



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y DE LA EVALUACIÓN
DIAGNÓSTICA EN PACIENTES PORTADORES DE
HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO EVALUADOS EN TRES
HOSPITALES NACIONALES DURANTE EL PERIODO
COMPENDIDO ENTRE LOS AÑOS 2011 Y 2015**

Tesis sometida a la consideración de la comisión del Programa de
Estudios de Posgrado de Endocrinología para optar al grado de
Médico Especialista en Endocrinología

DR. JAVIER ROLANDO CALVO MARÍN

CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO, COSTA RICA

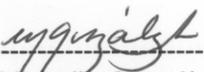
2017

AGRADECIMIENTOS

A Dios, mis padres y hermanos, Victoria, profesores, compañeros y amigos, en especial Gabriel y Kenneth; porque en cada uno tuve alguna lección y compañía en todo momento. Definitivamente, los éxitos se celebran mejor al compartirlos.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Endocrinología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar título de Médico Especialista en Endocrinología.”

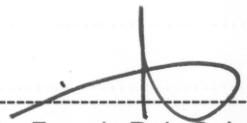
Dr. Álvaro Morales Ramírez
Decano
Sistema de Estudios de Posgrado



Dra. Michelle González Rojas
Médico Asistente Especialista en Endocrinología
Directora de Tesis



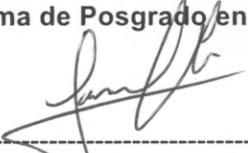
Dr. Chih Hao Chen Ku
Médico Asistente Especialista en Endocrinología
Asesor



Dr. Francis Ruiz Salazar
Médico Asistente Especialista en Endocrinología
Asesor



Dr. Alejandro Cob Sánchez
Médico Asistente Especialista en Endocrinología
Director Programa de Posgrado en Endocrinología



Javier Rolando Calvo Marín
Candidato

ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS.....	ii
HOJA DE APROBACIÓN.....	iii
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	iv
RESUMEN.....	v
ÍNDICE DE TABLAS.....	vi
ÍNDICE DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	viii
INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	1
MARCO TEÓRICO.....	1
MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
OBJETIVOS.....	16
METODOLOGÍA.....	16
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES.....	37
BIBLIOGRAFÍA.....	38

RESUMEN

Introducción y Objetivos: El hiperparatiroidismo primario es la causa más común de hipercalcemia, una condición donde se han documentado cambios en la presentación clínica durante las últimas décadas. Mediante este trabajo se buscó caracterizar las manifestaciones clínicas, estudios diagnósticos y tratamiento quirúrgico para la población atendida en tres hospitales nacionales del sistema de seguridad social.

Metodología: Se presenta un estudio observacional, retrospectivo, con base en registros médicos; el cual analizó la información de pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario y en quienes se realizó una intervención quirúrgica como parte del tratamiento. Se analizaron variables demográficas, de antecedentes familiares y personales, análisis bioquímicos, tasa de complicaciones, estudios de localización, intervención quirúrgica, análisis histopatológico y evolución luego de la cirugía.

Resultados: Se obtuvo la información para 102 personas, el 79.4% de la población consistió en mujeres, la edad promedio fue de 54.5 años, mientras que las medianas de calcio y PTH fueron 11.5 mg/dL y 206.0 pg/mL, respectivamente. La hipercalcemia incidental fue la razón más frecuente de inicio del abordaje diagnóstico. La complicación más comúnmente presentada fue la nefrolitiasis, en 43.1% de los casos; ésta se presentó predominantemente en aquellos sujetos con hipofosfatemia. El ultrasonido y centellograma con sestamibi acertaron la localización de la glándula culpable en el 69.3 y 59.2% de los casos, respectivamente. Un 76.5% de los pacientes tuvo como etiología el adenoma solitario de paratiroides, mientras que la enfermedad multiglandular se presentó en el 19.5% de ellos. La curación quirúrgica se alcanzó en 77.5% de los sujetos, y aquellos que tenían el antecedente del síndrome de neoplasia endocrina múltiple presentaron mayor tasa de persistencia o recurrencia del hiperparatiroidismo.

