPTe</b>	17 (13,4%)	16 (13,7%)	1 (7,1%)	
<b>Total</b>	131 (100%)	117 (100%)	14 (100%)	

Tabla XXXIV. HPTe a los 10 años de seguimiento según tipo de enfermedad.

Seguimiento 10 años	n	Uniglandular	Multiglandular	p-valor
<b>No HPTe</b>	104 (83,2%)	91 (82%)	13 (92,9%)	0,262
<b>HPTe</b>	21 (16,8%)	20 (18%)	1 (7,1%)	
<b>Total</b>	125 (100%)	111 (100%)	14 (100%)	

#### **IV.2.3.7. Relación entre tipo de enfermedad y los grupos de estudio según el porcentaje de descenso y normalización de PTHio.**

El porcentaje de descenso de la PTHio y su normalización están influenciados de forma significativa por el tipo de enfermedad que padece el paciente ( $p=0,016$ ).

De los 118 pacientes con enfermedad uniglandular, 97 (82,2%) presentan descenso de la PTHio  $> 50\%$  y normalización de la misma, 17 (14,4%) presentan descenso  $> 50\%$  pero no normalizan la PTHio y 4 (3,4%) presentan descenso  $<$  al 50%.

En cambio, de los 16 pacientes con enfermedad multiglandular, 8 (50%) presentan descenso  $> 50\%$  y normalización de la PTHio, 5 (31,3%) presentan descenso  $> 50\%$  pero sin normalización de la PTHio y 2 (18,8%) presentan descenso  $< 50\%$  (Tabla XXXV).

Tabla XXXV. Tipo de enfermedad según el grupo de estudio y el descenso de la PTHio  $\geq 50\%$ .

	Grupos	Uniglandular	Multiglandular	Total	P-valor
<b>Descenso PTHio &gt; 50% PTHio &lt; 88</b>	Grupo I	97(82,2%)	8(50%)	105	<b>0,016</b>
<b>Descenso PTHio &gt; 50% PTHio &gt; 88</b>	Grupo II	17 (14,4%)	5 (31,3%)	22	
<b>Descenso PTHio &lt; 50%</b>	Grupo III	4 (3,4%)	3 (18,8%)	7	
<b>TOTAL</b>		118 (100%)	16 (100%)	134	

En términos de probabilidad, calculando el “*odds ratio*” de cada tipo de enfermedad de presentar o no presentar descenso  $\geq 50\%$  y normalización, no objetivamos diferencias significativas entre los pacientes con enfermedad uniglandular de pertenecer a un grupo u otro. En cambio, de los pacientes que tienen enfermedad multiglandular, la probabilidad de presentar descenso  $\geq 50\%$  sin normalización de la PTHio (Grupo II) es casi tres veces mayor (2,983) que presentar descenso  $\geq 50\%$  y normalización (Grupo I), y la probabilidad de presentar descenso inferior al 50% (Grupo III) es 5 veces (5,625) mayor que presentar descenso  $\geq 50\%$  y normalización (Tabla XXXVI).

Tabla XXXVI. Probabilidad de descenso de la PTHio y su normalización según el tipo de enfermedad.

	GRUPO	OR	Intervalo de confianza de 95 %	
<b>Uniglandular</b>	Grupo I	1	-	-
	Grupo II	0,836	0,662	1,056
	Grupo III	0,619	0,325	1,178
<b>Multiglandular</b>	Grupo I	1	-	-
	Grupo II	2,983	1,077	8,260
	Grupo III	5,625	1,902	16,632

#### IV.2.3.8. Relación entre tipo de enfermedad y el valor final de la PTHio.

El tipo de enfermedad que padece el paciente influye de forma significativa ( $p=0,042$ ) en el valor final que toma la PTHio, según los resultados reflejados en la tabla XXXVII.

Casi el 70% de los 118 pacientes con enfermedad uniglandular presentan valor final de PTHio  $< 55$ , el 16% valor final de PTHio entre 55,1 y 88 y el 16,9% valor final de PTHio  $> 88$ . De los 16 pacientes con enfermedad multiglandular, 7 (43,3%) presentan un valor final menor de 55 pg/mL. Dos pacientes (12,5%) tienen valores comprendidos entre 55,1 y 88 y los otros 7 (43,8%) valor final de PTHio  $> 88$ .

Tabla XXXVII. Grupos de estudio según valor final de la PTHio en función del tipo de enfermedad.

<b>Grupos valor final PTHio</b>	<b>n</b>	<b>Uniglandular</b>	<b>Multiglandular</b>	<b>p-valor</b>
<b>Grupo PTHio ≤ 55</b>	86	79 (66,9%)	7 (43,8%)	0,042
<b>Grupo PTHio &gt; 55,1-88</b>	21	19 (66,1%)	2 12,5%	
<b>Grupo PTHio &gt; 88,1</b>	27	20 (66,9%)	7 (43,8%)	
<b>TOTAL</b>	134	118	16	

Calculando la OR del valor final de la PTHio para cada tipo de enfermedad encontramos que los pacientes con enfermedad uniglandular presentan valor final de PTHio < 55 con una frecuencia ligeramente mayor, aunque el resultado no es estadísticamente significativo (IC 95% conteniendo el 1). En cambio, los pacientes con enfermedad multiglandular presentan con mayor frecuencia, casi 3 veces más, valores de PTHio > 88 (Tabla XXXVIII).

Tabla XXXVIII. Probabilidad de pertenecer a los diferentes grupos de estudio según valor final de la PTHio en función del tipo de enfermedad.

TIPO	GRUPO	OR	Intervalo de confianza de 95 %	
Uniglandular	Grupo I	1	-	-
	Grupo II	0,985	0,846	1,147
	Grupo III	0,806	0,64	1,017
Multiglandular	Grupo I	1	-	-
	Grupo II	1,170	0,262	5,230
	Grupo III	3,185	1,227	8,271

#### IV.2.4. Evolución postoperatoria a los 6 meses y 10 años de seguimiento según si se cumple o no criterio de Miami.

A los 6 meses de seguimiento, los 127 pacientes que cumplieron el criterio de Miami estaban curados y ninguno presentó persistencia de la enfermedad, en cambio de los 7 pacientes con descenso de la PTHio  $< 50\%$ , 4 se curaron y 3 presentaron persistencia ( $p=0,002$ ). A los 6 meses de la intervención quirúrgica, 14 pacientes de los 127 que cumplieron criterio de Miami y 3 de los 4 que no lo cumplieron (se excluyen los 3 con persistencia) presentaron HPTe ( $p=0,004$ ).



A los 10 años de seguimiento, los 5 pacientes con recurrencia de la enfermedad habían presentado un descenso de la PTHio  $\geq 50\%$ . Ninguno de los 4 pacientes que no cumplieron el criterio de Miami presentó recurrencia, aunque este resultado no es estadísticamente significativo ( $p=0,572$ ).

En cuanto al HPTe a los 10 años de la cirugía, de los 21 pacientes que lo presentaron, 18 habían cumplido criterio de Miami y 3 no lo habían cumplido ( $p=0,009$ ). Estos resultados se detallan en la tabla XXXIX.

Tabla XXXIX. Persistencia, recurrencia e HPTe según cumplimiento de los criterios de Miami.

		Miami		Total	p-valor
		Si	No		
<b>Persistencia (6 meses)</b>	Si	0	3	3	0,002
	No	127	4	131	
	Total	127	7	134	
<b>HPTe (6 meses)</b>	Si	14	3	17	0,004
	No	113	1	114	
	Total	127	4	131	
<b>Recidiva (10 años)</b>	Si	5	3	8	0,030
	No	121	4	125	
	Total	126	7	133	
<b>Recurrencia (10 años)</b>	Si	5	0	5	0,572
	No	121	4	125	
	Total	126	4	130	
<b>HPTe (10 años)</b>	Si	18	3	21	0,009
	No	103	1	104	
	Total	121	4	125	

#### **IV.2.5. Evolución postoperatoria a los 6 meses y 10 años de seguimiento según el criterio de normalización de la PTHio.**

A los 6 meses de seguimiento, los 107 pacientes en los que se normalizó la PTHio se curaron en su totalidad y los 3 casos de persistencia de la enfermedad se dieron entre los 27 que no habían normalizado el valor de la PTHio ( $p=0,002$ ). De los 17 pacientes con HPTe a los 6 meses de la intervención quirúrgica, 10 habían tenido valor normal de la PTHio y en los 7 no se había normalizado ( $p=0,017$ ).

En cuanto a la recurrencia a los 10 años, esta se dio en 2 de los 106 pacientes que habían presentado normalización y en 3 de los 24 que no habían normalizado la PTHio ( $p=0,035$ ). De los 21 pacientes con HPTe a largo plazo, 17 habían presentado normalización de la PTHio mientras que en los otros 4 el valor de la PTHio había permanecido por encima del límite normal ( $p=0,766$ ). Los resultados se detallan en la tabla XL.

Tabla XL. Persistencia, recurrencia e HPTe según criterio de normalización.

		Normalización		Total	p-valor
<b>Persistencia (6 meses)</b>	Si	0	3	3	0,002
	No	107	24	131	
	Total	107	27	134	
<b>HPTe (6 meses)</b>	Si	10	7	17	0,017
	No	97	17	114	
	Total	107	24	131	
<b>Recidiva (10 años)</b>	Si	2	6	8	0,000
	No	104	21	125	
	Total	106	27	133	
<b>Recurrencia (10 años)</b>	Si	2	3	5	0,035
	No	104	21	125	
	Total	106	24	130	
<b>HPTe (10 años)</b>	Si	17	4	21	0,766
	No	87	17	104	
	Total	104	21	125	

#### IV.2.6. Porcentaje de descenso de la PTHio.

##### IV.2.6.1. Porcentaje de descenso según concordancia de ecografía y gammagrafía preoperatorias.

El porcentaje de descenso de la PTHio presenta una media ligeramente superior cuando ambas pruebas de imagen preoperatorias son concordantes (80,230% y DE 12,224) que cuando no los son (77,532% y DE 19,993), aunque con una p-valor = 0,372 (Tabla XLI).

Tabla XLI. Porcentaje de descenso de la PTHio según concordancia de pruebas de imagen.

		n	Media	DE	ESM	t-Student	p-valor
<b>Concordancia Ecografía y Gammagrafía</b>	<b>No</b>	56	77,532	19,993	2,671	-0,897	0,372
	<b>Si</b>	78	80,230	12,224	1,3841		

#### IV.2.6.2. Porcentaje de descenso según el tipo de enfermedad y la etiología.

En las tablas XLII y XLIII se presentan las medias del porcentaje de descenso de la PTHio en función del tipo de enfermedad (uniglandular o multiglandular) y la etiología (hiperplasia, adenoma o adenoma doble).

En el caso del adenoma doble, el valor medio del descenso de la PTHio es sensiblemente inferior que en los casos de adenoma único o hiperplasia, aunque ninguno de los resultados tiene significación estadística.

Tablas XLII. Porcentaje de descenso de la PTHio según el tipo de enfermedad.

	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>ESM</b>	<b>t-Student</b>	<b>p-valor</b>
<b>Uniglandular</b>	118	80,050	13,155	1,211	1,080	0,296
<b>Multiglandular</b>	16	72,116	28,978	7,2446		

Tabla XLIII. Porcentaje de descenso de la PTHio según la etiología.

	<b>n</b>	<b>media</b>	<b>ESM</b>	<b>p-valor</b>	
<b>Adenoma</b>	96	81,17	1,22	Hiperplasia	0,979
				Adenoma doble	0,327
<b>Hiperplasia</b>	26	81,71	2,49	Adenoma doble	0,320
<b>Adenoma doble</b>	3	44,38	19,01		

#### **IV.2.6.3. Evolución postoperatoria a los 6 meses y 10 años de seguimiento según el porcentaje de descenso de la PTHio.**

A los 6 meses de seguimiento, los pacientes con persistencia de la enfermedad presentan un porcentaje de descenso de la PTHio claramente inferior que los pacientes curados (31,7 vs 81,2). Así mismo, los pacientes que padecen HPTe han tenido un porcentaje de descenso inferior los pacientes no padecen HPTe (68,455 vs 81,938).

A los 10 años de la cirugía, los pacientes con recurrencia de la enfermedad -y la recidiva global- presentan valores medios de descenso claramente inferiores a los pacientes curados.

Todos estos resultados son estadísticamente significativos con un valor de  $p < 0,05$  (Tabla XLIV).

En la tabla XLV se presentan los resultados globales a los 10 años de seguimiento, incluyendo los 3 casos de hipoparatiroidismo con la significación bilateral de cada categoría con el resto.

Tabla XLIV. Porcentaje de descenso de la PTHio y resultados a los 6 meses de la cirugía.

		Porcentaje de descenso PTHio			p-valor
		n	Media	ESM	
<b>Persistencia (6 meses)</b>	No	131	80,189	1,241	0,000
	Si	3	31,676	9,979	
	Total	134	79,103	1,375	
<b>HPTe (6 meses)</b>	No	114	81,938	1,074	0,031
	Si	17	68,455	5,641	
	Total	131	80,189	1,241	
<b>Recidiva (10 años)</b>	No	8	80,931	1,233	0,000
	Si	125	50,297	6,964	
	Total	133	79,103	1,375	
<b>Recurrencia (10 años)</b>	No	125	80,907	1,242	0,002
	Si	5	61,470	4,765	
	Total	130	80,159	1,250	
<b>HPTe (10 años)</b>	No	104	81,764	1,111	0,325
	Si	21	76,661	4,940	
	Total	125	80,907	1,242	

Tabla XLV. Porcentaje de descenso de la PTHio y resultados a los 10 años de la cirugía.

Resultados 10 años	% de descenso PTHio				
	n	Media	ESM	p-valor	
Curación	101	81,56	1,13	Recidiva	0,011
				HPTe	0,769
				Hipoparatiroidismo	0,456
Recidiva	8	50,30	6,96	HPTe	0,035
				Hipoparatiroidismo	0,004
HPTe	21	76,66	4,94	Hipoparatiroidismo	0,279
Hipoparatiroidismo	3	88,56	3,82		
Total	133	79,07	1,39		

### IV. 3. GRUPOS DE ESTUDIO.

#### IV.3.1. Resultados según grupos de estudio en función del descenso $\geq 50\%$ y normalización de la PTHio.

##### IV.3.1.1. Datos demográficos y valores de laboratorio pre y postoperatorios.

En la tabla siguiente (Tabla XLVI) se muestran los datos demográficos y los parámetros analíticos pre y postoperatorios de los diferentes grupos de estudio según el descenso y normalización de la PTHio.



Tabla XLVI. Datos demográficos y valores de laboratorio pre y postoperatorios según grupos de estudio en función de los criterios Miami y normalización de la PTHio.

		Grupo I	Grupo II	Grupo III	P-valor
<b>n</b>		105 (78,3%)	22 (16,4%)	7 (5,3%)	
<b>Sexo (M)</b>		87 (82,8%)	18 (81,8%)	5 (71,4%)	0,747
<b>Edad</b>		61,7±1,2	64,6±2,9	60,5±7,4	0,634
<b>Preoperatorio</b>	<b>Ca mg/dL</b>	11,7±0,1	12,8±0,3	10,9±0,2	0,000
	<b>PTH pg/mL</b>	261±21	899±147	220±49	0,000
	<b>Vitamina D ng/mL</b>	30,7±2	20,3±2	27±4	0,126
<b>Postoperatorio</b>	<b>Ca mg/dL</b>	9,4±0,06	9,3±0,1	10,6±0,9	0,000
	<b>PTH pg/mL</b>	69±4	114±14	156±53	0,081
	<b>Vitamina D ng/mL</b>	38±2	39±4	24±4	0,389

#### IV.3.1.2. Resultados globales a los 6 meses y 10 años de seguimiento.

En el apartado de material y métodos hemos explicado la metodología para la confección de los 3 grupos de estudio según el porcentaje de descenso y la normalización de la PTHio:

- Grupo I: descenso  $\geq 50\%$  y normalización de la PTHio
- Grupo II: descenso  $\geq 50\%$  y NO normalización de la PTHio

➤ Grupo III: descenso < 50%

A los 6 meses, los 104 pacientes que formaban el grupo I presentaban cifras Ca normales y estaban curados, pero 9 de ellos tenían cifras de PTH elevada (HPTe). Tampoco hubo ningún caso de persistencia entre los 22 pacientes que formaban el grupo II, pero 5 de ellos presentaban PTH elevada. De los 7 pacientes del grupo III, 3 presentaron persistencia y de los otros 4 que estaban curados, 3 presentaban PTH elevada.

A los 10 años, de los 101 pacientes del grupo I, 83 tenían cifras de calcio y PTH normales, 16 tenían calcio normal y PTH elevada (HPTe) y 2 pacientes presentaron recidiva. De los 22 pacientes del grupo II, 17 tenían cifras normales de calcio y PTH, 2 pacientes tenían cifras normales de calcio y PTH elevada y 3 pacientes presentaron recidiva. En el grupo III, una paciente tenía calcio y PTH normales, 3 tenían calcio normal y PTH elevada y los otros 3 presentaban recidiva.

A continuación, se presentan los resultados comparativos de los diferentes grupos tras 6 meses (Tabla XLVII) y 10 años (Tabla XLVIII) de la intervención quirúrgica con la significación estadística de los tres grupos conjuntamente y de cada grupo con los otros dos. Se excluyeron para resultados a los 6 meses un caso de hipoparatiroidismo y para resultados a 10 años 4 pacientes: 3 casos de hipoparatiroidismo y un caso perdido.

Tabla XLVII Resultados a los 6 meses según el porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.

6 meses	Curación	Persistencia	HPTe	Total	p-valor		
<b>Grupo I</b>	95 91,3%	0 0%	9 8,7%	104 100%	* 0,000	-	**** 0,045
<b>Grupo II</b>	17 77,3%	0 0%	5 22,7%	22 100%		** 0,079	
<b>Grupo III</b>	1 14,3%	3 42,9%	3 42,9%	7 100%		*** 0,002	
<b>Total</b>	113 85%	3 2,3%	17 12,8%	133 100%			
* p valor para todos los grupos      ** p valor entre grupo I y II *** p valor entre grupo I y III      **** p valor entre grupo II y III							

Tabla XLVIII. Resultados a los 10 años según el porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.

10 años	Curación	Recidiva	HPTe	Total	p-valor		
<b>Grupo I</b>	83 79,8%	2 1,9%	16 15,4%	101 100%	* 0,00	-	**** 0,010
<b>Grupo II</b>	17 77,3%	3 13,6%	2 9,1%	22 100%		** 0,079	
<b>Grupo III</b>	1 14,3%	3 42,9%	3 42,9%	7 100%		*** 0,00	
<b>Total</b>	101 75,9%	8 6%	21 15,8%	130 100%			
* p valor para todos los grupos      ** p valor entre grupo I y II *** p valor entre grupo I y III      **** p valor entre grupo II y III							

#### **IV.3.1.3. Persistencia a los 6 meses de seguimiento.**

A los 6 meses de seguimiento, la tasa de persistencia fue del 2,2% (3 casos de un total de 134). No hubo ningún caso de persistencia entre los 105 pacientes del grupo I (% de descenso  $\geq 50\%$  y normalización de la PTHio), ni tampoco entre los 22 pacientes pertenecientes al grupo II (% de descenso  $\geq 50\%$  pero sin normalización de la PTHio). Los 3 casos de persistencia de enfermedad se dieron entre los 7 pacientes del grupo III cuyo porcentaje de descenso de la PTHio fue  $< 50\%$  con respecto a la PTH basal ( $p=0,002$ ).

Queda claro que existe una correlación significativa, y que el porcentaje de descenso y la normalización de la PTHio influyen en la persistencia de la enfermedad (Tabla XLIX).

Aunque no se puede calcular la relación de probabilidad de presentar persistencia entre los 3 grupos dada la ausencia de casos en los grupos I y II, si podemos calcular la probabilidad que tendría un paciente de curarse en función de pertenecer a un grupo u otro (Tabla L), que no resulta significativa (IC 95%: 0,301-1,085), probablemente por el escaso número de pacientes en el grupo III.