Conclusiones: La presentación clínica en portadores de hiperparatiroidismo primario atendidos en los tres hospitales nacionales muestra un predominio de diagnóstico en mujeres mayores de 50 años, quienes consultan principalmente debido a hipercalcemia incidental. La lesión histológica más común en ellos es el adenoma paratiroideo único. Finalmente, en aspectos de diagnóstico y tratamiento se reporta una menor efectividad si se compara con reportes de otros centros de referencia.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Causas de hipercalcemia.....	5
Tabla 2. Criterios quirúrgicos para pacientes con hiperparatiroidismo primario.....	13
Tabla 3. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario de acuerdo a su edad al momento de diagnóstico.....	21
Tabla 4. Manejo quirúrgico y resultado en análisis histopatológico en pacientes operados por hiperparatiroidismo primario según su edad.....	26
Tabla 5. Capacidad de localización de estudios por imágenes según diagnóstico histológico en pacientes con hiperparatiroidismo primario.....	27
Tabla 6. Evolución bioquímica y clínica luego de la intervención quirúrgica en pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario según su edad.....	28
Tabla 7. Evolución bioquímica y clínica luego de la intervención quirúrgica en pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario según hospital de atención.....	29
Tabla 8. Cambios en características bioquímicas y de salud ósea luego de la cirugía en pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario	30

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Manifestaciones esqueléticas del hiperparatiroidismo primario: A. tumor pardo en extremo distal de radio, B. tumor pardo a nivel mandibular, C. lesiones en “sal y pimienta” en cráneo.....	7
Figura 2. Adenoma de glándula paratiroidea documentado por US.....	11
Figura 3. Adenoma de glándula paratiroidea en la proyección inferior derecha documentado por centellografía	12
Figura 4. Distribución de los pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario evaluados en los tres hospitales nacionales según su provincia de habitación.....	19
Figura 5. Distribución de los pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario según el hospital nacional donde el caso fue manejado.....	20
Figura 6. Frecuencia de osteoporosis (A) y osteopenia (B) de acuerdo a densitometría ósea en pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario.....	23
Figura 7. Tasa de acierto de los estudios por imágenes en la localización de la lesión culpable de hipersecreción hormonal en pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario.....	24
Figura 8. Modelo multivariado de regresión logística utilizado en el análisis de las variables involucradas en la curación quirúrgica de pacientes con hiperparatiroidismo primario.....	28
Figura 9. Tasa de curación según capacidad del US, centellograma o ambos estudios para localizar la lesión causante del hiperparatiroidismo primario.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS

AEC: aclaramiento endógeno de creatinina

BAAF: biopsia guiada por aspiración con aguja fina

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social

DEXA: densitometría ósea (por sus siglas en inglés)

DM: diabetes mellitus

DMO: densidad mineral ósea

ERC: enfermedad renal crónica

HCG: Hospital Calderón Guardia

HM: Hospital México

HSJD: Hospital San Juan de Dios

HTA: hipertensión arterial

NEM 1: neoplasia endocrina múltiple tipo 1

NEM 2: neoplasia endocrina múltiple tipo 2

PET: tomografía por emisión de positrones (por sus siglas en inglés)

PTH: Hormona Paratiroidea (por sus siglas en inglés)

RMN: resonancia magnética nuclear

TAC: tomografía axial computarizada

TFG: tasa de filtración glomerular

US: ultrasonido

INTRODUCCIÓN

Justificación

El proceso diagnóstico del hiperparatiroidismo primario ha evolucionado en las últimas décadas. Mientras que esta condición se caracterizaba previamente por manifestaciones floridas como enfermedad por litos en las vías urinarias o trastornos severos de la mineralización ósea; el escenario clínico más común para su detección en la actualidad es la presencia de hipercalcemia incidental. A la vez, nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas brindan al endocrinólogo la posibilidad de obtener mejores resultados en la evolución de los sujetos portadores de esta enfermedad.

El análisis de las manifestaciones, diagnóstico y tratamiento del hiperparatiroidismo primario en la población atendida en los tres hospitales nacionales permite brindar un escenario amplio y actualizado de la capacidad del sistema de seguridad social en el manejo de dicha patología, así como los posibles cambios en la expresión clínica de esta condición en un periodo reciente. Por lo tanto, la importancia central del presente trabajo de graduación radica en la oportunidad de detectar fortalezas y debilidades en la atención institucional de una enfermedad compleja, la cual exige el estudio meticuloso y ordenado, llevado a cabo por un equipo médico interdisciplinario.

Marco Teórico

Historia

En 1850, Sir Richard Owen, profesor de anatomía del Colegio Real de Inglaterra, identificó por primera vez las glándulas paratiroides en un rinoceronte.¹ No obstante, fue hasta 1887 cuando el sueco Ivor Sandström logró identificar estas estructuras en cadáveres humanos. Más adelante se reconoció el rol fisiológico de este órgano endocrino, a través de estudios realizados por Giulio Vasale y Francesco Generali; ellos describieron como luego de la paratiroidectomía se desarrollaba un cuadro de tetania.²

El primer reporte de aislamiento efectivo de un extracto de paratiroides se le atribuye a Adolph Hanson, sin embargo el honor del descubrimiento de la hormona paratiroidea (PTH) se le ha atribuido al canadiense James Collip, quien luego de obtener esta sustancia, trató de forma efectiva sujetos con tetania en su estado posterior a una tiroidectomía.³ Por último, en cuanto a las características histológicas del hiperparatiroidismo, el trabajo más extenso fue realizado por Fuller Albright en la década de 1930. Albright describió la hiperplasia de paratiroides, así como las diferencias entre el hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario. Además acuñó el término de pseudohiperparatiroidismo en 1942.⁴

Definiciones

A la hora de abordar el escenario clínico de elevación de la PTH, la etiología de este aumento puede corresponder a muy diversos fenómenos, por lo cual se han establecido al menos cuatro diferentes categorías para guiar su manejo:⁵

1. hiperparatiroidismo primario: caracterizado por una elevación del calcio sérico y una PTH elevada o inapropiadamente en el rango normal como causa de esta hipercalcemia
2. hiperparatiroidismo normocalcémico: se considera un precursor del hiperparatiroidismo primario, y consiste en una PTH elevada, normocalcemia (incluyendo calcio iónico) y niveles normales de vitamina D.
3. hiperparatiroidismo secundario: corresponde a la respuesta de las glándulas paratiroides con aumento en su producción hormonal debido a una disminución en los valores de calcio o vitamina D; dentro de las causas más comunes están la enfermedad renal crónica (ERC), déficit de vitamina D y hepatopatía crónica
4. hiperparatiroidismo terciario: se define clásicamente como una hipercalcemia asociada a una secreción autónoma persistente de PTH debido a un hiperparatiroidismo secundario prolongado en sujetos con ERC, esta condición se hace evidente luego del trasplante renal

Epidemiología

Al inicio del siglo XX, el hiperparatiroidismo primario se consideraba una enfermedad rara, caracterizada por una afección ósea significativa; sin embargo, la entidad fue

aumentado en cuanto a número de sujetos diagnosticados desde la introducción de la medición de calcio sérico en grandes poblaciones.⁶

Cuando se toma en cuenta a la hipercalcemia de forma global, se menciona que el 90% de los casos involucran hiperparatiroidismo primario o cáncer.⁷ Si se divide a la población afectada en ambulatoria u hospitalizada, en el primer grupo se documenta en el 90% al hiperparatiroidismo como etiología, mientras que la mayoría de los sujetos del segundo grupo suelen ser afectados por una neoplasia.⁸

Dentro de los estudios más recientes coordinados en países como Estados Unidos, Escocia y Dinamarca; se ha reportado un incremento en la incidencia del hiperparatiroidismo primario para el periodo comprendido entre los años 2000 y 2010. En los estudios europeos, el aumento se ha observado tanto en hombres como mujeres, pero particularmente en mujeres mayores de 50 años.⁹ En el caso del reporte estadounidense, en una población heterogénea se describió una incidencia anual ajustada para la edad de 65.5 por cada 100.000 habitantes en las mujeres y de 24.7 por cada 100.000 habitantes en los varones.¹⁰

Con respecto la incidencia de hiperparatiroidismo primario se describe un pico en la sexta década de vida, con la mayoría de casos en mujeres (74%), pero si se toma la población menor de 45 años al momento del diagnóstico, la representación de cada sexo es de un 50%.¹¹ Es conocido entonces que la epidemiología, así como las manifestaciones y la evolución del hiperparatiroidismo primario muestran un comportamiento diverso según el grupo etario del paciente que se ve afectado por esta condición.¹²

En relación con este incremento de incidencia de forma paralela a la edad en el sexo femenino, se han descrito sesgos a la hora de incluir en el proceso diagnóstico a individuos con hipercalcemia leve. Bajo este diagnóstico, se reconoce que más mujeres buscan atención médica debido a los cambios experimentados durante la menopausia, incluyendo osteoporosis. Por otro lado, se sabe que es más frecuente el uso de hidroclorotiazida en el tratamiento de hipertensas, agente que podría desenmascarar el hiperparatiroidismo primario en cierto sector de las afectadas.⁹