Tabla XLIX. Persistencia según el porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.

	Persistencia		Total	p-valor
	Si	No		
<b>Grupo I</b>	0	105 (80,2%)	105 (100%)	0,002
<b>Grupo II</b>	0	22 (16,8%)	22 (100%)	
<b>Grupo III</b>	3 (42,9%)	4 (57,1%)	7 (100%)	
<b>Total</b>	3 (2,2%)	131 (97,8%)	134 (100%)	

Tabla L. Probabilidad de curación entre grupos según el porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.

	Grupo	OR	Intervalo de confianza de 95 %	
<b>Curación</b>	Grupo I	1	-	-
	Grupo II	1		
	Grupo III	0,571	0,301	1,085

#### IV.3.1.4. HPTe a los 6 meses de seguimiento.

A los 6 meses de seguimiento presentaron HPTe 17 pacientes (13% de los 131 pacientes, habiendo excluido los 3 pacientes con persistencia): 9 pacientes que suponen el 8,6% de los 105 del grupo I, 5 (22,7%) de los 22 del grupo II y 3 pacientes (75%) de los 4 pacientes (se excluyen del grupo III los 3 pacientes con persistencia en ese mismo periodo) (Tabla LI).

Tabla LI. HPTe a los 6 meses según el porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.

	HPTe		Total	p-valor
	No	Si		
<b>Grupo I</b>	96 (91,4%)	9 (8,6%)	105 (100%)	0,003
<b>Grupo II</b>	17 (73,3%)	5 (22,7%)	22 (100%)	
<b>Grupo III</b>	1 (25%)	3 (75%)	4 (100%)	
<b>Total</b>	114 (87%)	17 (13%)	131 (100%)	

La probabilidad de presentar HPTe entre los tres grupos la exponemos en la tabla LII. Es 8 veces más probable en el grupo III con respecto al grupo I (OR 8,750 con IC 95%: 3,767-20,326) y 3 veces más probable con respecto al grupo II (OR 3,30. IC 95%: 1,269-8,584). No existe diferencia significativa entre los grupos I y II.

Tabla LII. Riesgo de HPTe a los 6 meses entre grupos según el porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.

	Grupos	OR	Intervalo de confianza de 95 %	
<b>HPTe</b>	Grupo I	1	-	-
	Grupo II	2,652	0,983	7,150
	Grupo III	8,750	3,767	20,326
	Grupo II	1	-	-
	Grupo III	3,30	1,269	8,584

#### IV.3.1.5. Recurrencia a los 10 años de seguimiento.

Al finalizar el estudio, 5 pacientes del total de 130, lo que supone una tasa de 3,8%, presentaron recurrencia. dos pertenecían al grupo I y tres al grupo II. De tal manera que la tasa de recurrencia fue del 1,9% entre los pacientes del grupo I y del 13,6% en el grupo II. Ninguno de los 4 pacientes que formaban el grupo III presentó recurrencia (Tabla LIII), aunque el resultado no es estadísticamente significativo ( $p= 0,301$ ).

Tabla LIII. Recurrencia según el porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.

	Recurrencia		Total	p-valor
	No	Si		
<b>Grupo I</b>	102	2	104	0,301
	98,1%	1,9%	100%	
<b>Grupo II</b>	19	3	22	
	86,4%	13,6%	100%	
<b>Grupo III</b>	4	0	4	
	100%	0%	100%	
<b>Total</b>	125	5	130	
	96,2%	3,8%	100%	

#### IV.3.1.6. HPTe a los 10 años de seguimiento.

El 15,7% de los pacientes del grupo I (16 de 102), 10,5% de los del grupo II (2 de 19) y el 75 % de los pacientes del grupo III (3 de 4) presentaron HPTe al finalizar el estudio. Estos resultados se detallan en la tabla LIV.

Tabla LIV. HPTe a los 10 años según el porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.

	HPTe		Total	p-valor
	No	Si		
<b>Grupo I</b>	86	16	102	0,026
	84,3%	15,7%	100%	
<b>Grupo II</b>	17	2	19	
	89,5%	10,5%	100%	
<b>Grupo III</b>	1	3	4	
	25,0%	75,0%	100%	
<b>Total</b>	104	21	125	
	83,2%	16,8%	100%	

En cuanto a la relación de probabilidad entre grupos, un paciente del grupo III tiene el riesgo aumentado 7 veces con respecto a uno del grupo I y casi 5 veces con respecto a un paciente del grupo II de presentar HPTe a los 10 años de la cirugía. No existen diferencias de riesgo entre los grupos I y II (Tabla LV).



Tabla LV. Riesgo de HPTe a los 10 años entre grupos según el porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.

	<b>Grupos</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	
<b>HPTe</b>	Grupo I	1	-	-
	Grupo II	1	0,168	2,683
	Grupo III	4,781	2,321	9,851
	Grupo II	1	-	-
	Grupo III	7,125	1,709	29,708

#### **IV.3.2. Resultados según grupos de estudio en función del valor final de la PTHio.**

##### **IV.3.2.1. Datos demográficos y valores de laboratorio pre y postoperatorios.**

En la tabla siguiente (Tabla LVI) se muestran los datos demográficos y los parámetros analíticos pre y postoperatorios de los diferentes grupos de estudio según el valor final de la PTHio.

Tabla LVI. Datos demográficos y valores de laboratorio pre y postoperatorios según el valor final de la PTHio.

		<b>PTHio &lt; 55 pg/mL</b>	<b>PTHio 55,1-88 pg/mL</b>	<b>PTHio &gt; 88 pg/mL</b>	<b>p- valor</b>
<b>n</b>		86 (64,3%)	21 (15,6%)	27 (20,1%)	
<b>Sexo (M)</b>		69 (80,2%)	20 (95,2%)	21 (77,7%)	0,222
<b>Edad</b>		60,5±1,4	67±2,3	63,5±3	0,126
<b>Pre operatorio</b>	<b>Ca mg/dL</b>	11,6±0,1	11,9±0,3	12,5±0,2	0,023
	<b>PTH pg mL</b>	231±19	372±63	781±129	0,000
	<b>Vitamina D ng/mL</b>	31±3	29±4	21±1	0,094
<b>Post operatorio</b>	<b>Ca mg/dL</b>	9,3±0,07	9,5±0,1	9,5±0,17	0,194
	<b>PTH pg/mL</b>	62±3	102±12	126 ±18	0,000
	<b>Vitamina D ng/mL</b>	39±3	37±4	36±2	0,904

#### **IV.3.2.2. Resultados globales a los 6 meses y 10 años de seguimiento.**

Presentaron un valor final de PTHio < 55 un total de 85 pacientes y ninguno de ellos tuvo recidiva ni a corto ni a largo plazo, pero 4 de ellos (4,7%) tenían HPTe a los 6 meses y 12 (14,6%) a los 10 años.

Presentaron valor final de PTHio entre 55,1 y 88 un total de 21 pacientes a los 6 meses, no hubo ninguna recidiva y 6 (28,6%) tenían HPTe, mientras que, a los 10 años, 2 pacientes (9,5%) presentaron recidiva y otros 5 (23,8%) tenían HPTe.

De los 27 pacientes con valor final de PTHio > 88, 3 pacientes (11,1%) presentaron recidiva a los 6 meses y 6 (22,2%) a los 10 años. En cuanto al HPTe en este grupo, lo presentaron 7 pacientes (25,9%) a los 6 meses y 4 pacientes (14,8%) a los 10 años.

En la tabla LVII se presentan los resultados tras 6 meses y 10 años (Tabla LVIII) de la intervención quirúrgica en función del valor final de la PTHio, con la significación estadística de los tres grupos conjuntamente y de cada grupo con los otros dos. Se excluyó, para resultados a los 6 meses, un caso de hipoparatiroidismo y para resultados a 10 años 4 pacientes: 3 casos de hipoparatiroidismo y 1 caso perdido.

Tabla LVII. Resultados a los 6 meses según el valor final de la PTHio.

6 meses	Curación	Persistencia	HPTe	Total	p-valor						
<b>PTHio ≤ 55</b>	81	0	4	85	*	0,000	** 0,003				
	95,3%	0%	4,7%	100%							
<b>PTHio 55,1-88</b>	15	0	6	21				****	0,965		
	71,4%	0%	28,6%	100%							
<b>PTHio &gt; 88,1</b>	17	3	7	27						***	0,002
	63%	11,1%	25,9%	100%							
<b>Total</b>	113	3	17	133	* p valor para todos los grupos ** p valor entre grupo PTHio ≤ 55 y PTHio 55,1-88 *** p valor entre grupo PTHio ≤ 55 y PTHio > 88 **** p valor entre grupo PTHio 55-88 y PTHio >88						
	85%	2,3%	12,8%	100%							

No se toma en cuenta la categoría Hipoparatiroidismo

Tabla LVIII. Resultados a los 10 años según el valor final de la PTHio.

10 años	Curación	Recidiva	HPTe	Total	p-valor			
<b>PTHio ≤ 55</b>	70	0	12	82	*	-	**** 0,418	
	85,4%	0%	14,6%	100%				
<b>PTHio 55,1-88</b>	14	2	5	21		0,001		** 0,019
	66,7%	9,5%	23,8%	100%				
<b>PTHio &gt; 88,1</b>	17	6	4	27		*** 0,000		
	63%	22,2%	14,8%	100%				
<b>Total</b>	101	8	21	130				
	77,7%	6,2%	16,2%	100%				
<p>* p valor para todos los grupos  ** p valor entre grupo PTHio ≤ 55 y PTHio 55,1-88  *** p valor entre grupo PTHio ≤ 55 y PTHio &gt; 88  **** p valor entre grupo PTHio 55-88 y PTHio &gt;88</p>								

No se toma en cuenta la categoría Hipoparatiroidismo

#### IV.3.2.3. Persistencia a los 6 meses de seguimiento en función del valor final de la PTHio.

A los 6 meses de seguimiento, todos los pacientes que habían presentado valor final de PTHio inferior a 55 o entre 55,1 y 88 estaban curados y únicamente presentaron persistencia 3 de los 27 pacientes cuyo valor final de PTHio fue superior a 88, siendo esta correlación estadísticamente significativa (Tabla LIX).

Tabla LIX. Persistencia según el valor final de la PTHio.

	Persistencia 6 meses		Total	p-valor
	Sí	No		
Grupo PTHio $\leq 55$	0 (0%)	86 (100%)	86 (100%)	0,007
Grupo PTHio 55,1-88	0 (0%)	21 (100%)	21 (100%)	
Grupo PTHio $> 88,1$	3 (11,1%)	24 (88,9%)	27 (100%)	
Total	3 (2,2%)	131 (97,8%)	134 (100%)	

No hemos podido calcular el riesgo de presentar persistencia entre los diferentes grupos de nuestra serie al presentar casos únicamente los pacientes con valor final de PTHio  $> 88$ , pero si podemos calcular la probabilidad de curación de los pacientes de cada grupo, siendo ligeramente superior para aquellos con valor final de PTHio  $< 55$  pg/mL y entre 55,1-88 pg/mL con respecto a los que presentan valor final superior a 88 pg/mL, aunque carece de significación estadística (Tabla LX).

Tabla LX. Probabilidad de curación a los 6 meses entre grupos según el valor final de la PTHio.

	Grupos	OR	IC 95 %
<b>Curación 6 meses</b>	Grupo PTHio $\leq 55$	1	- -
	Grupo PTHio 55,1-88	1	- -
	Grupo PTHio $> 88,1$	0,889	0,778 1,016

#### IV.3.2.4. HPTe a los 6 meses de seguimiento en función del valor final de la PTHio.

A los 6 meses de seguimiento, del total de los 131 que estaban curados, 17 pacientes tenían cifras de PTH elevadas (HPTe): 4 pacientes (4,7%) de los 86 con valor final de PTHio  $< 55$ , 6 pacientes (28,6%) de los 21 con valor final de PTHio entre 55,1 y 88 y 7 pacientes (29,2%) de los 24 con valor final  $> 55$ . Estos resultados son estadísticamente significativos (Tabla LXI).

Tabla LXI. HPTe a los 6 meses según el valor final de la PTHio.

	HPTe 6 meses		Total	p-valor
	No	Si		
<b>Grupo PTHio <math>\leq 55</math></b>	82 (95,3%)	4 (4,7%)	86 (100%)	0,001
<b>Grupo PTHio 55,1-88</b>	15 (71,4%)	6 (28,6%)	21 (100%)	
<b>Grupo PTHio <math>&gt; 88,1</math></b>	17 (70,8%)	7 (29,7%)	24 (100%)	
<b>Total</b>	114 (87%)	17 (13%)	131 (100%)	

En términos de probabilidad de presentar HPTE entre los diferentes grupos, no existen diferencias de riesgo entre los pacientes con valor final de PTHio entre 55,1-88 pg/mL y los que lo tienen por encima de 88 pg/mL, siendo para ambos 6 veces superior que para los pacientes con valor final de PTHio  $\leq$  55 pg/mL (Tabla LXII).

Tabla LXII. Riesgo de HPTE a los 6 meses entre grupos según el valor final de la PTHio.

		OR	IC 95 %	
<b>HPTE 6 meses</b>	Grupo PTHio $\leq$ 55	1	-	-
	Grupo PTHio 55,1-88	6,143	1,903	19,827
	Grupo PTHio > 88,1	6,271	2,001	19,649
	Grupo PTHio 55,1-88	1	-	-
	Grupo PTHio > 88,1	1,021	0,407	2,561

#### IV.3.2.5. Recidiva a los 10 años de seguimiento en función del valor final de la PTHio.

Al finalizar el estudio, no hubo ninguna recidiva entre los 85 pacientes con valor final de PTHio  $\leq$  55 pg/mL. Si presentaron recidiva 2 (9,5%) pacientes de los 21 con valor final de PTHio entre 55,1 – 88 pg/mL y 6 pacientes (22,2%) de los 27 con valor final de PTHio superior a 88 pg/mL (Tabla LXIII).

Tabla LXIII. Recidiva según el valor final de la PTHio.

	Recidiva 10 años		Total	p-valor
	No	Sí		
<b>Grupo PTHio <math>\leq 55</math></b>	85 (100%)	0 (0%)	85 (100%)	0,000
<b>Grupo PTHio 55,1-88</b>	19 (90,5%)	2 (9,5%)	21 (100%)	
<b>Grupo PTHio <math>&gt; 88,1</math></b>	21 (77,8%)	6 (22,2%)	27 (100%)	
<b>Total</b>	126 (94%)	8 (6%)	133 (100%)	

El riesgo de recidiva es superior para los pacientes con valor final de PTHio  $> 88$  pg/mL con respecto a los que tienen valor final de PTHio entre 55,1-88 pg/mL, aunque no es estadísticamente significativo (Tabla LXIV).

Tabla LXIV. Riesgo de recidiva entre grupos según el valor final de la PTHio.

	Grupos	OR	IC 95 %	
<b>Recidiva 10 años</b>	Grupo PTHio $\leq 55$	-	-	-
	Grupo PTHio 55,1-88	1		
	Grupo PTHio $> 88,1$	2,333	0,523	10,408



#### IV.3.2.6. Recurrencia a los 10 años de seguimiento en función del valor final de la PTHio.

A los 10 años de seguimiento, no recurrió ningún paciente con valor final de PTHio  $\leq 55$  pg/mL. La tasa de recurrencia entre los 21 pacientes con valor final entre 55,1-88 pg/mL fue del 9,5% (2 / 21 pacientes) y entre los 24 con valor final superior a 88 pg/mL del 12,5% (3 / 24 pacientes). Los resultados se detallan en la tabla LXV.

Tabla LXV. Recurrencia según el valor final de la PTHio.

	Recurrencia 10 años		Total	p-valor
	No	Si		
<b>Grupo PTHio <math>\leq 55</math></b>	85	0	85	0,004
	100%	0%	100%	
<b>Grupo PTHio 55,1-88</b>	19	2	21	
	90,5%	9,5%	100%	
<b>Grupo PTHio <math>&gt; 88,1</math></b>	21	3	24	
	87,5%	12,5%	100%	
<b>Total</b>	125	5	130	
	96,2%	3,8%	100%	

No se puede calcular el riesgo de recurrencia en nuestra cohorte para el grupo de pacientes con valor final de PTHio  $\leq 55$  al no presentar casos. No existen diferencias significativas en el riesgo de recurrencia entre los grupos con valor final de PTHio entre 55,1-88 pg/mL y PTHio  $>88,1$  pg/mL (Tabla LXVI).

Tabla LXVI. Riesgo de recurrencia entre grupos según el valor final de la PTHio.

	<b>Grupos</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95 %</b>	
<b>Recurrencia 10 años</b>	Grupo PTHio $\leq 55$	-	-	-
	Grupo PTHio 55,1-88	1		
	Grupo PTHio $> 88,1$	1,313	0,242	7,118

#### **IV.3.2.7. Tasas de curación y recurrencia según el valor final de la PTHio.**

La tasa de curación al año de la intervención quirúrgica para la totalidad de los pacientes de nuestra cohorte fue del 97,8%, a los 5 años del 96,3% y a los 10 años del 94%.

El grupo de VFPTHio  $\leq 55$  pg/mL presentó una tasa de curación del 100% tras 10 años de seguimiento ya que ninguno de sus 85 pacientes presentó persistencia ni recurrencia.

El grupo de VFPTHio 55-88 pg/mL presentó una tasa de curación del 100% a los 5 años y del 90,5% a los 10 años, ya que no hubo ningún caso de persistencia en este grupo y los dos casos de recurrencia se dieron a partir de los 5 años de la intervención quirúrgica.

En el grupo de VFPTHio  $> 88$  pg/mL hubo una tasa de curación del 88,9% al año (los tres casos de persistencia se

dieron en este grupo), a los 5 años la tasa de curación fue del 81,5% y a los 10 años del 77,8% (Tabla LXVII).

Tabla LXVII. Tasa estimada de curación según valor final de PTHio a lo largo del estudio.

Tasa de ausencia de recidiva	Valor final PTHio		
	≤ 55 pg/mL	55-88 pg/mL	> 88 pg/mL
<b>1 año</b>	100%	100%	88,9%
<b>5 años</b>	100%	100%	81,5%
<b>10 años</b>	100%	90,5%	77,8%

La tasa estimada de recurrencia al año de la intervención quirúrgica también fue del 0% para los grupos de VFPTHio 55,1–88 pg/mL y VFPTHio > 88 pg/mL.

A los 5 años seguía siendo del 0% para el grupo VFPTHio 55,1-88 pg/mL y fue del 8,3% para el grupo VFPTHio > 88 pg/mL.

A los 10 años fue del 9,5% para el grupo VFPTHio 55,1-88 pg/mL y del 12,5% para el grupo VFPTHio > 88 pg/mL (Tabla LXVIII).

Tabla LXVIII. Tasa estimada de recurrencia según valor final de PTHio a lo largo del estudio.

Tasa de recurrencia	Valor final PTHio		
	≤ 55 pg/mL	55-88 pg/mL	> 88 pg/mL
1 año	0%	0%	0%
5 años	0%	0%	8,3%
10 años	0%	9,5%	12,5%

#### IV.3.2.8. HPTe a los 10 años de seguimiento en función del valor final de la PTHio.

A los 10 años de seguimiento, la tasa de HPTe fue del 14,1% entre los pacientes con valor final de PTHio ≤ 55 pg/mL, del 26,3% para los que tenían PTHio entre 55,1-88 pg/mL y del 19,0% para los pacientes con valor final de PTHio > 88 pg/mL, aunque sin significación estadística (Tabla LXIX).

Tabla LXIX. HPTe a los 10 años según el valor final de la PTHio.