En cuanto a los síndromes genéticos que incluyen al hiperparatiroidismo como una de sus manifestaciones, la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM 1) representa a la

causa familiar más común de hiperparatiroidismo primario, con una frecuencia de 2-4% de todos los casos.¹³ Visto desde otra perspectiva, el hiperparatiroidismo primario es el componente endocrino más comúnmente encontrado en el individuo con MEN 1, con una penetrancia del 90% en sujetos con una edad entre los 20-25 años y de un 100% para los 50 años.¹⁴ Otras causas menos frecuentes de hiperparatiroidismo primario hereditario incluyen: neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2), el síndrome de tumor mandibular con hiperparatiroidismo y la hipercalcemia hipocalciúrica familiar.¹³

A nivel latinoamericano se pueden encontrar reportes como la presentación de la experiencia del manejo quirúrgico de esta entidad en México. En este reporte se documenta una edad promedio al diagnóstico de 48.2 años, un nivel promedio de calcemia en 11.98 g/dL y la presencia de adenoma paratiroideo como la causa más común (80%).¹⁵ Dentro de la epidemiología en la realidad nacional, se cuenta con un reporte de patología paratiroidea en 190 pacientes valorados en los tres hospitales nacionales generales durante el periodo comprendido entre los años 2007 y 2009. En dicho estudio se documentó al hiperparatiroidismo primario como la causa más común de elevación de PTH, con un 24.2% de los casos. No obstante, no se cuenta con características clínicas y de estudios de laboratorio en esa muestra.¹⁶

Manifestaciones clínicas

Con el aumento en la detección debido a un examen rutinario de calcio sérico, el perfil de manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo en países con un buen sistema de salud ha cambiado de ser una enfermedad sintomática (por ejemplo: nefrolitiasis, enfermedad ósea, síntomas neuromusculares) a una condición asintomática o con síntomas sutiles, en la mayoría de ocasiones detectada de forma incidental.¹⁷

La forma de presentación de la enfermedad muestra diferencias de acuerdo a la ubicación geográfica desde donde se presentan las series de casos. Además de las virtudes o carencias del sistema de salud, se sabe que la deficiencia de vitamina D en la población incide en las manifestaciones clínicas.¹⁸ En regiones con alta prevalencia de hipovitaminosis D, el hiperparatiroidismo primario se caracteriza por una enfermedad abierta con afección ósea y nefrolitiasis; también se describe en estos sujetos adenomas de mayor tamaño, concentraciones más altas de PTH, mayor resorción ósea y más fracturas.¹⁹

Hipercalcemia incidental

El hallazgo casual de hipercalcemia en una mujer postmenopáusica que se presenta a seguimiento médico por osteoporosis es el escenario más común a la hora de detectar el hiperparatiroidismo primario en la actualidad.²⁰ En ese momento de evaluación, la historia clínica puede funcionar como guía para dirigir el diagnóstico, pues la etiología varía según esta presentación inicial (tabla 1). Los casos más indolentes sugieren hiperparatiroidismo, mientras que aquellos con un ascenso en la calcemia con mayor rapidez pueden estar en relación con malignidad.²¹ Condiciones como la deshidratación, el uso de tiazidas o litio pueden exacerbar la hipercalcemia basal.²²

Tabla 1. Causas de hipercalcemia

Causas comunes	Causas menos comunes
Hiperparatiroidismo primario: la causa más común en personas con función renal conservada	Hiperparatiroidismo terciario en nefropatía Enfermedad granulomatosa (sarcoidosis, tuberculosis)
Malignidad: mieloma múltiple o enfermedad metastásica (cáncer de mama y pulmón); sugerida por hipercalcemia rápidamente progresiva	Enfermedad linfoproliferativa Toxicidad por vitamina D Tirotoxicosis Enfermedad de Addison Síndrome calcio-alkalino Hipercalcemia hipocalciúrica familiar Neoplasia endocrina múltiple

Joshi D. BMJ 2009;339:b4613

Los pacientes que se presentan con hipercalcemia leve (calcio menor a 12 mg/dL) por lo general cursan de forma asintomática, sin embargo, se pueden relacionar síntomas inespecíficos con este valor, tales como constipación, fatiga y depresión. Mientras tanto, un nivel de calcio entre 12 y 14 mg/dL puede ser bien tolerado siempre y cuando su ascenso se dé de una forma gradual; por el contrario, en un escenario donde el incremento haya sido más rápido, puede haber síntomas marcados como poliuria, polidipsia, deshidratación, anorexia, náuseas, debilidad muscular y cambios en el sensorio. Finalmente, si el valor del calcio sérico es mayor a 14 mg/dL estos síntomas van a estar presentes y de una forma progresiva.²³