	HPTe 10 años		Total	p-valor
	No	Si		
<b>Grupo PTHio ≤ 55</b>	73	12	85	0,445
	85,9%	14,1%	100%	
<b>Grupo PTHio 55,1-88</b>	14	5	19	
	73,7%	26,3%	100%	
<b>Grupo PTHio &gt; 88,1</b>	17	4	21	
	81,0%	19,0%	100%	
Total	104	21	125	
	83,2%	16,8%	100%	

### IV.3.3. Hiperparatiroidismo eucalcémico: Correlaciones con el déficit de vitamina D y la recurrencia.

A los 6 meses de seguimiento, los pacientes con HPTE presentaban valor medio de vitamina D por debajo del límite normal de nuestro laboratorio (30) e inferior al de los pacientes que no padecían de HPTE. De la misma manera, el valor medio de su vitamina D preoperatoria estaba por debajo del límite normal e inferior al de los pacientes sin HPTE, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos (Tabla LXX).

Tabla LXX. Correlación entre la vitamina D y el HPTE a los 6 meses de cirugía.

	<b>HPTE 6 meses</b>	<b>media</b>	<b>DE</b>	<b>t-Student</b>	<b>p-valor</b>
<b>Vitamina D preoperatoria</b>	No	30,345	20,815	1,838	0,069
	Si	20,193	11,284		
<b>Vitamina D 6 meses</b>	No	35,189	14,881	1,629	0,118
	Si	29,268	13,316		

Al finalizar el estudio a los 10 años de seguimiento, los 21 pacientes con HPTE tenían déficit de vitamina D (valor medio por debajo del límite normal del laboratorio) e inferior al valor medio de los pacientes sin HPTE en ese mismo periodo y, de la misma manera que a los 6 meses de seguimiento, el valor

medio de su vitamina preoperatoria estaba claramente por debajo del límite normal de nuestro laboratorio e inferior al de los pacientes que luego no presentarían HPTe, pero en este caso, las diferencias son estadísticamente significativas (Tabla LXXI).

Tabla LXXI. Correlación entre la vitamina D y el HPTe a los 10 años de la cirugía.

	<b>HPTe 10 años</b>	<b>media</b>	<b>DE</b>	<b>t- Student</b>	<b>p-valor</b>
<b>Vitamina D preoperatoria</b>	No	31,874	20,992	2,723	0,008
	Si	17,540	11,428		
<b>Vitamina D 10 años</b>	No	35,868	14,895	2,621	0,013
	Si	27,781	12,283		

Al finalizar el estudio, 2 pacientes de los 17 que tenían HPTe a los 6 meses presentaron recurrencia de la enfermedad, lo que supone una tasa para este grupo del 11,8%, mientras que la tasa de recurrencia entre los pacientes que no presentaban HPTe fue del 2,7% (3 pacientes del total de 113), aunque esta mayor incidencia de recurrencia entre los pacientes con HPTe carece de significación estadística ( $p=0,123$ ). Estos resultados se reflejan en la tabla LXXII.

Tabla LXXII. Relación entre HPTe y recurrencia tras cirugía.

		Recurrencia		Total	p-valor
		No	Si		
<b>HPTe (6 meses)</b>	No	110 (97,3%)	3 (2,7%)	113 (100%)	0,123
	Si	15 (88,2%)	2 (11,8%)	17 (100%)	
	Total	125 (96,2%)	5 (3,8%)	130 (100%)	

## **V. DISCUSIÓN**



## V. DISCUSIÓN.

El objetivo del tratamiento del HPTP es normalizar los niveles de calcio y para ello es necesaria la extirpación del tejido hiperfuncionante.

Con el mejor conocimiento de la enfermedad y el desarrollo de las técnicas de imagen para la localización preoperatoria, sobre todo la ecografía de alta resolución y la gammagrafía Tc-Sestamibi, y el uso de la monitorización intraoperatoria de la PTH, la paratiroidectomía mínimamente invasiva (MIP) se ha convertido en la técnica más usada ya que en el 85% de los casos suele encontrarse un adenoma único, con tasas de curación similares a la exploración bilateral pero con mejores resultados estéticos y menor comorbilidad <sup>(91,92)</sup>.

Las técnicas de imagen preoperatorias proporcionan información sobre donde iniciar la cirugía mientras que la monitorización intraoperatoria de la PTH nos informa sobre el momento oportuno para finalizarla <sup>(93)</sup>. Sin embargo, las pruebas de localización preoperatorias pierden precisión en presencia de enfermedad multiglandular con afectación de más de una glándula patológica, que es la principal causa del fracaso de la cirugía <sup>(94)</sup>, siendo para muchos autores controvertida la capacidad de la MIP guiada por la monitorización intraoperatoria de la PTH para mejorar los resultados y minimizar la recidiva en estos casos <sup>(95,96)</sup>.

En 1994 GL Irvin <sup>(97)</sup> publicó su experiencia inicial sobre el uso de la PTHio como complemento de la exploración bilateral tradicional para ayudar a identificar el tejido paratiroideo hiperfuncionante, y comunicó que una disminución en el nivel de la PTHio superior al 50% con respecto a su valor basal era predictivo de curación.

Desde entonces se ha extendido el uso la PTHio entre los cirujanos endocrinos y la mayoría de las investigaciones se han dirigido a intentar comprender cualquier factor clínico que pueda alterar la cinética de la PTHio y su efectividad como complemento de la cirugía, tal como como la edad, los valores preoperatorios de la PTH, calcio y vitamina D, la función renal y el momento óptimo de la medición entre otros. Sin embargo, el desarrollo de la técnica no ha sido uniforme, existiendo variaciones entre las distintas instituciones en el momento de la programación de las muestras y en el criterio de éxito terapéutico. De esta manera, algunos autores abogan por porcentajes de descenso mayores al 50% y otros exigen además el criterio de normalización <sup>(49,98)</sup>.

Todos estos matices con respecto a la interpretación del porcentaje de descenso de la PTHio son considerados durante el acto quirúrgico a fin de minimizar el riesgo de persistencia de la enfermedad, pero dado que esta es generalmente baja, inferior al 5%, en los pacientes sometidos a MIP independientemente del

protocolo utilizado, algunos autores han propuesto que el valor final de la PTHio por debajo de 40 pg/mL es mejor que su porcentaje de descenso intraoperatorio para identificar a los pacientes con una enfermedad multiglandular “silente” y con mayor probabilidad de recidiva <sup>(99,100,101)</sup>.

En este trabajo hemos querido explorar ambos conceptos, el porcentaje de descenso de la PTHio y su valor final, para determinar en lo posible, el mejor predictor de curación que nos permita seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de recidiva y que, por tanto, necesitan un seguimiento más prolongado y exhaustivo.

## **V.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS y CLÍNICOS DE LA MUESTRA.**

### **V.1.1. Edad y sexo.**

La distribución por género de nuestra serie muestra diferencias claras entre géneros, con predominio del sexo femenino (82%) y una proporción de 4/1 entre mujeres y hombres, en consonancia con los datos epidemiológicos aportados por la literatura, donde la prevalencia del sexo femenino oscila entre el 70% y el 85% <sup>(101,102,103)</sup>.

La edad media en el momento del diagnóstico fue de 62,11 ± 13,59 años, siendo la mediana de edad de 64 años

(Rango: 17-85 años), lo que también coincide con la mayoría de las publicaciones.

En una serie de M.H. Rajaei y colaboradores <sup>(101)</sup> sobre una cohorte de 1371 pacientes, la edad media de los pacientes es de 61,4 años y en la serie de L.I. Wharry <sup>(100)</sup>, sobre 1108 pacientes, la edad media al diagnóstico es de 61 años.

En nuestra serie, la enfermedad afecta a los hombres de forma más temprana, teniendo una media de edad al diagnóstico de 56,50 años (DE 15,78) en comparación con las mujeres, que presentan una media de edad más alta, de 63,63 años (DE 13,07), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,021$ ). Nuestro resultado es comparable a otras publicaciones que reportan mayor incidencia en mujeres, con una media de edad más elevada al diagnóstico que la de los hombres <sup>(14,104)</sup>.

### **V.1.2. Sintomatología.**

La mayoría de nuestros pacientes (63%) eran asintomáticos en el momento del diagnóstico. En los pacientes sintomáticos la clínica más frecuente fue la musculoesquelética seguida por la neuropsíquica.

Tanto la prevalencia del HPTP asintomático como la clínica en los casos sintomáticos de nuestra serie está en consonancia con la mayoría de los trabajos publicados en los

últimos 20 años que destacan que la variante asintomática de la enfermedad es la forma de presentación mayoritaria en la actualidad en los países desarrollados, llegando al 80% de los casos en Europa y América del norte <sup>(105,106,107)</sup>. En contraste con los datos aportados por países latinoamericanos y muchos asiáticos (a excepción de china, donde existe una evolución hacia la forma asintomática) <sup>(108,109)</sup>, que aún informan de formas de enfermedad predominantemente sintomática, con manifestaciones esqueléticas y renales, siendo el HPTP asintomático aún menos frecuente <sup>(110,111,112,113)</sup>.

El 7,5% de los pacientes intervenidos en nuestra serie presentaban HPTP normocalcémico, con valores de calcio en rango normal, pero PTH elevada.

El HPTP normocalcémico es una variante del hiperparatiroidismo primario reconocida formalmente en el año 2008 por el Tercer Taller Internacional sobre el Manejo del Hiperparatiroidismo Primario Asintomático <sup>(60)</sup>, y caracterizado por la presencia de concentración normal de calcio sérico con PTH elevada en ausencia de causas secundarias de hiperparatiroidismo, como la enfermedad renal o la deficiencia de vitamina D.

Su prevalencia difiere entre publicaciones según los criterios empleados para excluir el hiperparatiroidismo secundario <sup>(114,115)</sup>, además, la mayoría de las cohortes descritas

en la literatura consisten en sujetos sintomáticos que son diagnosticados de HPTP normocalcémico durante una evaluación de una enfermedad ósea metabólica subyacente o nefrolitiasis en centros de referencia, lo que puede alterar su incidencia real <sup>(116)</sup>. Así, E. Lundgren <sup>(117)</sup>, en una muestra de 109 pacientes y G. Maruani <sup>(118)</sup>, sobre una cohorte de 178 pacientes con HPTP, comunicaron una incidencia del 16% y 20% respectivamente de HPTP normocalcémico. En contraste, en un trabajo realizado en Suecia, basado en la población comunitaria, la prevalencia del HPTP normocalcémico en mujeres posmenopáusicas fue del 0,6% <sup>(118)</sup>.

En nuestra serie, los pacientes con HPTP normocalcémico presentaban una media del valor de la PTH preoperatoria significativamente más baja que los pacientes con hipercalcemia (179 pg/mL vs 379 pg/mL;  $p=0,00$ ), en cambio no había diferencias significativas en los niveles de vitamina D y fósforo entre ambos grupos.

La presencia de concentración sérica media más baja de PTH en sujetos normocalcémicos en comparación con los hipercalcémicos en nuestra serie, se corrobora en otras publicaciones <sup>(119)</sup>.

G. Maruani aportó un resultado comparable en su publicación del año 2003, en la que investigó los mecanismos fisiopatológicos subyacentes del HPT normocalcémico <sup>(118)</sup>.

Los pacientes con HPTP normocalcémico en nuestra serie, padecían con mayor frecuencia, y de forma estadísticamente significativa, síntomas musculoesqueléticos y neuropsíquicos que los pacientes hipercalcémicos, además, encontramos una elevada tasa de complicaciones comparable a la encontrada en los sujetos hipercalcémicos, a excepción de la crisis hipercalcémica como es lógico (osteoporosis 30%, osteopenia 29% y litiasis renal 30%).

Nuestros resultados coinciden con los de otras publicaciones <sup>(116, 115,120,121)</sup>, y demuestran, a nuestro entender, que el HPT normocalcémico no es un estado indolente o una forma leve del HPTP como sugieren algunos autores <sup>(122)</sup>, pudiendo presentar repercusiones clínicas tanto a nivel renal como óseo comparable al HPTP clásico, independientemente del desarrollo de la hipercalcemia, por lo que pensamos que sería recomendable un protocolo de seguimiento similar para estos pacientes e indicar cirugía en aquellos que tienen o desarrollan complicaciones del HPTP.

En una publicación reciente, con una cohorte de 131 pacientes, comparable a la nuestra, J. Pierreux <sup>(119)</sup> presentó una prevalencia de HPTP normocalcémico del 19%, con una tasa de nefrolitiasis del 36% y osteoporosis del 25%.

P.J. Mazzaglia <sup>(123)</sup>, en una publicación del año 2008, informó que los pacientes afectados de HPTP normocalcémico y

atendidos en su centro de referencia para cirugía paratiroidea, presentaban afectación esquelética más sustancial de lo que es típico en el HPTP con cifras de calcio altas, y desarrollaban más complicaciones con el tiempo, destacando que estos pacientes suponían el 1% de los pacientes intervenidos en 1985, pasando al 13% en el año 2005.

No nos ha resultado fácil analizar la sintomatología ni realizar comparaciones con la clínica reseñada en la literatura, ya que depende de los ítems que se estudian en cada publicación.

Por un lado, los protocolos que existen en la actualidad están orientados a la indicación quirúrgica y no todas recogen toda la clínica posible del hiperparatiroidismo, y, por otro lado, muchas subestiman o no recogen la sintomatología neuropsíquica, que, aunque es de las más frecuentes, suele ser vaga y su interpretación, tanto por parte del paciente como del médico, puede ser subjetiva.

Lo mismo podemos decir de la clínica musculoesquelética, ya que la mayoría de los estudios son retrospectivos y recogen la afectación esquelética a través de las densitometrías, pudiendo subestimar los síntomas musculares.

Respecto a las complicaciones de la enfermedad (osteoporosis, litiasis renal y crisis hipercalcémica), que son más



objetivas y se recogen con más exactitud, nuestros resultados son similares a los que aportan la mayoría de los estudios epidemiológicos <sup>(23,105)</sup>.

### **V.1.3. Tipo de enfermedad y anatomía patológica.**

Es bien conocido y ha sido ampliamente refrendado por la literatura, que el adenoma solitario es la causa más frecuente del HPTP, suponiendo entre el 75-85% de los casos, mientras que la hiperplasia se ha descrito en un 12 a 20% <sup>(124,125,126)</sup>.

En nuestra serie, el 74% de los pacientes presentaron un adenoma único y el 19,4% hiperplasia, en consonancia con los datos aportados por las publicaciones antes referenciadas.

Por número de glándulas afectas, se encontró una enfermedad uniglandular en el 88% de los casos, mientras que un 12% tenían afectación de más de una glándula.

La incidencia de la enfermedad multiglandular esporádica varía según las publicaciones y se ha descrito en un 8 a 33% de los pacientes con HPTP. Esta oscilación seguramente es debida a que resulta difícil determinar su incidencia real dado que sus estimaciones están influenciadas por varios factores, incluida la extensión de la cirugía paratiroidea, es decir, el uso de la exploración bilateral de forma rutinaria o la exploración enfocada limitada a un lado o a un cuadrante, la experiencia del cirujano para identificar glándulas ligeramente

aumentadas de tamaño pero potencialmente patológicas e incluso la experiencia del patólogo para diferenciar un microadenoma de una glándula normal.

La tasa de enfermedad multiglandular de nuestra serie se aproxima a la de D.T. Hughes <sup>(127)</sup> que comunicó una incidencia de enfermedad multiglandular del 11% en su serie sobre 1855 pacientes intervenidos de HPTP, pero queda lejos del 34% comunicado por D.F. Schneider <sup>(128)</sup> en su serie sobre 388 pacientes intervenidos de HPTP leve.

En cuanto a la correlación entre los parámetros analíticos preoperatorios y el tipo de lesión anatómo-patológica, solo hemos encontrado diferencias significativas en los niveles de calcio corregido preoperatorio, siendo el valor medio superior en el adenoma que en la hiperplasia (12,1 vs 11,47;  $p=0,03$ ).

Esta diferencia en la concentración de calcio entre adenoma e hiperplasia es conocida y ya fue descrita en varias publicaciones hace casi 30 años <sup>(128,129,130,131)</sup>.

En nuestra serie, las diferencias en la concentración sérica de PTH entre adenoma e hiperplasia y entre enfermedad uniglandular y multiglandular no fueron significativas, al igual que tampoco lo son el trabajo aportado por G. Mozes y colaboradores <sup>(132)</sup>, que analizaron una muestra de tamaño similar a la nuestra, formada por 166 pacientes intervenidos de

hiperparatiroidismo primario y comunicaron una correlación positiva entre la PTH preoperatoria y el peso del tejido patológico, pero no encontraron diferencias significativas de esta entre adenoma e hiperplasia.

A. Tahkur <sup>(133)</sup> y M. Thier <sup>(134)</sup> tampoco encontraron diferencias en los niveles preoperatorios de PTH entre la enfermedad uniglandular y la multiglandular en sus series sobre 281 y 707 pacientes respectivamente. Otros autores en cambio han informado de concentración sérica de PTH preoperatoria más elevada en la enfermedad uniglandular en comparación con la enfermedad multiglandular <sup>(128,131,135)</sup>.

En relación con las pruebas de imagen preoperatorias, en nuestra serie tuvimos mayor incidencia de enfermedad multiglandular, que ha sido estadísticamente significativa, cuando la ecografía y la gammagrafía Tc-sestamibi no eran concordantes que cuando ambas pruebas eran concordantes (19,6% vs 6,4%;  $p= 0,02$ ). Esta asociación entre la mayor tasa de enfermedad multiglandular cuando ambas pruebas son discordantes está bien documentada en la literatura en multitud de publicaciones <sup>(136,137)</sup>.

Por otro lado, muchas publicaciones informan que un resultado negativo de la gammagrafía Tc-sestamibi se asocia con mayor incidencia de enfermedad multiglandular lo que conlleva menores tasas de curación <sup>(76,138,139)</sup> aunque otros

autores no pudieron confirmar esta afirmación al no encontrar ninguna prueba que avale esta asociación <sup>(137,140)</sup>.

En nuestra serie, la incidencia de enfermedad multiglandular con gammagrafía Tc-sestamibi negativa fue del 23,5%, bastante más alta que cuando el estudio MIBI era positivo, que fue del 10,3%, aunque no tuvo significación estadística ( $p=0,115$ ).

#### **V.1.4. Pruebas de imagen.**

Los estudios de imagen para la localización de paratiroides no desempeñan ningún papel en el diagnóstico del HPTP, puesto que este es bioquímico, pero son muy importantes para planificar la estrategia quirúrgica.

El perfeccionamiento de estas pruebas de imagen, junto con la monitorización intraoperatoria de la PTHio, han sido las herramientas esenciales para la implantación de la técnica quirúrgica mínimamente invasiva <sup>(72,141)</sup>.

La mayoría de las persistencias y recurrencias de la enfermedad tras cirugía tienen como causas principales la presencia de adenoma ectópico no encontrado y la enfermedad multiglandular insuficientemente tratada, por tanto, la localización preoperatoria precisa de las glándulas sospechosas es esencial para que la cirugía mínimamente invasiva obtenga tasas de éxito comparables a las asociadas con el enfoque

bilateral tradicional <sup>(92)</sup>. Para este propósito la ecografía de alta resolución y la gammagrafía Tc-sestamibi son los métodos más utilizados.

La sensibilidad de la ecografía para localizar la glándula patológica oscila en un rango entre el 48% y el 89%, mientras que la gammagrafía Tc-sestamibi tiene una sensibilidad del 61%-100% <sup>(142,143,144)</sup>.

La sensibilidad de ambas pruebas disminuye claramente en presencia de enfermedad multiglandular (adenoma doble o hiperplasia de más de una glándula), siendo del 34,8% para la ecografía y 30% - 44,4% para la gammagrafía Tc-sestamibi <sup>(145)</sup>.

Las posibles razones que podrían explicar la menor precisión en la enfermedad multiglandular son el tamaño más pequeño de las glándulas y, en el caso de la ecografía, la satisfacción del cirujano después de haber detectado una lesión paratiroidea <sup>(146)</sup>.

En cambio, la sensibilidad aumenta considerablemente cuando ambas pruebas son concordantes para una localización, superando el 90%, así como el valor predictivo positivo el 97% <sup>(147,148,149)</sup>.