Nefrolitiasis

En el hiperparatiroidismo primario existe mayor cantidad de calcio producto de una resorción ósea aumentada por los osteoclastos, así como mayor absorción a nivel intestinal debido a la activación de la PTH sobre la vitamina D; esto lleva a un aumento de la carga renal de calcio, lo cual sobrepasa la capacidad de resorción en el túbulo y genera un incremento en la excreción urinaria neta. Aunado a lo anterior, existe una mayor fosfaturia, lo cual favorece la formación de cristales en la vías urinarias.²⁴

La prevalencia de la enfermedad por litos renales (nefrocalcinosis o nefrolitiasis) en pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario ha sufrido un importante decremento con el paso de los años, desde un 80% de presencia en las series iniciales, hasta llegar a un rango entre 7 y 20% en reportes más recientes.²⁵ Cuando se analiza a estas poblaciones con litos y se compara con aquellos que no los desarrollan a pesar del hiperparatiroidismo, se documenta que tienen una mayor excreción de calcio en el análisis de orina de 24 horas, pero no se han documentado diferencias en valores de calcio, así como tampoco en niveles de vitamina D o PTH. Tampoco se ha documentado un aclaramiento endógeno de creatinina menor en estas poblaciones.²⁶

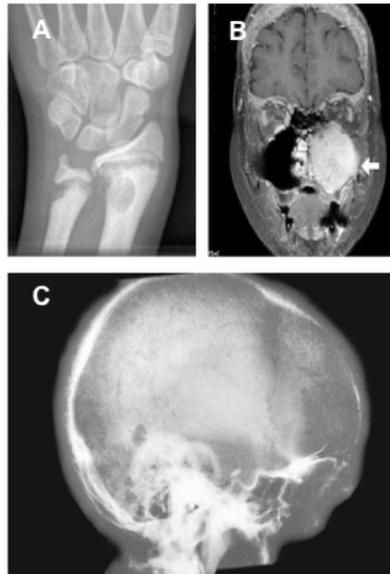
Manifestaciones óseas

En el pasado, la manifestación clásica del hiperparatiroidismo a nivel óseo era la osteítis fibrosa quística, la cual se caracteriza clínicamente por dolor óseo y resorción ósea subperióstica del aspecto radial de las falanges, adelgazamiento distal de las clavículas, lesiones en “sal y pimienta” a nivel craneal, quistes óseos y tumores pardos de los huesos largos (figura 1).²⁷

En la actualidad estas manifestaciones son extremadamente raras en países desarrollados, y prácticamente se documentan solo en sujetos con enfermedad severa, como la dada por el carcinoma de paratiroides. Por ejemplo, en un reporte de 97 casos de hiperparatiroidismo primario leve, solo en un paciente se documentó anomalías en radiografías convencionales.²⁸

El cambio en la expresión de la enfermedad ósea en el hiperparatiroidismo ha hecho que las manifestaciones viren de lesiones como las descritas previamente a defectos más leves como disminución en la densidad mineral ósea (DMO). Esta reducción en la DMO varía según el tipo de hueso analizado, generalmente con mayor afección en

aquellos que cuentan con más superficie cortical (p.ej. antebrazo), pues la afección ósea trabecular es menor.²⁹ Está bien establecido que esta disminución en la DMO aumenta el riesgo de fractura, consiguientemente en varios reportes se ha documentado una prevalencia de 2 a 3 veces mayor de éstas al momento del diagnóstico del hiperparatiroidismo primario; tanto para antebrazo, cadera como a nivel vertebral.³⁰



Fuente: Orthopaedic Pathology, Capítulo 8, 189-210

Figura 1. Manifestaciones esqueléticas del hiperparatiroidismo primario:
A. tumor pardo en extremo distal de radio, B. tumor pardo a nivel mandibular, C. lesiones en “sal y pimienta” en cráneo

Alteraciones neuropsiquiátricas

Los síntomas neuropsiquiátricos han sido descritos en el hiperparatiroidismo primario desde 1940. En todos los reportes de grupos de casos se incluyen manifestaciones como letargo, somnolencia, ánimo depresivo, paranoia, alucinaciones, desorientación, confusión o problemas en la esfera cognitiva (predominantemente de memoria).³¹ Lo anterior resulta relevante, pues en la nueva presentación de casos de hipercalcemia leve hallada de forma incidental puede que estas sean las únicas manifestaciones a la hora de interrogar al paciente.³²