En nuestra serie, a ecografía mostró una sensibilidad del 63% y un VPP del 69,5%. La sensibilidad de la gammagrafía Tc-sestamibi fue del 84% y su VPP fue del 73%. En los casos

que nuestra ecografía y gammagrafía Tc-sestamibi fueron concordantes, la sensibilidad y el VPP fueron ambos del 96%. Nuestros resultados, aplicando criterio restrictivo por cuadrantes, que no por lados, para definir los verdaderos positivos, falsos positivos y falsos negativos, concuerdan con las publicaciones referenciadas con anterioridad <sup>(77,143,144,148.)</sup>.

Otros trabajos aportan mejores resultados de la gammagrafía Tc-sestamibi, con sensibilidad y valores predictivo positivo superiores al 90%, debido posiblemente a que su definición de los verdaderos positivos es por lado, no por cuadrante <sup>(139)</sup>.

En una publicación del año 2016, F. Medas <sup>(146)</sup>, sobre una cohorte algo mayor que la nuestra (212 pacientes para ecografía y 180 para gammagrafía Tc-sestamibi), pero aplicando criterios similares para la interpretación de los resultados de ambas pruebas, aportó una sensibilidad del 62,4% para la ecografía, casi idéntico al nuestro. En cambio, la sensibilidad de la gammagrafía Tc-sestamibi, del 89,9% fue superior, y cuando ambas pruebas eran concordantes, su sensibilidad fue del 90,1%, inferior a la encontrada en nuestro trabajo.

Muchos autores defienden que el uso conjunto de la ecografía y la gammagrafía Tc-sestamibi es el mejor método para la localización preoperatoria del tejido paratiroideo patológico y que cuando ambas técnicas resultan concordantes

se puede prescindir del uso de la PTHio ya que no aporta beneficios y en cambio aumenta los costes <sup>(150,151,152)</sup>.

En un artículo de revisión publicado recientemente sobre 5282 pacientes pertenecientes a 14 estudios entre los años 2004 y 2017 <sup>(153)</sup> los autores concluyeron que los pacientes con pruebas de localización preoperatoria concordantes e intervenidos con técnica mínimamente invasiva presentan tasa de persistencia similar pero menor tasa de recurrencia cuando se emplea la PTHio a la obtenida cuando no se asocia esta técnica.

En otro artículo del año 2015, O.A. Mownah y colaboradores <sup>(150)</sup> publicaron su experiencia realizando paratiroidectomía enfocada sin emplear la PTHio en una muestra de 146 pacientes con ecografía y gammagrafía Tc-sestamibi preoperatorias concordantes y alcanzaron una tasa de éxito del 97%, equivalente a los resultados informados de la paratiroidectomía enfocada realizada con la medición de rutina de la PTHio.

En cambio, algunos autores defienden el uso sistemático de la PTHio como complemento obligatorio para optimizar la tasa de éxito quirúrgico de la paratiroidectomía enfocada, incluso en pacientes con imágenes preoperatorias concordantes <sup>(154)</sup>, y otros, aunque admiten que el beneficio que aporta es marginal, piensan que su uso sigue siendo útil, pero no es esencial, en pacientes con estudios concordantes, mientras que

es fundamental para pacientes con estudios discordantes o gammagrafía Tc-sestamibi negativa <sup>(136,155,156,157)</sup>.

En nuestro trabajo, empleando la monitorización intraoperatoria de la PTH de forma sistemática y aplicando el criterio del descenso igual o superior al 50%, el VPP de la PTHio como anticipatorio de curación fue del 96% tras una media de seguimiento de 71 meses, este valor es idéntico al valor predictivo positivo (96%) que presentaron la ecografía y la gammagrafía Tc-sestamibi cuando son concordantes. Es más, de los 78 pacientes con pruebas de imagen concordantes, la PTHio fue determinante para asegurar la curación en un solo caso, lo que supone que solamente un 1,3% se curó gracias al empleo de la PTHio en estos casos, resultando su beneficio bastante marginal y, en consecuencia, habríamos obtenido casi la misma tasa de éxito de no haber usado la determinación de PTHio en estos pacientes. Por tanto, estamos de acuerdo con los autores citados con anterioridad que afirman, que en presencia de pruebas de imagen concordantes la determinación de la PTHio no resulta eficiente y se puede prescindir de ella <sup>(150,151,152)</sup>, de hecho, en nuestra unidad de cirugía endocrina hemos dejado de realizar monitorización intraoperatoria en la paratiroidectomía de pacientes que presentan dos pruebas de imagen concordantes después de empezar a recoger los resultados de nuestro trabajo hace dos años.



### V.1.5. PTH intraoperatoria.

La monitorización intraoperatoria de la PTH en la paratiroidectomía fue descrita por primera vez por S.R. Nussbaum en 1988 <sup>(44)</sup>. Seis años más tarde el equipo de la universidad de Miami <sup>(97)</sup> informó que un descenso igual o superior al 50% con respecto al valor basal, pre-incisión o pre-escisión, era predictor de curación.

Desde entonces su uso se ha extendido en todo el mundo y se han elaborado varios protocolos para definir el mejor momento de recogida de las muestras y los criterios para interpretar sus resultados. Algunos autores defienden porcentajes de descenso mayores y otros exigen además el criterio de normalización <sup>(49)</sup>.

M. Barczynski <sup>(158)</sup> en una publicación del año 2009 analizó los criterios de PTHio de Halle, Miami, Roma y Viena en la paratiroidectomía mínimamente invasiva e informó que cada criterio tenía una limitación distintiva. Pero por encima de todo, los criterios de Miami, es decir, una disminución de la PTHio del 50% o superior a los 10 minutos después de la escisión con respecto al valor basal, pre-incisión o pre-escisión, mostraron una sensibilidad y especificidad aceptables para detectar la enfermedad multiglandular. Nosotros empleamos este criterio en nuestra práctica para definir el éxito de la cirugía.

La media global de descenso de la PTHio con respecto a la PTH preoperatoria fue del 79,1%.

Los pacientes curados presentaron una media de porcentaje de descenso significativamente más elevados que los pacientes con persistencia (80,1% vs 31,6%;  $p=0,000$ ), recurrencia (80,9% vs 61,47%;  $p=0,002$ ), recidiva global (80,9% vs 50,29%;  $p=0,000$ ) e hiperparatiroidismo eucalcémico tras 6 meses de seguimiento (81,9% vs 68,8%;  $p=0,031$ ).

La diferencia del porcentaje de descenso de los pacientes curados con respecto a los pacientes con HPTe tras 10 años de seguimiento, aunque fue superior, no fue estadísticamente significativa (81,7% vs 76,6%;  $p=0,325$ ).

En una publicación del año 2014, D.F. Schneider <sup>(159)</sup> estudió los predictores de recurrencia en una cohorte de 1386 pacientes intervenidos de HPTe e informó, al igual que en nuestra serie, que una mayor reducción porcentual de la PTHio es protectora contra la recurrencia ya que los pacientes que sufrieron una recidiva tuvieron una caída media de la PTHio significativamente menor que los pacientes que se curaron, aunque en su serie la media global de descenso de la PTHio con respecto a la PTH preoperatoria fue del 65%, sensiblemente más baja que la nuestra.

De la misma manera, H. Wachtel<sup>(160)</sup> examinó el fracaso de la cirugía en 2185 pacientes intervenidos de HPTP con monitorización de PTHio y concluyó que los pacientes con recidiva de la enfermedad presentan una caída media de la PTHio menor que los pacientes curados (67,1% vs 85,5%;  $p < 0,001$ ).

Cabe señalar que el porcentaje de descenso más alto de la PTHio entre los 8 pacientes de nuestra serie que presentaron recidiva fue del 69,8%, eso quiere decir que de haber aplicado el criterio del descenso de la PTHio  $>$  al 70% ( en vez de  $\geq$  al 50%) como proponen algunos autores<sup>(161)</sup>, no hubiéramos tenido ninguna recidiva tras un seguimiento medio de 71 meses, pero eso hubiera sido a costa de modificar la intervención quirúrgica, realizando exploración más extensa en otros 28 pacientes que tuvieron un descenso de la PTHio inferior al 70% -pero no presentaron recidiva de la enfermedad- y que suponen casi una cuarta parte de nuestra serie, con el consiguiente aumento en la tasas de morbilidad y el coste económico.

I. Lou<sup>(86)</sup> llegó a esta misma conclusión en su trabajo sobre los factores de riesgo de recurrencia en una cohorte de 196 pacientes seguidos durante 10 años. realizó un análisis multivariado y concluyó que un porcentaje de descenso de la PTHio  $>$  70%, además de la edad avanzada, son factores protectores contra el riesgo de recurrencia.

Los pacientes con enfermedad multiglandular de nuestra serie presentaron una reducción porcentual de PTHio menor en comparación con la enfermedad uniglandular, aunque esta diferencia careció de significación estadística.

Tampoco encontramos diferencias significativas en la media del porcentaje de descenso de la PTHio entre el adenoma solitario, hiperplasia y adenoma doble. Muchas publicaciones en la literatura aportan resultados similares, pero con significación estadística <sup>(68,162)</sup>.

En nuestro caso, cabe destacar que el porcentaje de descenso de la PTHio en el caso del adenoma doble fue sensiblemente inferior con respecto al del adenoma solitario y la hiperplasia, pero sorprendentemente, carece de significación estadística. Posiblemente esto sea debido a la escasa prevalencia del adenoma doble en nuestra serie, únicamente el 2,2%, y probablemente habría sido significativa si esta fuera mayor.

Tampoco hubo diferencias significativas en el porcentaje de descenso entre los pacientes con ecografía y gammagrafía Tc-sestamibi preoperatorias concordantes y los que no presentaban concordancia.

En el estudio de las relaciones de la cinética de la PTHio con las variables analíticas preoperatorias de nuestra serie encontramos una correlación estadísticamente significativa entre

el descenso de la PTHio  $\geq 50\%$  y los valores preoperatorios del calcio que son más altos en los pacientes que cumplen este criterio.

También los niveles de PTH y vitamina D son más altos en este grupo de pacientes, pero la relación en este caso no es significativa estadísticamente.

En cuanto al criterio de normalización, Los pacientes que lo cumplen presentan valores significativamente más bajos de calcio y PTH y más altos de vitamina D preoperatorios con respecto al grupo de pacientes en los que no se normaliza la PTHio a los 10 minutos de la extirpación del tejido patológico.

Encontramos menor tasa de cumplimiento del criterio de Miami, así como el de normalización en los pacientes con enfermedad multiglandular en comparación con los que presentan enfermedad uniglandular. Estos resultados se refrendan en multitud de publicaciones en la literatura <sup>(163,164)</sup>.

La persistencia de la enfermedad y el HPTe a corto y largo plazo fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes que no cumplieron el criterio de Miami, en cambio no hubo diferencia significativa en la tasa de recurrencia entre los pacientes que cumplieron el criterio de descenso  $\geq 50\%$  y los que no lo cumplieron ( $p > 0,05$ ). Este resultado coincide otra vez

con el aportado por la publicación previamente referenciada sobre los predictores de recurrencia en el HPTP <sup>(159)</sup>.

Las tasas de persistencia, recurrencia y HPTe fueron superiores de forma estadísticamente significativa en los pacientes que no presentaron normalización de la PTHio, independientemente del porcentaje de descenso y del cumplimiento del criterio de Miami.

## **V.2. PERSISTENCIA, RECURRENCIA E HIPERPARATIROIDISMO EUCALCÉMICO.**

Independientemente del protocolo de descenso de PTHio utilizado, de la técnica quirúrgica empleada, de los criterios analíticos y del tiempo transcurrido tras la intervención quirúrgica usados para definir la curación y el fracaso tras cirugía, la inmensa mayoría de los trabajos publicados en la literatura sitúan la tasa de persistencia de la enfermedad entre el 1% y el 6% <sup>(162,165,166,167,168,169,170)</sup>. En cambio, no existe tanto consenso sobre las tasas de recurrencia tras cirugía, que difieren entre instituciones y publicaciones, posiblemente porque el tiempo de seguimiento no suele ser uniforme entre los diferentes trabajos. Algunos estudios sitúan esta tasa entre el 4% y el 7%, pudiendo ocurrir incluso 20 años tras la cirugía <sup>(67,171)</sup>.

C. Proyce <sup>(172)</sup>, con una media de seguimiento de 7,2 años, no muy alejada a la nuestra, sobre una cohorte de 190

pacientes, informó una tasa de recurrencia del 5,2%. En cambio, J. Witteveen y colaboradores <sup>(173)</sup>, con un seguimiento medio de 6 años, similar al nuestro, a 73 pacientes intervenidos entre 1984 y 2008 comunicaron una tasa persistencia del 7% y una tasa de recurrencia del 0% ya que ninguno de los 68 pacientes curados tras cirugía presentó recurrencia.

H.A. Bruining <sup>(174)</sup> también aportó una recurrencia del 0% en una serie sobre 615 paciente intervenidos de hiperparatiroidismo primario. Por contra, I. Lou <sup>(86)</sup>, en una publicación reciente sobre 196 intervenidos entre los años 2000 y 2005 y una media de seguimiento de 9,2 años, informó una tasa de recurrencia del 14,8%.

Referente a la tasa del hiperparatiroidismo eucalcémico tras cirugía, la falta de consenso es aún mayor, situándolo algunas publicaciones en el 10% y en cambio otras lo sitúan por encima del 45% <sup>(175,176)</sup>.

A nuestro entender, esta disparidad en la incidencia del HPTe entre publicaciones puede ser debido al momento elegido durante el seguimiento para establecer el diagnóstico.

Algunos trabajos lo definen como elevación de la PTH con calcemia normal al mes, otros a los 3 meses y otros a los 6 meses o más tras la paratiroidectomía <sup>(177,178,179)</sup>.

Nosotros, en el presente trabajo lo definimos como cifras de calcio normales con PTH alta pasados 6 meses de la cirugía.

En nuestra serie, con una mediana de seguimiento de 74 meses (rango intercuartil 36-101) tuvimos una tasa de persistencia de 2,2% y una recurrencia del 3,8%, por lo que la tasa de recidiva global fue del 6%.

La tasa de hiperparatiroidismo eucalcémico a los 6 meses de la intervención quirúrgica fue del 12,6%, elevándose hasta el 15,7% al finalizar el estudio. Estas tasas coinciden con la mayoría de los trabajos publicados en la literatura <sup>(165,176,180,181)</sup>.

Nos llama la atención que nuestra tasa de recurrencia del 3,8% queda lejos de la del 14,8% reportada por I. Lou <sup>(86)</sup>, a pesar de que nuestra cohorte y la suya tienen un tamaño parecido, y aunque su media de tiempo de seguimiento es superior a la nuestra -la suya es de 9,2 años (rango intercuartil 5,4-10,8) y la nuestra de 5,6 años (rango intercuartil 3-8,4)- que quizás podría justificar esta diferencia, pensamos que aun así no es del todo asumible. Ellos en su serie definieron la recurrencia como la presencia de niveles de calcio elevados tras 6 meses de la paratiroidectomía, sin tomar en cuenta los niveles de PTH y esto a nuestro entender podría sesgar la incidencia de la recurrencia aportada en su trabajo, por lo que creemos que nuestra tasa de recurrencia se aproxima más a la real, más aun cuando otros autores aportan una recurrencia del 7% en una



cohorte mucho más grande, de 785 pacientes, y una media de seguimiento de 10 años, mayor que la suya <sup>(171)</sup>.

Comparando las características epidemiológicas y clínicas de estos pacientes con los pacientes que se curaron, no encontramos diferencias en la distribución del sexo, a excepción del HPTe que es significativamente más frecuente en las mujeres que en los hombres ( $p=0,003$ ).

Este dato se contradice con el aportado por la serie de S. Cao <sup>(87)</sup> donde la incidencia del HPTe fue significativamente mayor en hombre que en mujeres.

Los pacientes con persistencia de la enfermedad presentan una media de edad sensiblemente más joven que los curados (52,6 años vs 63,3 años). En cambio, los que presentan recurrencia tienen una media de edad superior, aunque ninguna de estas diferencias resulta significativa ( $p>0,05$ ). Estos datos, en el caso de la persistencia, concuerdan con otras publicaciones <sup>(86)</sup>, aunque en su caso la diferencia si tuvo significación estadística.

Nosotros sí hemos encontrado diferencias significativas en el caso de los pacientes con HPTe tras 10 años de seguimiento, siendo su media de edad bastante más alta que los pacientes que no lo presentan (71,5 vs 60,1;  $p=0,00$ ). Esta correlación entre la edad avanzada y el HPTe ya fue descrita en

otros trabajos <sup>(181,182)</sup>, aunque para otros autores no resulta tan obvia <sup>(99)</sup>.

Cuando analizamos los parámetros preoperatorios de laboratorio (PTH, calcio y vitamina D) y su relación con el éxito o el fracaso de la cirugía, no encontramos diferencias significativas entre los niveles de PTH previos a la cirugía entre pacientes con persistencia, recurrencia, HPTE y curados.

Otros autores sí que encuentran correlación entre los niveles de la PTH preoperatoria con la recurrencia y el HPTE, siendo más elevada en ambos casos <sup>(99,181,182)</sup>.

Las únicas diferencias significativas las encontramos en el valor medio del calcio preoperatorio y la recurrencia por un lado y el valor medio de vitamina D y el HPTE por otro lado. En nuestra serie, los pacientes con recurrencia de la enfermedad tienen cifras de calcio preoperatorio más altas que los pacientes curados (12,9 vs 11,8;  $p=0,04$ ).

Los pacientes con HPTE, tras una media de seguimiento de 71 meses, presentan valores medios de vitamina D sensiblemente inferiores y por debajo del límite normal de nuestro laboratorio (17,5 vs 31,8;  $p=0,008$ ). Esta asociación entre los niveles bajos de vitamina D y el HPTE ha sido ampliamente descrita en la literatura <sup>(182,183)</sup>.

Se ha constatado que los pacientes con HPTe presentan hipovitaminosis D y que la mayoría de ellos se normalizaron con suplementación de vitamina D <sup>(89,184)</sup>.

T.D. Beyer <sup>(184)</sup> dividió los 86 pacientes intervenidos de HPTe de su serie en dos grupos e informó que los pacientes que reciben suplementos orales de calcio y vitamina D presentan menor incidencia de HPTe que los pacientes tratados únicamente con suplementos de calcio a los tres meses de la cirugía (14% vs 39%).

Nosotros, basándonos en nuestros resultados, estamos de acuerdo con estas premisas. En nuestro trabajo hemos definido el HPTe como la elevación de la PTH con normocalcemia pasados 6 meses de cirugía, precisamente porque en nuestra práctica clínica damos suplementos de vitamina D, durante un periodo de 3 meses, a los pacientes con déficit de la misma en la primera visita postoperatoria y pensamos que eso puede sesgar la tasa de HPTe en los meses inmediatamente posteriores.

Por otro lado, la inmensa mayoría de las publicaciones definen el éxito o el fracaso de la paratiroidectomía en términos de curación o recidiva dependiendo de si alcanzan o no la normocalcemia a los 6 meses, y por tanto nos parece más adecuado definir el HPTe en ese momento del seguimiento. Aun así, hemos constatado que los pacientes de nuestra serie que presentan elevación de la PTH con calcio normal al mes de la

cirugía tienen niveles significativamente más bajos de vitamina D que los pacientes con PTH y calcio normal en ese momento, sin embargo, no encontramos diferencias de los niveles de vitamina D a los 6 meses de cirugía entre ambos grupos.

Esto es seguramente puede ser debido a los suplementos de vitamina administrados a estos pacientes. De hecho, nuestra tasa de HPTe al mes de la cirugía fue del 18,3%, bastante más elevada que a los 6 meses (12,6%) pero no tan alejada de la del 15,7% que encontramos al finalizar el estudio con mediana de seguimiento de 5 años. Es más, de los 24 pacientes que tenían calcemia normal y PTH elevada al mes de cirugía y recibieron suplementos de vitamina D, 21 normalizaron la PTH y únicamente 3 pacientes (12,5%) seguían presentando HPTe a los 6 meses, en cambio, de los 15 pacientes con HPTe a los 6 meses, ya sin suplementos de vitamina D, 9 pacientes (60%) seguían con niveles altos de PTH con calcemia normal al finalizar el estudio.

Con respecto a la correlación de los niveles postoperatorios inmediatos (4 semanas después de la cirugía) de PTH, calcio y vitamina D con la recurrencia y HPTe a largo plazo, no encontramos diferencias significativas en los valores medios de ninguno de los tres parámetros entre los pacientes que presentan recurrencia y pacientes curados.

Referente a la PTH, nuestro resultado se contradice con lo publicado por D. F. Schneider <sup>(159)</sup>, que estudió la recurrencia en una serie de 1386 casos y aunque no encontró diferencias significativas en el caso del calcio, si las encontró en el nivel de la PTH a las dos semanas de la cirugía y la recurrencia de la enfermedad.

En nuestro estudio, en el caso del HPTe, no hubo diferencias en los niveles del calcio, pero si en los niveles la PTH y vitamina D a las 4 semanas, los pacientes con HPTe presentan de forma significativa niveles más altos de PTH y más bajos de vitamina D.

La persistencia fue significativamente mayor en el caso de la enfermedad multiglandular (12,5%) en comparación la enfermedad uniglandular (0,8%), de tal manera que el riesgo de presentar persistencia es casi 15 veces mayor en nuestra serie (OR 14,70. IC del 95%: 0,007-0,706), similar al encontrado en otras publicaciones <sup>(159,175)</sup>, en cambio no encontramos diferencias significativas en la recurrencia ni en hiperparatiroidismo eucalcémico entre la enfermedad uniglandular o multiglandular, al contrario de lo aportado por algunas publicaciones que reportan mayores tasas de recurrencia y HPTe en el caso de la enfermedad multiglandular <sup>(89)</sup>.

Otros autores encuentran correlación entre la recurrencia y la enfermedad multiglandular únicamente cuando esta está

causada por el adenoma doble, pero no con la hiperplasia <sup>(86)</sup>. En nuestro caso, los 5 casos de recurrencia se dieron en pacientes con enfermedad uniglandular, aunque como hemos dicho antes, esta asociación no fue significativa ( $p > 0,05$ ).

### **V.3. RELACIÓN ENTRE EL HIPERPARATIROIDISMO EUCALCÉMICO Y LA RECURRENCIA.**

Aunque la etiología exacta del hiperparatiroidismo eucalcémico sigue siendo poco conocida <sup>(175)</sup>, se han sugerido varias explicaciones o causas, que incluyen la hipocalcemia postoperatoria relativa y deficiencia de vitamina D que conducen a HPT secundario, insuficiencia renal crónica, pérdida renal de calcio, remineralización ósea, cambios en los receptores de detección de calcio y la regulación negativa del receptor de PTH como respuesta al alto nivel preoperatorio de PTH <sup>(175,180)</sup>. Más importante aún, algunos autores han sugerido el HPTE puede implicar una paratiroidectomía "incompleta" de una enfermedad multiglandular o un signo temprano de una futura recurrencia de HPTP <sup>(180, 185)</sup>. Esto resulta particularmente relevante ya que en la actualidad la mayoría de los cirujanos empleamos una paratiroidectomía limitada o enfocada.

La incidencia de HPTE en nuestra serie, así como sus correlaciones con las variables clínicas y analíticas preoperatorias, peroperatorias y postoperatorias ya ha sido detallada en apartados anteriores.

Varios estudios han observado que, en comparación con los pacientes con un nivel de PTH normal eucalcémico, los pacientes con HPTE tienen una tasa de recurrencia significativamente mayor <sup>(181)</sup>, mientras que otros autores en cambio, no han encontrado relación entre ambos fenómenos <sup>(186)</sup>.

En nuestra serie, no hemos encontrado relación entre el hiperparatiroidismo eucalcémico y la recurrencia de la enfermedad a largo plazo. Con una media de seguimiento de  $71 \pm 31$  meses, la tasa de recurrencia en el grupo de pacientes con HPTE fue del 11,8% (2/17 pacientes), más elevada que en los pacientes que tenían valores normales de PTH y calcio (2,7%; 3/113 pacientes), aunque estas diferencias carecen de significación estadística ( $p=0,123$ ).

Nuestro resultado coincide con otras publicaciones que no encuentran en el HPTE mayor predisposición a la recurrencia. En una publicación del año 2012, Lang con una definición del HPTE igual que la nuestra, estudió a 161 pacientes, con un seguimiento medio de 38,7 meses, de los que el 39% de ellos tenían HPTE mientras que el resto presentaba PTH y calcemias normales, y al igual que nosotros, no encontró diferencia en la incidencia de la recurrencia entre ambos grupos <sup>(182)</sup>.

En otras publicaciones del año 2011 M. Goldfarb y colaboradores <sup>(186)</sup>, tampoco encontraron relación entre el HPTE y la recurrencia tras seguir durante al menos 10 años a 46

pacientes con HPTe. Ninguno de ellos presentó recurrencia de la enfermedad, en cambio, otros autores si encuentran mayores tasas de recurrencia en los pacientes que padecen HPTe <sup>(180)</sup>.

L. Ning <sup>(181)</sup>, en una publicación del año 2009, en una serie de 611 pacientes intervenidos de HPTP, informó una tasa de HPTe (definido como la presencia de elevación de la PTH con calcemia normal tras una semana de la paratiroidectomía) del 18,2%, encontrando mayor tasa de recurrencia en estos pacientes que en el grupo con calcio y PTH normales (5,4% vs 1,2%.  $p < 0,001$ ).

#### **V. 4. GRUPOS DE ESTUDIO SEGÚN EL PORCENTAJE DE DESCENSO de la PTHio Y SU VALOR FINAL.**

No hay acuerdo sobre la relación entre la evolución a largo plazo del HPTP y el nivel de PTHio a los 10 minutos post-resección.

En un trabajo publicado en el año 2008 de D.M. Carneiro-Pla <sup>(187)</sup> en una serie de 383 pacientes, la tasa de recidiva fue similar en el grupo en el que la PTHio disminuyó más del 50% y se situó en el rango de valores normales (302 pacientes, recidiva 2%) y en el grupo en el que la PTHio disminuyó pero no recuperó la normalidad (81 pacientes, recidiva 2,5%). Por contra, en otras publicaciones comunican que han encontrado mayor tasa de fracaso entre los pacientes



que, cumpliendo el criterio de Miami, no recuperan valores normales de PTHio <sup>(49,99,100)</sup>.

En una publicación del año 2011, M.L. Richards <sup>(49)</sup>, en una serie sobre 1882 pacientes, de ellos 134 con enfermedad multiglandular, utilizando el criterio dual de descenso  $\geq 50\%$  y normalización (o casi normalización) sitúa la tasa de éxito de la cirugía en el 97,2% y la recidiva en 2,8%, pero concluye que de haber aplicado únicamente el criterio de descenso  $\geq 50\%$ , la tasa de recidiva habría sido mayor ya que la cirugía habría fracasado en una cuarta parte de los pacientes con enfermedad multiglandular.

En otro trabajo, C.J. Weber <sup>(95)</sup> examinó la cinética de la PTHio en 112 pacientes, pero no lo hizo para limitar el alcance de la cirugía ya que sometió a todos los pacientes a una exploración bilateral, halló enfermedad multiglandular en 21 pacientes y en 12 de estos la PTHio cayó  $> 50\%$  tras extirpar la primera glándula y antes de identificar las glándulas anómalas adicionales. Estos autores recomiendan revisar el criterio de interpretación de la PTHio, de modo que la PTH a los 10 minutos tras la resección del adenoma, debería volver al rango de normalidad.

K.S. Heller <sup>(99)</sup> fue el primero en valorar la relación entre el valor final de la PTHio y la presencia de cifras altas de PTH tras una cirugía aparentemente curativa y el riesgo de

persistencia de la enfermedad en una cohorte de 194 pacientes intervenidos entre 2007 y 2008 y seguidos durante 5 meses (1-24). Estos pacientes fueron divididos en dos grupos según el valor final de la PTHio inferior o superior a 40 pg/mL.

Los pacientes con valor final  $< 40$  pg/mL fueron estratificados en 4 grupos a intervalos de 10 pg/mL mientras que los pacientes con valor final  $> 40$  pg/mL se agruparon sin distinción de si tenían valores normales o elevados (rango normal de su laboratorio  $< 65$  pg/mL). Para definir el éxito de la cirugía exigieron el criterio dual (descenso de la PTHio  $> 50\%$  y normalización). Este autor concluye que los pacientes con valor final de PTHio  $\geq 40$  pg/mL tuvieron más probabilidades de presentar persistencia, así como hiperparatiroidismo eucalcémico. Sin embargo, no aportó conclusiones con respecto a la recurrencia de la enfermedad, debido al seguimiento limitado, a nuestro entender.

Otra limitación de este estudio puede ser el haber incluido en el grupo con valor final de PTHio  $> 40$  pg/mL a pacientes con valores superiores al rango normal

L.I. Wharry<sup>(100)</sup> estudió el concepto en una muestra más grande, 1108 pacientes intervenidos entre 1997 y 2011, con seguimiento medio más prolongado (20 meses).

Los pacientes fueron divididos en tres grupos, igual que en nuestro trabajo, pero con los valores de su laboratorio (rango normal < 65 pg/mL): valor final normal < 40 pg/mL, valor normal entre 41-65 pg/mL y valor final > 65 pg/mL. Para finalizar la cirugía exigieron el criterio dual (descenso de la PTHio > 50% y normalización).

En su trabajo concluye que los pacientes con valor final de PTHio entre 41-65 pg/mL tienen tasa de persistencia similar pero mayor tasa de recurrencia que los pacientes con valor final de PTHio < 40 pg/mL, y, que los pacientes con valor final de PTHio > 65 pg/mL presentan mayores tasas de persistencia y recurrencia que los otros 2 grupos. Los autores de este trabajo, al igual que nosotros, también analizaron la correlación entre el criterio de descenso  $\geq 50\%$  (criterio de Miami) y el criterio de descenso  $\geq 50\%$  y normalización (criterio dual) y el éxito de la cirugía. Reportaron mayor tasa de curación para el criterio dual que para el criterio de Miami.

M.H. Rajaei y colaboradores <sup>(101)</sup> estudiaron la persistencia y recurrencia en una muestra de 1317 pacientes intervenidos entre los años 2001 y 2012, divididos en tres grupos según el valor final de la PTHio: < 40 pg/mL, entre 40 y 59 pg/mL y > 60 pg/mL (rango normal < 65 pg/mL). El seguimiento medio de la serie fue de 22 meses. Un descenso de

la PTHio > 50% (Miami) se consideró exitoso para finalizar la cirugía.

En su trabajo, encontraron mayores tasas de persistencia y recurrencia en los pacientes con valor final de PTHio entre 41-60 pg/mL que en los pacientes con valor final de PTHio < 40 pg/mL, pero los pacientes con valor final > 60 pg/mL tuvieron las mayores tasas de persistencia y recurrencia.

#### **V.4.1. Porcentaje de descenso de la PTHio.**

En nuestra serie, el 78,3% (105 pacientes) cumplieron los criterios de Miami y normalización (grupo I), el 16,4% (22 pacientes) cumplieron el criterio de Miami, pero el valor de su PTHio no se normalizó (grupo II) y el 5,3% (7 pacientes) no cumplieron el criterio de Miami.

La distribución por sexo fue similar ( $p=0,747$ ) y tampoco hubo diferencias en la media de edad entre los tres grupos ( $p=0,639$ ).

Los pacientes del grupo I tenían significativamente cifras más bajas de calcio y PTH preoperatorias en comparación con los del grupo II y no hubo diferencia significativa en los niveles de PTH a las 4 semanas de la cirugía entre los dos grupos. Tampoco hubo diferencias significativas en los niveles de vitamina D preoperatorios ni 4 semanas tras la cirugía, entre ambos grupos. Estos resultados son similares a los obtenidos en

una publicación de Cirugía Española del año 2011 sobre una cohorte de 120 pacientes <sup>(183)</sup>.

En nuestro trabajo, el valor pronóstico del criterio de Miami como predictivo de curación (VPP) tras 10 años de seguimiento fue del 96%, ligeramente inferior al obtenido cuando aplicamos el criterio de normalización además del descenso igual o superior al 50% (VPP: 98%), aunque la precisión global del descenso  $\geq 50\%$  como criterio único fue superior que cuando usamos el criterio dual de descenso  $\geq 50\%$  y normalización (92% vs 82,7%) debido a la mayor tasa de falsos negativos de este último.

Estos valores se aproximan bastante a los aportados por otros trabajos <sup>(183)</sup>, en cambio, L.I. Wharry en su trabajo del año 2014 comunicó un VPP para el criterio dual del 99,8% <sup>(100)</sup>.

No encontramos diferencias significativas en la tasa de persistencia cuando se aplica el criterio de Miami como criterio único (grupo II) o cuando se aplica el criterio dual de Miami y normalización (grupo I). No hubo ningún caso de persistencia en ninguno de los dos grupos y los 3 casos de persistencia se dieron de forma significativa en el grupo III (porcentaje de descenso  $< 50\%$ ).

En el trabajo antes mencionado de Cirugía Española <sup>(183)</sup>, los autores si encontraron diferencias significativas en la

persistencia siendo más alta en el grupo de Miami como criterio único que aplicando el criterio dual de Miami y normalización.

En cuanto a la recurrencia de la enfermedad tras una media de seguimiento de 71 meses, no hubo diferencias entre los tres grupos de estudio según el porcentaje de descenso y normalización de la PTHio.

El grupo II (Miami) presentó una tasa de recurrencia del 13,6%, mayor que la tasa de recurrencia en los pacientes del grupo I (Miami y normalización) que fue del 1,9%, aunque no tuvo significación estadística ( $p=0,301$ ), en contraste con otras publicaciones que, al igual que nosotros, aportan mayor tasa de recurrencia, pero de forma estadísticamente significativa cuando se aplica el criterio de Miami que con la aplicación del criterio dual <sup>(49,100)</sup>.

La tasa más alta del HPTE a los 10 años de seguimiento se presentó en el grupo III (descenso de la PTHio < 50%), y fue mayor en el grupo I (Miami y normalización) con respecto al grupo II (Miami). Sin embargo, estos dos grupos (I y II) no presentan diferencia en el riesgo de padecer HPTE tras 6 meses de cirugía (OR:1; intervalo confianza del 95%: 0,168-2,683), por el contrario, los pacientes del grupo III sí que presentan mayor riesgo que los otros dos grupos: lo tienen aumentado 7 veces con respecto a los del grupo II y casi 3 veces con respecto

al grupo I de presentar hiperparatiroidismo eucalcémico a los 6 meses de la cirugía.

#### **V.4.2. Valor final de la PTHio (VFPTHio).**

El 64% (85 pacientes) presentaron VFPTHio  $\leq$  55 pg/mL, el 15,7% (21 pacientes) presentó un VFPTHio entre 55,1 y 88 pg/mL y el 20,3% (27 pacientes) presentó un VFPTHio  $>$  88. No hubo diferencias en la distribución por sexo ni por edad entre los diferentes grupos.

Los pacientes con VFPTHio  $\leq$  55 tenían valores medios preoperatorios de calcio y PTH significativamente más bajos que los otros dos grupos. Los niveles de PTH preoperatorios eran más altos cuando más elevado era el valor final que tomaba la PTHio. En cambio, no había diferencias significativas en los niveles de vitamina D preoperatoria entre los tres grupos ( $p > 0,05$ ), lo que sugiere que la deficiencia de vitamina D no es el único factor que contribuye a la elevación del valor final de la PTHio<sup>(101)</sup>.

Con respecto a los valores de laboratorio a las 4 semanas de la cirugía, la PTH era significativamente más baja en el grupo de VFPTHio  $\leq$  55 en comparación con los otros dos grupos, en cambio no había diferencias significativas en los niveles de calcio y vitamina D.

Estos resultados son idénticos a los reportados por M.H. Rajaei <sup>(101)</sup> a excepción de la distribución por edad ya que en su serie los pacientes con VFPTHio < 40 pg/mL eran significativamente más jóvenes que el resto. En su trabajo no analiza la vitamina D en el postoperatorio inmediato. K.S. Heller <sup>(99)</sup> en cambio, no encuentra diferencias en el valor medio del calcio preoperatorio entre los tres grupos, y, tampoco aporta datos sobre los niveles de vitamina D.

En nuestra serie, los grupos de VFPTHio  $\leq$  55 pg/mL y VFPTHio 55-88 pg/mL presentaron, con significación estadística, igual tasa de curación a los 6 meses de la cirugía, ya que ninguno presentó persistencia, y esta se dio de forma significativamente mayor en el grupo de VFPTHio > 88 pg/mL.

Nuestro resultado coincide con el aportado por L.I. Wharry y colaboradores <sup>(100)</sup> que tampoco encontraron diferencias en la tasa de persistencia en los grupos de VFPTHio < 40 pg/mL y entre 41-65 pg/mL, siendo mayor en el grupo de VFPTHio > 65 pg/mL.

En cambio, tanto K.S. Heller <sup>(99)</sup> como M.H. Rajaei <sup>(101)</sup> sí encuentran tasas más bajas de persistencia para el grupo de VFPTHio  $\leq$  40 pg/mL.

Nuestra tasa de recurrencia fue significativamente mayor en los grupos de VFPTHio 55,1-88 pg/mL y VFPTHio > 88



pg/mL con respecto al grupo de VFPTHio  $\leq 55$  pg/mL, que no presentó tampoco ningún caso de recurrencia de la enfermedad.

Debemos señalar que el riesgo de recurrencia para los pacientes con VFPTHio entre 55,1-88 pg/mL fue similar a la de los del grupo de VFPTHio  $> 88$  pg/mL (OR: 1.313; intervalo de confianza del 95%: 0,242-7,118).

M.H. Rajaei coincide con nuestro resultado en la menor tasa de recurrencia para su grupo de VFPTHio  $< 40$  pg/mL, sin embargo, si encuentra mayor probabilidad de recurrencia para el grupo de VFPTHio  $> 60$  pg/mL con respecto al grupo de VFPTHio 41-60 pg/mL <sup>(101)</sup>. L.I. Wharry <sup>(100)</sup>, por el contrario, solo encuentra tasas más altas de recurrencia en su grupo de VFPTHio  $> 65$  pg/mL.

K.S. Heller <sup>(99)</sup>, en su trabajo, no reportó información de la correlación entre los diferentes grupos y la recurrencia.

La tasa de hiperparatiroidismo eucalcémico a los 6 meses de la cirugía fue similar para los grupos de VFPTHio 55,1-88 pg/mL y VFPTHio  $> 88$  pg/mL, y significativamente más alta en ambos, que en el grupo de VFPTHio  $\leq 55$ , de modo que los pacientes de estos grupos tienen 6 veces más probabilidad de padecer HPTe que los pacientes con VFPTHio  $\leq 55$  pg/mL. Estos resultados son concordantes con los aportados por otras publicaciones <sup>(99,100)</sup>.

La tasa estimada de ausencia de enfermedad al año de la intervención quirúrgica para la totalidad de los pacientes de nuestra cohorte fue del 97,8%, a los 5 años del 96,3% y a los 10 años del 94%.

El grupo de VFPTHio  $\leq 55$  pg/mL presentó una tasa de curación del 100% tras 10 años de seguimiento ya que ninguno de sus pacientes presentó recidiva, ni a corto ni a largo plazo.

La tasa estimada de recurrencia al año de la intervención quirúrgica también fue del 0% para los grupos de VFPTHio 55,1 – 88 pg/mL y VFPTHio  $> 88$  pg/mL. A los 5 años seguía siendo del 0% para el grupo VFPTHio 55,1 - 88 pg/mL y fue del 8,3% para el grupo VFPTHio  $> 88$  pg/mL. A los 10 años fue del 9,5% para el grupo VFPTHio 55,1-88 pg/mL y del 12,5% para el grupo VFPTHio  $> 88$  pg/mL, lo que quiere decir que la recurrencia en los pacientes que no normalizan la PTHio ( $> 88$  pg/mL), además de ser más frecuente aparece de forma más temprana y es a partir del quinto año tras la cirugía cuando tiende a igualarse con la recurrencia de los pacientes en los que la PTHio se encuentra en rango normal alto (55,1 – 88 pg/mL).

L.I. Wharry <sup>(100)</sup>, en su trabajo mencionado y detallado con anterioridad, así como otros autores <sup>(49)</sup> concluye que el criterio dual de descenso  $\geq 50\%$  más normalización de la misma es más óptimo que el criterio de Miami como predictor de

curación, y recomiendan adoptarlo para evitar la recidiva a corto y largo plazo.

Estamos de acuerdo con estos autores en que el criterio dual es mejor para anticipar la curación, pero discrepamos sobre su recomendación.

En nuestra serie, el valor predictivo positivo para anticipar la curación a los 6 meses fue del 100% para ambos criterios ya que no hubo ningún caso de persistencia en el grupo I ni en el grupo II.

En el caso de curación a largo plazo, el valor predictivo del criterio dual fue del 98,1%, superior al del criterio de Miami que fue del 96%, y tuvimos mayor tasa de recurrencia a largo plazo en el grupo II (Miami) que en grupo I (criterio dual). Sin embargo, esta superioridad se obtiene a costa de realizar paratiroidectomías más extensas con el consiguiente aumento del gasto económico por el exceso de tiempo de ocupación de quirófano y el coste de determinaciones adicionales de PTHio<sup>(150)</sup> y de la mayor tasa de morbilidad que conlleva y queda bien documentado en la literatura<sup>(91,92,188)</sup>.

Nosotros, en nuestro trabajo hemos recogido la tasa de hipoparatiroidismo permanente aplicando el criterio del descenso  $\geq 50\%$  como criterio único, que fue del 2,2% tras una media de seguimiento de casi 6 años.

Es una tasa bastante aceptable para los cánones de la cirugía de paratiroides pero no despreciable si tomamos en cuenta la tasa de recurrencia no muy alejada, del 3,8%, en ese periodo de seguimiento. Además, seguramente esta tasa de hipoparatiroidismo permanente -así como el resto de complicaciones como la hipocalcemia transitoria o las lesiones recurrenciales- habría sido bastante más elevada de haber aplicado el criterio dual de descenso  $\geq 50\%$  más normalización a todos los pacientes de la serie.

Por otro lado, los autores que defienden la aplicación del criterio dual suelen aportar datos sobre el porcentaje de pacientes con enfermedad multiglandular que habrían presentado recidiva de la enfermedad de haber aplicado un descenso  $\geq 50\%$  como criterio único, pero no aportan datos sobre el número de pacientes de sus series que se han sometido innecesariamente a una cirugía más amplia al aplicar el criterio dual. En nuestro caso, para igualar los valores predictivos de los dos criterios (Miami y dual) hubiéramos tenido que realizar cirugía más extensa en uno de cada tres pacientes de nuestra cohorte.

Por otro lado, la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio excluye cualquier análisis sofisticado del coste económico y está más allá del diseño del trabajo.

No resulta fácil cuantificar el coste de la determinación intraoperatoria de la PTH y en la literatura no abundan los estudios que abordan este tema ya que este difiere entre instituciones y está influenciado por multitud de factores como son las técnicas de imagen previas, la prevalencia de la enfermedad multiglandular y el coste de las reintervenciones, entre otros <sup>(150)</sup>.

L.F. Morris <sup>(52)</sup> en una publicación del año 2010, realizó una revisión de la literatura para calcular el coste adicional que supondría la determinación de la PTHio en un supuesto caso de HPTP bien localizado previamente por las pruebas de imagen y estimó que su uso aumentaría el gasto en un 4%, sin tomar en cuenta el tiempo adicional de ocupación del quirófano a la espera del resultado cuyo coste se estima de 15 dólares USA por minuto <sup>(189)</sup>. Dado que el promedio de tiempo para la obtención del resultado suele ser de 20 a 30 minutos, resulta que por la exploración adicional, para intentar situar la PTHio en rango normal, de cada glándula y su correspondiente determinación de PTHio el sobre coste añadido sería de unos 400 dólares USA (310 libras esterlinas) <sup>(190)</sup>

En nuestra opinión, un enfoque adecuado cuando se elabora el protocolo de la PTHio, y la estrategia quirúrgica en general, debe tener en cuenta el equilibrio entre las tasas de

curación y recidiva de la enfermedad tras cirugía por un lado y las complicaciones y la eficiencia de la misma por otro lado.

Por lo expuesto con anterioridad, pensamos que realizar intervenciones más extensas para aumentar el éxito de la cirugía de una manera marginal no es lo más adecuado. Además, según nuestros resultados, aunque la tasa de recurrencia fue ligeramente mayor en el grupo de VFPTHio > 88 con respecto al grupo de VFPTHio 55-88, no existe diferencia en el riesgo de padecerla entre ambos grupos (OR: 1.313; intervalo de confianza del 95%: 0,242-7,118), y por tanto, situar el valor final de la PTHio en rango normal previene la persistencia, pero puede no influir en la recurrencia de la enfermedad a menos que disminuya por debajo de 55 pg/mL, lo que supondría todavía mayor tasa de complicaciones y más gasto económico. En consecuencia, pensamos que una estrategia más recomendable consistiría en identificar a los pacientes con valor final de PTHio > 55 para un seguimiento más exhaustivo, más allá de los 6 meses de la cirugía, dado que este es el marcador que mejor se correlaciona con el riesgo de recurrencia.

## COMENTARIO FINAL

A la luz de nuestros resultados tras un periodo de seguimiento medio de 6 años de 134 paratiroidectomías apoyadas por la determinación intraoperatoria de la PTH, podemos manifestar, respondiendo a todos los objetivos planteados, que:

- El hiperparatiroidismo primario afecta más a las mujeres que a los hombres, con una proporción de 4/1, y la media de edad al diagnóstico es superior en las mujeres (63,6 años) que en los hombres (56,5 años).

- La forma de presentación más frecuente del HPTP esporádico es la asintomática, suponiendo el 63% de los casos. En los pacientes sintomáticos, la clínica más frecuente es la musculoesquelética.

- El 7,5% de los pacientes con HPTP esporádico tienen valores de calcio en rango normal y PTH elevada (HPTP normocalcémico), estos pacientes presentan con mayor frecuencia síntomas musculoesqueléticos y neuropsíquicos que los pacientes con HPTP hipercalcémico y una tasa de complicaciones comparable a la de estos.

- la gammagrafía MIBI tiene una sensibilidad del 84% y un valor predictivo positivo del 73% para el diagnóstico topográfico del HPTP, superiores a los de la ecografía (sensibilidad del 63% VPP del 69,5%). Cuando ambas pruebas son concordantes, aumenta tanto la sensibilidad con el valor predictivo positivo, siendo ambos del 96%.

- Un gradiente de descenso de la PTHio  $\geq 50\%$  presenta un valor predictivo positivo del 100% a los 6 meses y del 96% tras una media de seguimiento de 6 años.

- Los pacientes con valor final de PTHio  $> 55$  pg/mL presentan mayor riesgo de recidiva y son tributarios de seguimiento prolongado, más allá de los 6 meses de la cirugía

- La determinación de la PTHio no resulta necesaria en presencia de ecografía y gammagrafía MIBI concordantes.

- La paratiroidectomía apoyada por la determinación de la PTHio presenta una tasa de fracaso del 6 % (persistencia 2,2%, recurrencia 3,8%) tras una media de seguimiento de 6 años.

- Las tasas de persistencia, recurrencia y HPTe son superiores en los pacientes que no presentan normalización de la PTHio, independientemente del porcentaje de descenso y del cumplimiento del criterio de Miami.



- La recurrencia ocurre de forma más temprana en los pacientes que no normalizan el valor final de PTHio (VFPTHio > 88 pg/mL) en comparación con los que presentan valor final de PTHio normal alto (VFPTHio entre 55,1-88 88 pg/mL).

- La tasa de hiperparatiroidismo eucalcémico, definido como la presencia de cifras normales de calcio con PTH elevada tras 6 meses de la cirugía es del 12,6% y se correlaciona con la edad avanzada, el déficit preoperatorio de la vitamina D, porcentaje de descenso < 50% y valor final > 55 pg/mL de la PTHio, así como valores elevados de PTH y bajos de vitamina al mes de la cirugía.

- Los pacientes con hiperparatiroidismo eucalcémico NO presentan mayor riesgo de recurrencia del hiperparatiroidismo primario a largo plazo.

## **VI. CONCLUSIONES**

## VI. CONCLUSIONES

LA EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO SE CORRELACIONA CON EL VALOR FINAL DE LA PTH<sub>io</sub>, ASI COMO CON SU PORCENTAJE DE DESCENSO. UN VALOR FINAL DE PTH<sub>io</sub> IGUAL O INFERIOR A 55 pg/mL Y UN PORCENTAJE DE DESCENSO SUPERIOR AL 70% SON ANTICIPATORIOS DE CURACIÓN A LARGO PLAZO.

EL VALOR FINAL DE LA PTH<sub>io</sub> ES EL MARCADOR QUE MEJOR SE CORRELACIONA CON LA EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA DEL HPTP Y PERMITE SELECCIONAR A LOS PACIENTES CON MAYOR PROBABILIDAD DE RECIDIVA PARA UN SEGUIMIENTO MAS PROLONGADO.

-

## **VII. LIMITACIONES**

## VII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

El estudio es una revisión retrospectiva de una base de datos prospectiva por lo que tiene limitaciones inherentes y está abierto a posibles sesgos ya que la información y los criterios clínicos aplicados no son susceptibles de intervención a lo largo del estudio.

El estudio ha sido realizado en un único centro de ámbito hospitalario universitario lo que puede ser susceptible de un sesgo en la selección de los pacientes.

Un 13% de los pacientes no tenían valores preoperatorios de vitamina D.

El rango de normalidad de la PTHio en nuestro laboratorio ha variado a lo largo del estudio, por lo que puede haberse comprometido los resultados en algunos pacientes.

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>1</sup> Rowlands BC. Hyperparathyroidism: an early historical survey.  
Ann R Coll Surg Engl. 1972; 51 (2): 81-90.
- <sup>2</sup> Medvei VC. A History of Endocrinology. Lancaster, Lancashire, England. MTP Press Limited; 1988.
- <sup>3</sup> Nussbaum SR, Zahradnik RJ, Lavigne JR, Brennan GL, Nozawa-Ung K, Kim LY, Keutmann HT, Wang CA, Potts JT Jr, Segre GV. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia.  
Clin Chem 1987; 33 (8): 1364-1367.
- <sup>4</sup> Lappas D, Noussios G, Anagnostis P, Adamidou F, Chatzigeorgiou A, Skandalakis P. Location, number and morphology of parathyroid glands: results from a large anatomical series.  
Anat Sci Int. 2012; 87 (3): 160-164.  
doi:10.1007/s12565-012-0142-1.
- <sup>5</sup> Gasparri G, Palestini N, Bronda M, Ferrarotti G, Camandona M. Mon voyage a la recherche des parathyroides.  
e-memoires de l'Academie Nationale de Chirurgie, 2016; 15: 51-57.
- <sup>6</sup> Sitges-Serra A, Sancho-Insenser JJ: Cirugía Endocrina 2ª Edición. Madrid, Arán, 2009: 121-175.
- <sup>7</sup> Melo C, Pinheiro S, Carvalho L, Bernardes A. Identification of parathyroid glands: anatomical study and surgical implications.  
Surg Radiol Anat. 2015; 37 (2): 161-165.  
doi: 10.1007/s00276-014-1333-3.

- 
- <sup>8</sup> Zanicco KA, Yeh MW. Primary Hyperparathyroidism: Effects on Bone Health. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017; 46 (1): 87-104. doi: 10.1016/j.ecl.2016.09.012.
- <sup>9</sup> Phitayakan R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg* 2006; 119: 418-423. doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.10.049.
- <sup>10</sup> Koh J, Hogue JA, Wang Y, DiSalvo M, Allbritton NL, Shi Y, Olson JA Jr, Sosa JA. Single-cell functional analysis of parathyroid adenomas reveals distinct classes of calcium sensing behaviour in primary hyperparathyroidism. *J Cell Mol Med.* 2016; 20 (2): 351-359. doi: 10.1111/jcmm.12732
- <sup>11</sup> Varshney S, Bhadada SK, Saikia UN, Sachdeva N, Behera A, Arya AK, Sharma S, Bhansali A, Mithal A, Rao SD. Simultaneous expression analysis of vitamin D receptor, calcium-sensing receptor, cyclin D1, and PTH in symptomatic primary hyperparathyroidism in Asian Indians. *Eur J Endocrinol.* 2013; 169 (1): 109-116. doi: 10.1530/EJE-13-0085
- <sup>12</sup> Corbetta S, Mantovani G, Spada A. Metabolic Syndrome in Parathyroid Diseases. *Front Horm Res.* 2018; 49: 67-84. doi: 10.1159/000486003.
- <sup>13</sup> Martínez Díaz-Guerra G. Concepto, etiología y epidemiología del hiperparatiroidismo primario. *Endocrinol Nutr* 2009; 56: 2-7. doi: 10.1016/S1575-0922(09)70849-6.



- 
- <sup>14</sup> Wermers R, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, Melton LJ 3rd. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006; 21 (1): 171-177.  
doi.org/10.1359/JBMR.050910.
- <sup>15</sup> Rao SD. Epidemiology of parathyroid disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018, 32 (6): 773-780.  
doi: 10.1016/j.beem.2018.12.003.
- <sup>16</sup> Collier A, Portelli M, Ghosh S, Nowell S, Clark D. Primary hyperparathyroidism: Increasing prevalence, social deprivation, and surgery. *Endocr Res.* 2017; 42 (1): 31-35.  
doi: 10.3109/07435800.2016.1169545.
- <sup>17</sup> Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, Doherty GM, Herrera MF, Pasiaka JL, Perrier ND, Silverberg SJ, Solórzano CC, Sturgeon C, Tublin ME, Udelsman R, Carty SE. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016; 151 (10): 959-968.  
doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310
- <sup>18</sup> Meehan AD, Udumyan R, Kardell M, Landén M, Järhult J, Wallin G. Lithium-Associated Hypercalcemia: Pathophysiology, Prevalence, Management. *World J Surg.* 2018; 42 (2): 415-424.  
doi: 10.1007/s00268-017-4328-5
- <sup>19</sup> Stephen AE, Mannstadt M, Hodin RA. Indications for Surgical Management of Hyperparathyroidism: A Review. *JAMA Surg.* 2017; 152 (9): 878-882.  
doi: 10.1001/jamasurg.2017.1721.

- 
- 20 Silverberg SJ, Bilezikian JP. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2 (9): 494-503.
- 21 Rajeev P, Movseysan A, Baharani A. Changes in bone turnover markers in primary hyperparathyroidism and response to surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017; 99 (7): 559-562.  
doi: 10.1308/rcsann.2017.0092.
- 22 Sneider MS, Solorzano CC, Montano RE, Anello C, Invin GL 3erd, Lew JI. Sporadic HPTP in young individuals: different disease and treatment?. *J Surg Res* 2009; 55 (1): 100-103.  
doi: 10.1016/j.jss.2008.07.041.
- 23 Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, Thakker R, D'Amour P, Paul T, Van Uum S, Shrayyef MZ, Goltzman D, Kaiser S, Cusano NE, Bouillon R, Mosekilde L, Kung AW, Rao SD, Bhadada SK, Clarke BL, Liu J, Duh Q, Lewiecki EM, Bandeira F, Eastell R, Marcocci C, Silverberg SJ, Udelsman R, Davison KS, Potts JT Jr, Brandi ML, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017; 28 (1): 1-19.  
doi: 10.1007/s00198-016-3716-2.
- 24 Lowell AJ, Bushman NM, Wang X, Ma Y, Pitt SC, Sippel RS, Schneider DF, Randle RW. Assessing the risk of hypercalcemic crisis in patients with primary hyperparathyroidism. *J Surg Res.* 2017; 217: 252-257.  
doi: 10.1016/j.jss.2017.06.041.

- 
- 25 Silverberg SJ, Bilezikian JP. “Incipient” primary hyperparathyroidism: a “forme fruste” of an old disease. *J Clin Endocrinology Metab.* 2003; 88 (11): 5348-5352. doi.org/10.1210/jc.2003-031014.
- 26 Crowley RK, Gittoes NJ. Elevated PTH with normal serum calcium level: a structured approach. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 84 (6): 809-813. doi: 10.1111/cen.13056.
- 27 Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin End Metab.* 2007; 92 (8): 3001-3005. doi.org/10.1210/jc.2006-2802.
- 28 Meng QH, Wagar EA. Laboratory approaches for the diagnosis and assessment of hypercalcemia. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015; 52 (3): 107-119. doi: 10.3109/10408363.2014.970266.
- 29 Kaderli RM, Riss P, Geroldinger A, Selberherr A, Scheuba C, Niederle B. Factors influencing pre-operative urinary calcium excretion in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017; 87 (1): 97-102. doi: 10.1111/cen.13348.
- 30 Jabiev AA, Lew JI, Solorzano CC. Surgeon-performed ultrasound: a single institution experience in parathyroid localization. *Surgery* 2009; 146 (4): 569-577. doi: 10.1016/j.surg.2009.06.043.

- 
- <sup>31</sup> Berber E, Parikh RT, Ballem N, Garner CN, Milas M, Siperstein AE. Factors contributing to negative parathyroid localization: an analysis of 1000 patients. *Surgery* 2008; 144 (1): 74-79.  
doi: 10.1016/j.surg.2008.03.019.
- <sup>32</sup> Kwon JH, Kim EK, Lee HS, Moon HJ, Kwak JY. Neck ultrasonography as preoperative localization of primary hyperparathyroidism with an additional role of detecting thyroid malignancy. *Eur J Radiol*, 2013; 82 (1): 17-21.  
doi: 10.1016/j.ejrad.2012.08.003.
- <sup>33</sup> Medas F, Erdas E, Longheu A, Gordini L, Pisano G, Nicolosi A, Calò PG. Retrospective evaluation of the pre- and postoperative factors influencing the sensitivity of localization studies in primary hyperparathyroidism. *Int J Surg*. 2016; 25: 82-87.  
doi: 10.1016/j.ijisu.2015.11.045.
- <sup>34</sup> Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins RE. 99Tc sestamibi--a new agent for parathyroid imagin. *Nucl Med Commun* 1989; 10 (11): 791-794.
- <sup>35</sup> Kettle AG, O Doherty MJ. Parathyroid imaging: how good is it and how should it be done?. *Semin Nucl Med* 2006; 36 (3): 206-211.  
doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2006.03.003.
- <sup>36</sup> Erbil Y, Barbaros U, Tukenmez M, İşsever H, Salmaslioğlu A, Adalet I, Ozarmağan S, Tezelman S. Impact of adenoma weigth and ectopic location of parathyroid adenoma on localization study results. *World J Surg* 2008; 32 (4): 566-571.  
doi: 10.1007/s00268-007-9389-4.

- 
- <sup>37</sup> Friedman K, Somervell H, Patel P, Melton GB, Garrett-Mayer E, Dackiw AP, Civelek AC, Zeiger MA. Effect of calcium channel blockers on the sensitivity of preoperative <sup>99m</sup>Tc-MIBI SPECT for hyperparathyroidism. *Surgery* 2004; 136 (6): 1199-1204.  
doi.org/10.1016/j.surg.2004.06.047.
- <sup>38</sup> Nichols KJ, Tomas MB, Tronco GG, Rini JN, Kunjummen BD, Heller KS, Szynter LA, Palestro CJ. Preoperative parathyroid scintigraphic lesion localization: accuracy of various types of readings. *Radiology* 2008; 248 (1): 221-232.  
doi: 10.1148/radiol.2481071066.
- <sup>39</sup> Wimmer G, Profanter G, Kovacs P, Sieb M, Gabriel M, Putzer D, Bale R, Margreiter R, Prommegger R. CT-MIBI-SPECT image fusion predicts multiglandular disease in hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395 (1): 73-80.  
doi: 10.1007/s00423-009-0545-1.
- <sup>40</sup> Dobrinja C, Silvestri M, de Manzini N. Primary hyperparathyroidism in older people: surgical treatment with minimally invasive approaches and outcome. *Int J Endocrinol*. 2012; 2012: 539542.  
doi: 10.1155/2012/539542.
- <sup>41</sup> Bergenfelz AO, Hellman P, Harrison B, Sitges-Serra A, Dralle H; European Society of Endocrine Surgeons. Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on modern techniques in pHPT surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394 (5): 761-764.  
doi: 10.1007/s00423-009-0533-5.

- 
- <sup>42</sup> Starker L, Mahajan A, Björklund P, Sze G, Udelsman R, Carling T. 4D parathyroid CT as the initial localization study for patients with de novo primary hyperparathyroidism.  
Ann Surg Oncol. 2011; 18 (6): 1723-1728.  
doi: 10.1245/s10434-010-1507-0.
- <sup>43</sup> Mortenson MM, Evans DB, Lee JE, Hunter GJ, Shellingerhout D, Vu T, Edeiken BS, Feng L, Perrier ND. Parathyroid exploration in the reoperative neck: improved preoperative localization with 4D-computed tomography.  
J Am Coll Surg 2008; 206 (5): 888-895.  
doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.044.
- <sup>44</sup> Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA, Gaz RD, Wang CA. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism.  
Surgery 1998; 104 (6): 1121–1127.
- <sup>45</sup> Chapuis Y, Fulla Y, Icard P, et al. Peroperative assay of active parathormone 1-84 in surgery of primary hyperparathyroidism.  
Presse Med.1990; 19 (31): 1461–1462.
- <sup>46</sup> Irvin GL 3rd, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction.  
Am J Surg 1991; 162 (4): 299-302.  
doi.org/10.1016/0002-9610(91)90135-Z.
- <sup>47</sup> Patel PC, Pellitteri PK, Patel NM, Fleetwood MK. Use of a rapid intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of parathyroid disease.  
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998; 124 (5): 559-562.  
doi:10.1001/archotol.124.5.559.

- 
- 48 Gordon LL, Snyder WH 3rd, Wians F Jr, Nwariaku F, Kim LT. The validity of quick intraoperative parathyroid hormone assay: an evaluation in seventy-two patients based on gross morphologic criteria. *Surgery* 1999; 126 (6): 1030-1035. doi.org/10.1067/msy.2099.101833.
- 49 Richards ML, Thompson GB, Farley DR, Grant CS. An optimal algorithm for intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Arch Surg* 2011; 146 (3): 280-285. doi: 10.1001/archsurg.2011.5.
- 50 Stalberg P, Sidhu S, Sywak M, Robinson B, Wilkinson M, Delbridge L. Intraoperative parathyroid hormone measurement during minimally invasive parathyroidectomy: Does it value-add to decision-making?. *J Am Coll Surg* 2006; 203 (1): 1-6. doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2006.03.022.
- 51 Patel KN, Caso R. Intraoperative parathyroid hormone monitoring: Optimal utilization. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016; 25 (1): 91-101. doi: 10.1016/j.soc.2015.08.005.
- 52 Morris LF, Zanocco K, Ituarte PH, Ro K, Duh QY, Sturgeon C, Yeh MW. The Value of Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring in Localized Primary Hyperparathyroidism: A Cost Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17 (3): 679-685. doi: 10.1245/s10434-009-0773-1.
- 53 Sharma J, Milas M, Berber E, Mazzaglia P, Siperstein A, Weber CJ. Value of intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15 (2): 493-498. doi: 10.1245/s10434-007-9683-2.

- 
- 54 Sidhu S, Neill AK, Russell CF. Long-term outcome of unilateral parathyroid exploration for primary hyperparathyroidism due to presumed solitary adenoma. *World J Surg.* 2003; 27 (3): 339–342.  
doi: 10.1007/s00268-002-6695-8.
- 55 Nehs MA, Ruan DT, Gawande AA, Moore FD Jr, Cho NL. Bilateral neck exploration decreases operative time compared to minimally invasive parathyroidectomy in patients with discordant imaging. *World J Surg.* 2013; 37 (7): 1614-1617.  
doi: 10.1007/s00268-013-2007-8.
- 56 Gawande AA, Monchick JM, Abbruzzese TA, Lannuccilli JD, Ibrahim SI, Moore FD Jr. Reassessment of parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism after 2 preoperative localization studies. *Arch Surg* 2006; 141 (4): 381-384.  
doi:10.1001/archsurg.141.4.381.
- 57 Westerdahl J, Bengtfeldz A. Parathyroid surgical failures with sufficient decline of intraoperative parathyroid hormone levels: unobserved multiple endocrine neoplasia as an explanation. *Arch Surg* 2006; 141 (6): 589-594.  
doi:10.1001/archsurg.141.6.589.
- 58 Inabnet WB, Kim CK, Haber RS, Lopchinsky RA. Radioguidance is not necessary during parathyroidectomy. *Arch Surg* 2002; 137 (8): 967-970.  
doi:10.1001/archsurg.137.8.967.



- 
- <sup>59</sup> Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10 Year Prospective Study of Primary Hyperparathyroidism with or without Surgery. *N Engl J Med* 1999; 341 (17): 1249-1255. doi:10.1056/NEJM199910213411701.
- <sup>60</sup> 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; 94 (2): 335-339. doi: 10.1210/jc.2008-1763.
- <sup>61</sup> Grey A. Non-surgical management of mild primary hyperparathyroidism a reasonable option. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 77 (5): 639-644. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04501.x.
- <sup>62</sup> Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, Thakker R, D'Amour P, Paul T, Van Uum S, Shrayyef MZ, Goltzman D, Kaiser S, Cusano NE, Bouillon R, Mosekilde L, Kung AW, Rao SD, Bhadada SK, Clarke BL, Liu J, Duh Q, Lewiecki EM, Bandeira F, Eastell R, Marcocci C, Silverberg SJ, Udelsman R, Davison KS, Potts JT Jr, Brandi ML, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporosis Int.* 2017; 28 (1): 1-19. doi: 10.1007/s00198-016-3716-2.

- 
- <sup>63</sup> 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; 99 (10): 3561-3569.  
doi: 10.1210/jc.2014-1413.
- <sup>64</sup> Mandl F. Therapeutischer versuch beim falls von osteitis fibrosa generalisata mittles.  
Wien Klin Wochenshr Zentral 1926; 53: 260-264.
- <sup>65</sup> Stavrakis AI, Ituarte PH, Ko CY, Yeh MW. Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatients and outpatients endocrine surgery.  
Surgery 2007; 142 (6): 887-899.  
doi.10.1016/j.surg.2007.09.003.
- <sup>66</sup> Tibblin S, Bondeson A, Ljungberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma.  
Ann of Surg 1982; 195 (3): 245-252.
- <sup>67</sup> Westerdahl J, Bergenfeldz A. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: five year follow-up a randomized controlled trial.  
Ann Surg 2007; 246 (6): 976-980.  
doi: 10.1097/SLA.0b013e31815c3ffd.
- <sup>68</sup> Russell CF, Dolan SJ, Laird JD. Randomized clinical trial comparing scan-direct unilateral versus bilateral cervical exploration for primary hyperparathyroidism due to solitary adenoma.  
Br J Surg 2006; 93: 418-421.  
doi.10.1002/bjs.5250.

- 
- <sup>69</sup> Starker LF, Fonseca AL, Carling T, Udelsman R. Minimally invasive Parathyroidectomy. *Int J Endocrinol.* 2011; 2011: 206502. doi: 10.1155/2011/206502.
- <sup>70</sup> Carneiro DM, Irvin GL 3RD. Late parathyroid function after successful parathyroidectomy guided by intraoperative hormone assay (QPTH) compared with the standard bilateral neck exploration. *Surgery* 2000; 128 (6): 925-929. doi.10.1067/msy.2000.109964.
- <sup>71</sup> Miura D, Wada N, Arici C, Morita E, Duh QY, Clark OH. Does intraoperative quick parathyroid hormone assay improve the results of parathyroidectomy?. *World J Surg* 2002; 26 (8): 926-930. doi: 10.1007/s00268-002-6620-1.
- <sup>72</sup> Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2011; 253 (3): 585-591. doi: 10.1097/SLA.0b013e318208fed9.
- <sup>73</sup> Yip L, Ogilvie JB, Challinor SM, Salata RA, Thull DL, Yim JH, Carty SE. Identification of multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with apparent sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2008; 144 (6): 1002-1006. doi: 10.1016/j.surg.2008.07.030.
- <sup>74</sup> Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Intern Med* 2005; 257 (1): 27-37. doi. 10.1111/j.1365-2796.2004.01428.x.

- 
- <sup>75</sup> Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (9): 2990-3011. doi: 10.1210/jc.2012-1230.
- <sup>76</sup> Sebag F, Hubbard JG, Maweja S, Misso C, Tarvidet L, Henry JF. Negative preoperative localization studies are highly predictive of multiglandular disease in sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2003; 134 (6):1038-1041. doi. 10.1016/j.surg.2003.07.021.
- <sup>77</sup> Marti JL, Yang CS, Carling T, Roman SA, Sosa JA, Donovan P, Guoth MS, Heller KS, Udelsman R. Surgical approach and outcomes in patients with lithium-associated Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19 (11): 3465-3471. doi: 10.1245/s10434-012-2367-6.
- <sup>78</sup> Lew JI, Solorzano CC, Irvin GL 3rd. Long term results of parathyroidectomy for hypercalcemic crisis. *Arch Surg* 2006; 141 (7): 696-699. doi:10.1001/archsurg.141.7.696.
- <sup>79</sup> Kunstman JW, Udelsman R. Superiority of minimally invasive parathyroidectomy. *Adv Surg.* 2012; 46:171-189. doi.10.1016/j.yasu.2012.04.004.
- <sup>80</sup> Henry JF, Sebag F, Tamagnini P, Forman C, Silaghi H. Endoscopic parathyroid surgery: results of 365 consecutive procedures. *World J Surg* 2004; 28 (12): 1219-1223. doi. 10.1007/s00268-004-7601-3.

- 
- <sup>81</sup> Berti P, Materazzi G, Piccone A, Miccoli P. Limits and drawbacks of video assisted parathyroidectomy. *Br J Surg* 2003; 90 (6): 743-747. doi 10.1002/bjs.4183.
- <sup>82</sup> Lorenz K, Nguyen-Thanh P, Dralle H. Unilateral open and minimally invasive procedures for primary hyperparathyroidism: a review of selective approaches. *Langerbecks Arch Surg* 2000; 385 (2): 106-117. doi 10.1007/s004230050252.
- <sup>83</sup> Schreinemakers J, Pieterman C, Scholten A, Vriens M, Valk G, Rinkes I. The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic review. *World J Surg* 2011; 35 (9): 1993-2005. doi: 10.1007/s00268-011-1068-9.
- <sup>84</sup> Laird AM, Libutti SK. Minimally Invasive Parathyroidectomy Versus Bilateral Neck Exploration for Primary Hyperparathyroidism. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016; 25 (1): 103-118. doi: 10.1016/j.soc.2015.08.012.
- <sup>85</sup> Walsh NJ, Sullivan BT, Duke WS, Terris DJ. Routine bilateral neck exploration and four-gland dissection remains unnecessary in modern parathyroid surgery. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2018; 4 (1): 188-192. doi:10.1002/lio2.223.
- <sup>86</sup> Lou I, Balentine C, Clarkson S, Schneider DF, Sippel RS, Chen H. How long should we follow patients after apparently curative parathyroidectomy? *Surgery.* 2017; 161 (1): 54-61. doi: 10.1016/j.surg.2016.05.049.

- 
- <sup>87</sup> Cao S, Hu Y, Zhao Y, Su Z, Xu Z, Gao X, Liao Q, Zhao Y. A retrospective study of elevated post-operative parathormone in primary hyperparathyroid patients. *Oncotarget*. 2017; 8 (60): 101158-101164. doi: 10.18632/oncotarget.20416.
- <sup>88</sup> Duke WS, Kim AS, Waller JL, Terris DJ. Persistently elevated parathyroid hormone after successful parathyroid surgery. *Laryngoscope*. 2017; 127 (7): 1720-1723. doi: 10.1002/lary.26205.
- <sup>89</sup> Wang TS, Ostrower ST, Heller KS. Persistently elevated parathyroid hormone levels after parathyroid surgery. *Surgery*. 2005; 138 (6): 1130-1135. doi: 10.1016 / j.surg.2005.08.026.
- <sup>90</sup> Barczyński M, Gołkowski F, Nawrot I. The current status of intraoperative iPTH assay in surgery for primary hyperparathyroidism. *Gland Surg*. 2015; 4 (1): 36–43. doi:10.3978/j.issn.2227-684X.2015.01.01..
- <sup>91</sup> Chen H, Sokoll LJ, Udelsman R. Paratiroidectomía mínimamente invasiva para pacientes ambulatorios: una combinación de localización de sestamibi-SPECT, anestesia de bloqueo cervical y análisis intraoperatorio de hormona paratiroidea. *Surgery*. 1999; 126 (6): 1016-1021.
- <sup>92</sup> Wang TS, Pasiaka JL, Carty SE. Techniques of parathyroid exploration at North American endocrine surgery fellowship programs: what the next generation is being taught. *Am J Surg*. 2014; 207 (4): 527-532. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.05.012.

- 
- <sup>93</sup> Chen H, Mack E, Starling JR. A comprehensive evaluation of perioperative adjuncts during minimally invasive parathyroidectomy: which is most reliable?. *Surg.* 2005; 242 (3): 375-380; discussion 380-383.
- <sup>94</sup> Thielmann A, Kerr P. Validation of selective use of intraoperative PTH monitoring in parathyroidectomy. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 46 (1): 10. doi: 10.1186/s40463-017-0188-0.
- <sup>95</sup> Weber CJ, Ritchie JC. Retrospective analysis of sequential changes in serum intact parathyroid hormone levels during conventional parathyroid exploration. *Surgery.* 1999; 126 (6): 1139-1143; discussion 1143-1144.
- <sup>96</sup> Gauger PG, Agarwal G, England BG, Delbridge LW, Matz KA, Wilkinson M, Robinson BG, Thompson NW. Intraoperative parathyroid hormone monitoring fails to detect double parathyroid adenomas: a 2-institution experience. *Surgery.* 2001; 130 (6):1005-1010.
- <sup>97</sup> Irvin GL 3rd, Prudhomme DL, Deriso GT, Sfakianakis G, Chandarlapaty SK. A new approach to parathyroidectomy. *Ann Surg.* 1994; 219 (5): 574-579; discussion 579-581.
- <sup>98</sup> Carty SE, Worsey J, Virji MA, Brown ML, Watson CG. Concise parathyroidectomy: the impact of preoperative SPECT 99mTc sestamibi scanning and intraoperative quick parathormone assay. *Surgery.* 1997; 122 (6): 1107-1114; discussion 1114-1116.

- 
- <sup>99</sup> Heller KS, Blumberg SN. Relation of final intraoperative parathyroid hormone level and outcome following parathyroidectomy.  
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009; 135 (11): 1103-1107.  
doi: 10.1001/archoto.2009.155.
- <sup>100</sup> Wharry LI, Yip L, Armstrong MJ, Virji MA, Stang MT, Carty SE, McCoy KL. The final intraoperative parathyroid hormone level: how low should it go?.  
World J Surg. 2014; 38 (3): 558-563.  
doi: 10.1007/s00268-013-2329-6.
- <sup>101</sup> Rajaei MH, Bentz AM, Schneider DF, Sippel RS, Chen H, Oltmann SC. Justified follow-up: a final intraoperative parathyroid hormone (ioPTH) Over 40 pg/mL is associated with an increased risk of persistence and recurrence in primary hyperparathyroidism.  
Ann Surg Oncol. 2015; 22 (2): 454-459.  
doi: 10.1245/s10434-014-4006-x.
- <sup>102</sup> Sugino K, Ito K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ohkuwa K, Yano Y, Ito K. Minimally invasive surgery for primary hyperparathyroidism with or without intraoperative parathyroid hormone monitoring.  
Endocr J. 2010; 57 (11): 953-958.
- <sup>103</sup> Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, Haigh PI, Adams AL. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population.  
J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98 (3): 1122-1129.  
doi: 10.1210/jc.2012-4022.



- 
- <sup>104</sup> Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 71 (4): 485-493.  
doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x.
- <sup>105</sup> Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutroy S, Cusano NE, Dempster D, Lewiecki EM, Liu JM, Minisola S, Rejnmark L, Silva BC, Walker MD, Bilezikian JP. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99 (10): 3580-3594.  
doi: 10.1210/jc.2014-1415.
- <sup>106</sup> Khan AA. Medical management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2013; 16 (1): 60-63.  
doi: 10.1016/j.jocd.2012.11.010.
- <sup>107</sup> Berger C, Almohareb O, Langsetmo L, Hanley DA, Kovacs CS, Josse RG, Adachi JD, Prior JC, Towheed T, Davison KS, Kaiser SM, Brown JP, Goltzman D; CaMos Research Group. Characteristics of hyperparathyroid states in the Canadian multicentre osteoporosis study (CaMos) and relationship to skeletal markers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015; 82 (3): 359-368.  
J clin doi: 10.1111/cen.12569.
- <sup>108</sup> Zhao L, Liu JM, He XY, Zhao HY, Sun LH, Tao B, Zhang MJ, Chen X, Wang WQ, Ning G. The changing clinical patterns of primary hyperparathyroidism in Chinese patients: data from 2000 to 2010 in a single clinical center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (2):721-728.  
doi: 10.1210/jc.2012-2914.

- 
- <sup>109</sup> Lo CY, Chan WF, Kung AW, Lam KY, Tam SC, Lam KS. Surgical treatment for primary hyperparathyroidism in Hong Kong: changes in clinical pattern over 3 decades. *Arch Surg.* 2004; 139 (1): 77-82; discussion 82.
- <sup>110</sup> Spivacow FR, Martínez C, Polonsky A. Primary hyperparathyroidism: postoperative long-term evolution. *Medicina (B Aires).* 2010; 70 (5): 408-414.
- <sup>111</sup> Oliveira UE, Ohe MN, Santos RO, Cervantes O, Abrahão M, Lazaretti-Castro M, Vieira JG, Hauache OM. Analysis of the diagnostic presentation profile, parathyroidectomy indication and bone mineral density follow-up of Brazilian patients with primary hyperparathyroidism. *Braz J Med Biol Res.* 2007; 40 (4): 519-526.
- <sup>112</sup> Pradeep PV, Jayashree B, Mishra A, Mishra SK. Systematic review of primary hyperparathyroidism in India: the past, present, and the future trends. *Int J Endocrinol.* 2011; 2011: 921814. doi: 10.1155/2011/921814.
- <sup>113</sup> Prasarttong-Osoth P, Wathanaoran P, Imruetaicharoenchoke W, Rojananin S. Primary hyperparathyroidism: 11-year experience in a single institute in Thailand. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012: 952426. doi: 10.1155/2012/952426.
- <sup>114</sup> Lundgren E, Hagström EG, Lundin J, Winnerbäck K, Roos J, Ljunghall S, Rastad J. Primary hyperparathyroidism revisited in menopausal women with serum calcium in the upper normal range at population-based screening 8 years ago. *World J Surg.* 2002; 26 (8): 931-936.

- 
- <sup>115</sup> García-Martín A, Reyes-García R, Muñoz-Torres M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: one-year follow-up in one hundred postmenopausal women. *Endocrine*. 2012; 42 (3): 764-766.  
doi: 10.1007/s12020-012-9694-z.
- <sup>116</sup> Pawlowska M, Cusano NE. An overview of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015; 22 (6): 413-421.  
doi: 10.1097/MED.0000000000000198.
- <sup>117</sup> Lundgren E, Rastad J, Thrufjell E, Akerström G, Ljunghall S. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery*. 1997; 121 (3): 287-294.
- <sup>118</sup> Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88 (10): 4641-4648.
- <sup>119</sup> Pierreux J, Bravenboer B. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: A Comparison with the Hypercalcemic Form in a Tertiary Referral Population. *Horm Metab Res*. 2018; 50 (11): 797-802.  
doi: 10.1055/a-0752-4533.
- <sup>120</sup> Tuna MM, Çalışkan M, Ünal M, Demirci T, Doğan BA, Küçükler K, Özbek M, Berker D, Delibaşı T, Güler S. Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab*. 2016; 34 (3): 331-335.  
doi: 10.1007/s00774-015-0673-3.

- 
- <sup>121</sup> Marques TF, Vasconcelos R, Diniz E, Rêgo D, Griz L, Bandeira F. Normocalcemic primary hyperparathyroidism in clinical practice: an indolent condition or a silent threat? *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011; 55 (5): 314-317.
- <sup>122</sup> Rao DS, Wilson RJ, Kleerekoper M, Parfitt AM. Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: evidence for biphasic disease course. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67 (6): 1294-1298.
- <sup>123</sup> Mazzaglia PJ, Berber E, Kovach A, Milas M, Esselstyn C, Siperstein AE. The changing presentation of hyperparathyroidism over 3 decades. *Arch Surg.* 2008; 143 (3): 260-266.
- <sup>124</sup> Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103 (11): 3993-4004. doi: 10.1210/jc.2018-01225.
- <sup>125</sup> Pallan S, Khan A. Primary hyperparathyroidism: Update on presentation, diagnosis, and management in primary care. *Can Fam Physician.* 2011; 57 (2): 184-189.
- <sup>126</sup> Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018; 32 (5): 593-607. doi: 10.1016/j.beem.2018.09.004.
- <sup>127</sup> Hughes DT, Miller BS, Doherty GM, Gauger PG. Intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with recognized multiglandular primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2011; 35 (2): 336-341. doi: 10.1007/s00268-010-0887-4.

- 
- <sup>128</sup> Schneider DF, Burke JF, Ojomo KA, Clark N, Mazeh H, Sippel RS, Chen H. Multigland disease and slower decline in intraoperative PTH characterize mild primary hyperparathyroidism.  
Ann Surg Oncol. 2013; 20 (13): 4205-4211.  
doi: 10.1245/s10434-013-3190-4.
- <sup>129</sup> Wallfelt C, Ljunghall S, Bergström R, Rastad J, Akerström G. Clinical characteristics and surgical treatment of sporadic primary hyperparathyroidism with emphasis on chief cell hyperplasia.  
Surgery. 1990; 107 (1): 13-19.
- <sup>130</sup> Akerström G, Bergström R, Grimelius L, Johansson H, Ljunghall S, Lundström B, Palmér M, Rastad J, Rudberg C. Relation between changes in clinical and histopathological features of primary hyperparathyroidism.  
World J Surg. 1986; 10 (4): 696-702.
- <sup>131</sup> Mazeh H, Chen H, Levenson G, Sippel RS. Creation of a "Wisconsin index" nomogram to predict the likelihood of additional hyperfunctioning parathyroid glands during parathyroidectomy.  
Ann Surg. 2013; 257 (1): 138-141.  
doi: 10.1097/SLA.0b013e31825ffbe1.
- <sup>132</sup> Mózes G, Curlee KJ, Rowland CM, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS, Farley DR. The predictive value of laboratory findings in patients with primary hyperparathyroidism.  
J Am Coll Surg. 2002; 194 (2): 126-130.

- 
- <sup>133</sup> Thakur A, Sebag F, Slotema E, Ippolito G, Taïeb D, Henry JF. Significance of biochemical parameters in differentiating uniglandular from multiglandular disease and limiting use of intraoperative parathormone assay. *World J Surg.* 2009; 33 (6): 1219-1223.  
doi: 10.1007/s00268-009-0029-z.
- <sup>134</sup> Thier M, Daudi S, Bergenfelz A, Almquist M. Predictors of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2018; 403 (1): 103-109.  
doi: 10.1007/s00423-017-1647-9.
- <sup>135</sup> Kebebew E, Hwang J, Reiff E, Duh QY, Clark OH. Predictors of single-gland vs multigland parathyroid disease in primary hyperparathyroidism: a simple and accurate scoring model. *Arch Surg.* 2006; 141 (8): 777-782; discussion 782.
- <sup>136</sup> Calò PG, Pisano G, Loi G, Medas F, Tatti A, Piras S, Nicolosi A. Surgery for primary hyperparathyroidism in patients with preoperatively negative sestamibi scan and discordant imaging studies: the usefulness of intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2013; 6: 63-67.  
doi: 10.4137/CMED.S13114. eCollection 2013.
- <sup>137</sup> Lal A, Chen H. The negative sestamibi scan: is a minimally invasive parathyroidectomy still possible?. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14 (8): 2363-2366.
- <sup>138</sup> Elaraj DM, Sippel RS, Lindsay S, Sansano I, Duh QY, Clark OH, Kebebew E. Are additional localization studies and referral indicated for patients with primary hyperparathyroidism who have negative sestamibi scan results? . *Arch Surg.* 2010; 145 (6): 578-581.  
doi: 10.1001/archsurg.2010.108.

- 
- <sup>139</sup> Harari A, Allendorf J, Shifrin A, DiGorgi M, Inabnet WB. Negative preoperative localization leads to greater resource use in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Am J Surg.* 2009; 197 (6): 769-773.  
doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.04.023.
- <sup>140</sup> Thier M, Nordenström E, Bergenfelz A, Westerdahl J. Surgery for patients with primary hyperparathyroidism and negative sestamibi scintigraphy: a feasibility study. *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394 (5): 881-884.  
doi: 10.1007/s00423-009-0524-6.
- <sup>141</sup> Fraker DL, Harsono H, Lewis R. Minimally invasive parathyroidectomy: benefits and requirements of localization, diagnosis, and intraoperative PTH monitoring. long-term results. *World J Surg.* 2009; 33 (11): 2256-2265.  
doi: 10.1007/s00268-009-0166-4.
- <sup>142</sup> Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19 (2): 577-5783.  
doi: 10.1245/s10434-011-1870-5.
- <sup>143</sup> Calò PG, Tatti A, Madas F, Piga G, Farris S, Pisano G, Nicolosi A. New techniques in parathyroid surgery. *G Chir.* 2010; 31 (6-7): 322-324.
- <sup>144</sup> Mihai R, Gleeson F, Buley ID, Roskell DE, Sadler GP. Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism are unavoidable: correlation of sestamibi and high-resolution ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients. *World J Surg.* 2006; 30 (5): 697-704.

- 
- <sup>145</sup> Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 132 (3): 359-372.
- <sup>146</sup> Medas F, Erdas E, Longheu A, Gordini L, Pisano G, Nicolosi A, Calò PG. Retrospective evaluation of the pre- and postoperative factors influencing the sensitivity of localization studies in primary hyperparathyroidism. *Int J Surg.* 2016; 25: 82-87.  
doi: 10.1016/j.ijssu.2015.11.045.
- <sup>147</sup> Carneiro-Pla DM, Solorzano CC, Irvin GL 3rd. Consequences of targeted parathyroidectomy guided by localization studies without intraoperative parathyroid hormone monitoring. *J Am Coll Surg.* 2006 M; 202 (5): 715-722.
- <sup>148</sup> Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, Udelsman R. Clinical review: Parathyroid localization and implications for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98 (3): 902-912.  
doi: 10.1210/jc.2012-3168.
- <sup>149</sup> Boi F, Lombardo C, Cocco MC, Piga M, Serra A, Lai ML, Calò PG, Nicolosi A, Mariotti S. Thyroid diseases cause mismatch between MIBI scan and neck ultrasound in the diagnosis of hyperfunctioning parathyroids: usefulness of FNA-PTH assay. *Eur J Endocrinol.* 2012; 168 (1): 49-58.  
doi: 10.1530/EJE-12-0742.



- 
- <sup>150</sup> Mownah OA, Pafitanis G, Drake WM, Crinnion JN. Contemporary surgical treatment of primary hyperparathyroidism without intraoperative parathyroid hormone measurement. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015; 97 (8): 603-607. doi: 10.1308/rcsann.2015.0048.
- <sup>151</sup> Hacıyanlı M, Genc H, Damburacı N, Oruk G, Tutuncuoğlu P, Erdogan N. Minimally invasive focused parathyroidectomy without using intraoperative parathyroid hormone monitoring or gamma probe. *J Postgrad Med.* 2009; 55 (4): 242-246.
- <sup>152</sup> Sakimura C, Minami S, Hayashida N, Uga T, Inokuchi N, Eguchi S. Can the use of intraoperative intact parathyroid hormone monitoring be abandoned in patients with hyperparathyroidism?. *Am J Surg.* 2013; 206 (4): 574-577. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.01.043.
- <sup>153</sup> Ishii H, Mihai R, Watkinson JC, Kim DS. Systematic review of cure and recurrence rates following minimally invasive parathyroidectomy. *BJS Open.* 2018; 2 (6): 364-370. doi: 10.1002/bjs5.77. eCollection 2018 Dec.
- <sup>154</sup> Bobanga ID, McHenry CR. Is intraoperative parathyroid hormone monitoring necessary for primary hyperparathyroidism with concordant preoperative imaging?. *Am J Surg.* 2017; 213 (3): 484-488. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.11.035.

- 
- <sup>155</sup> Bergenfelz AO, Wallin G, Jansson S, Eriksson H, Mårtensson H, Christiansen P, Reihner E. Results of surgery for sporadic primary hyperparathyroidism in patients with preoperatively negative sestamibi scintigraphy and ultrasound.  
Langenbecks Arch Surg. 2011; 396 (1): 83-90.  
doi: 10.1007/s00423-010-0724-0.
- <sup>156</sup> Lew JI, Solorzano CC, Montano RE, Carneiro-Pla DM, Irvin GL 3rd. Role of intraoperative parathormone monitoring during parathyroidectomy in patients with discordant localization studies.  
Surgery. 2008; 144 (2): 299-306.  
doi: 10.1016/j.surg.2008.03.039.
- <sup>157</sup> Barczynski M, Konturek A, Cichon S, Hubalewska-Dydejczyk A, Golkowski F, Huszno B. Intraoperative parathyroid hormone assay improves outcomes of minimally invasive parathyroidectomy mainly in patients with a presumed solitary parathyroid adenoma and missing concordance of preoperative imaging.  
Clin Endocrinol (Oxf). 2007; 66 (6): 878-885.
- <sup>158</sup> Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Cichon S, Nowak W. Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy.  
Langenbecks Arch Surg. 2009; 394 (5): 843-849.  
doi: 10.1007/s00423-009-0510-z.
- <sup>159</sup> Schneider DF, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Predictors of recurrence in primary hyperparathyroidism: an analysis of 1386 cases.  
Ann Surg. 2014; 259 (3): 563-568.  
doi: 10.1097/SLA.0000000000000207.

- 
- <sup>160</sup> Wachtel H, Cerullo I, Bartlett EK, Kelz RR, Karakousis GC, Fraker DL. What Can We Learn from Intraoperative Parathyroid Hormone Levels that Do Not Drop Appropriately?.  
Ann Surg Oncol. 2015; 22 (6): 1781-1788.  
doi: 10.1245/s10434-014-4201-9.
- <sup>161</sup> de Vos tot Nederveen Cappel R, Bouvy N, de Herder W, de Rijke Y, van Toor H, Bonjer J. Novel criteria for parathyroid hormone levels in parathyroid hormone-guided parathyroid surgery.  
Arch Pathol Lab Med. 2007; 131 (12): 1800-1804.
- <sup>162</sup> Allendorf J, DiGorgi M, Spanknebel K, Inabnet W, Chabot J, Logerfo P. 1112 consecutive bilateral neck explorations for primary hyperparathyroidism.  
World J Surg. 2007; 31 (11): 2075-2080.
- <sup>163</sup> Kelly KJ, Chen H, Sippel RS. Primary hyperparathyroidism.  
Cancer Treat Res. 2010; 153: 87-103.  
doi: 10.1007/978-1-4419-0857-5\_6.
- <sup>164</sup> Rajaei MH, Oltmann SC, Adkisson CD, Elfenbein DM, Chen H, Carty SE, McCoy KL. Is intraoperative parathyroid hormone monitoring necessary with ipsilateral parathyroid gland visualization during anticipated unilateral exploration for primary hyperparathyroidism: a two-institution analysis of more than 2,000 patients.  
Surgery. 2014; 156 (4): 760-766.  
doi: 10.1016/j.surg.2014.06.060.

- 
- <sup>165</sup> Schneider DF, Mazeh H, Sippel RS, Chen H. Is minimally invasive parathyroidectomy associated with greater recurrence compared to bilateral exploration? Analysis of more than 1.000 cases.  
Surgery. 2012; 152 (6): 1008-1015.  
doi: 10.1016/j.surg.2012.08.022.
- <sup>166</sup> Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism.  
Ann Surg. 2002; 235 (5): 665-670; discussion 670-672.
- <sup>167</sup> Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, Udesky J, Silverberg SJ. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years.  
J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93 (9): 3462-3470.  
doi: 10.1210/jc.2007-1215.
- <sup>168</sup> Chen H, Pruhs Z, Starling JR, Mack E. Intraoperative parathyroid hormone testing improves cure rates in patients undergoing minimally invasive parathyroidectomy.  
Surgery. 2005; 138 (4): 583-587; discussion 587-590.
- <sup>169</sup> Norlén O, Wang KC, Tay YK, Johnson WR, Grodski S, Yeung M, Serpell J, Sidhu S, Sywak M, Delbridge L. No need to abandon focused parathyroidectomy: a multicenter study of long-term outcome after surgery for primary hyperparathyroidism.  
Ann Surg. 2015; 261 (5): 991-996.  
doi: 10.1097/SLA.0000000000000715.
- <sup>170</sup> Thier M, Nordenström E, Almquist M, Bergenfelz A. Results of a Fifteen-Year Follow-up Program in Patients Operated with Unilateral Neck Exploration for Primary Hyperparathyroidism.  
World J Surg. 2016; 40 (3): 582-588.  
doi: 10.1007/s00268-015-3360-6.

- 
- <sup>171</sup> Hedbäck G, Odén A. Recurrence of hyperparathyroidism; a long-term follow-up after surgery for primary hyperparathyroidism.  
Eur J Endocrinol. 2003; 148 (4): 413-421.
- <sup>172</sup> Proye C, Carnaille B, Quievreux JL, Combemale F, Oudar C, Lecomte-Houcke M. Late outcome of 304 consecutive patients with multiple gland enlargement in primary hyperparathyroidism treated by conservative surgery.  
World J Surg. 1998; 22 (6): 526-529; discussion 529-530.
- <sup>173</sup> Witteveen JE, Kievit J, Morreau H, Romijn JA, Hamdy NA. No recurrence of sporadic primary hyperparathyroidism when cure is established 6 months after parathyroidectomy.  
Eur J Endocrinol. 2010; 162 (2): 399-406.  
doi:10.1530/EJE-09-0789.
- <sup>174</sup> Bruining HA, van Houten H, Juttman JR, Lamberts SW, Birkenhäger JC. Original scientific reports. Results of operative treatment of 615 patients with primary hyperparathyroidism.  
World J Surg. 1981; 5 (1): 85-90.
- <sup>175</sup> Oltmann SC, Maalouf NM, Holt S. Significance of elevated parathyroid hormone after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism.  
Endocr Pract. 2011; 17: 57-62.  
doi: 10.4158/EP10324.RA.
- <sup>176</sup> Schneider DF, Ojomo KA, Mazeh H, Oltmann SC, Sippel RS, Chen H. Significance of rebounding parathyroid hormone levels during parathyroidectomy.  
J Surg Res. 2013; 184 (1): 265-268.  
doi: 10.1016/j.jss.2013.04.024.

- 
- <sup>177</sup> Nordenström E, Westerdahl J, Isaksson A, Lindblom P, Bergenfelz A. Patients with elevated serum parathyroid hormone levels after parathyroidectomy: showing signs of decreased peripheral parathyroid hormone sensitivity. *World J Surg.* 2003; 27 (2): 212-215.
- <sup>178</sup> Mittendorf EA, McHenry CR. Persistent parathyroid hormone elevation following curative parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 128 (3): 275-279.
- <sup>179</sup> Mizrachi A, Gilat H, Bachar G, Feinmesser R, Shpitzer T. Elevated parathyroid hormone levels after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Head Neck.* 2009; 31 (11): 1456-1460.  
doi: 10.1002/hed.21119.
- <sup>180</sup> Wang TS, Ostrower ST, Heller KS. Persistently elevated parathyroid hormone levels after parathyroid surgery. *Surgery* 2005; 138 (6): 1130-1136.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.08.026>.
- <sup>181</sup> Ning L, Sippel R, Schaefer S, Chen H. What is the clinical significance of an elevated parathyroid hormone level after curative surgery for primary hyperparathyroidism?. *Ann Surg.* 2009; 249 (3): 469-472.  
doi: 10.1097/SLA.0b013e31819a6ded.
- <sup>182</sup> Lang BH, Wong IY, Wong KP, Lo CY. Eucalcemic parathyroid hormone elevation after parathyroidectomy for primary sporadic hyperparathyroidism: risk factors, trend, and outcome. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19 (2): 584-590.  
doi:10.1245/s10434-011-1846-5.

- 
- <sup>183</sup> Díez M, Ratia T, Medrano MJ, Mugüerza JM, San Román MR, Medina C, Rodríguez A, Sánchez-Seco MI, Vera C, Díaz R, Franco P, Granell J. Relationship between parathormone concentration during surgery and the post-operative outcome of primary hyperparathyroidism. *Cir Esp.* 2011; 89 (6): 386-391.  
doi: 10.1016/j.ciresp.2011.02.007.
- <sup>184</sup> Beyer TD, Solorzano CC, Prinz RA, Babu A, Nilubol N, Patel S. Oral vitamin D supplementation reduces the incidence of eucalcemic PTH elevation after surgery for primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2007; 141 (6): 777-783.
- <sup>185</sup> Solorzano CC, Mendez W, Lew JI, Rodgers SE, Montano R, Carneiro-Pla DM, Irvin GL 3rd. Long-term outcome of patients with elevated parathyroid hormone levels after successful parathyroidectomy for sporadic primary hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 2008; 143 (7): 659-663; discussion 663.  
doi: 10.1001/archsurg.143.7.659.
- <sup>186</sup> Goldfarb M, Gondek S, Irvin GL 3rd, Lew JI. Normocalcemic parathormone elevation after successful parathyroidectomy: long-term analysis of parathormone variations over 10 years. *Surgery.* 2011; 150 (6): 1076-1084.  
doi:10.1016/j.surg.2011.09.017.
- <sup>187</sup> Carneiro-Pla DM, Solorzano CC, Lew JI, Irvin GL 3rd. Long-term outcome of patients with intraoperative parathyroid level remaining above the normal rango during parathyroidectomy. *Surgery.* 2008; 144 (6): 989-993; discussion 993-934.  
doi:10.1016/j.surg.2008.08.026.

- 
- <sup>188</sup> Scholten A, Schreinemakers JM, Pieterman CR, Valk GD, Vriens MR, Borel Rinkes IH. Evolution of surgical treatment of primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Endocr Pract.* 2011; 17 (1): 7-15.  
doi: 10.4158/EP10050.OR.
- <sup>189</sup> Stahl JE, Sandberg WS, Daily B, Wiklund R, Egan MT, Goldman JM, Isaacson KB, Gazelle S, Rattner DW. Reorganizing patient care and workflow in the operating room: a cost-effectiveness study. *Surgery.* 2006; 139 (6): 717-728.
- <sup>190</sup> Tobin K, Ayers RR, Rajaei M, Sippel RS, Balentine CJ, Elfenbein D, Chen H, Schneider DF. Use of the gamma probe to identify multigland disease in primary hyperparathyroidism. *Int J Endocr Oncol.* 2016; 3 (1): 13-19.