Enfermedad renal crónica

La PTH puede afectar la función renal ya sea por enfermedad obstructiva con nefrolitiasis o nefrocalcinosis, y/o daño directo del calcio y PTH en la función glomerular.³³ Cuando se establece un corte de tasa de filtración glomerular (TFG) menor a 60 ml/min, el 17% de los sujetos con hiperparatiroidismo primario se presentan con ERC. De la mano con lo anterior, mediante un estudio de cohorte se estableció que individuos con hiperparatiroidismo primario tienen 13.8 veces más riesgo de desarrollar ERC con respecto a un grupo control, tras 10 años de seguimiento.³⁴

Otras manifestaciones

En cuanto al compromiso neuromuscular sucede una situación similar a lo documentado con otros sistemas afectados, donde las manifestaciones conocidas clásicamente para el hiperparatiroidismo primario en el pasado han venido disminuyendo en frecuencia. En reportes que datan de la mitad del siglo anterior se documentaba la presencia de atrofia muscular, miopatía, hiperreflexia, alteración de la marcha y de movimientos finos; sin embargo, actualmente las molestias suelen ser más inespecíficas y leves, como parestesias o mialgias inespecíficas.³⁵

Estudios recientes que incluyen registros extensos de pacientes con hiperparatiroidismo primario han venido a comprobar la relación de esta condición con la hipertensión arterial, lo anterior a expensas de una activación del sistema renina angiotensina aldosterona, alteraciones de la estructura y función vascular, y mayor sensibilidad al efecto vasopresor. Se describe una frecuencia de la hipertensión arterial (HTA) de hasta 63% en los pacientes con hiperparatiroidismo, así como diferencias significativas en otros factores de riesgo cardiovascular como diabetes mellitus (DM), dislipidemia y obesidad (19.1%, 31.2%, 10.6%, respectivamente).³⁶ No obstante, el incremento real en la incidencia de eventos cardiovasculares para esta población es un tema controversial, pues en varios ensayos con controles de la misma edad, no se ha documentado diferencia significativa en marcadores de enfermedad arterial coronaria.³⁷

Por último, en la forma clásica de la enfermedad se describía a la crisis paratiroidea como la manifestación más severa, un fenómeno cada vez menos frecuente, y que se describe únicamente en el 1-2% de pacientes que no acceden a alguna terapia para el

hiperparatiroidismo.³⁸ Estos sujetos suelen presentarse con hipercalcemia severa (mayor a 15 mg/dL), náuseas, vómitos, pancreatitis, disfunción del sistema nervioso central hasta estado comatoso y valores extremos de PTH (20 veces el valor normal).³⁹

Diagnóstico

Estudios de laboratorio

Bajo las características actuales, el hallazgo incidental de hipercalcemia en una persona sin sintomatología o con manifestaciones poco específicas, suele ser el paso inicial en el proceso diagnóstico del hiperparatiroidismo primario. Este valor total de calcio sérico debe ser corregido según el nivel de albúmina concomitante; si los valores de esta proteína son extremadamente altos o hay alguna alteración como trombocitosis o mieloma múltiple, se puede recurrir a la medición del calcio iónico, para descartar una hipercalcemia por artefacto.¹⁷

Una vez confirmada la elevación del calcio, necesariamente el paso a seguir es la evaluación de la PTH sérica. Si se obtiene un valor elevado (80-90% de los casos) o “inapropiadamente” normal (10-20% de los casos) en esta hormona, generalmente va a estar indicado el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario.⁴⁰ Con respecto al uso de ensayos en la evaluación de la PTH, aquellos de segunda y tercera generación han mostrado mejor capacidad en la detección de la PTH intacta, logrando una óptima diferenciación con sujetos normales que cuentan con variantes moleculares de péptidos inactivos.⁴¹

El valor elevado de calcio sérico se puede complementar con el contenido de este mineral en una muestra de orina de 24 horas. La calciuria se mide rutinariamente en estos pacientes a la luz de posibles complicaciones como nefrolitiasis, pues los valores resultan más altos en aquellos que ya han tenido episodios o están en riesgo de esta manifestación.²⁶ Además, este estudio puede ayudar en el diagnóstico diferencial en personas con hipercalcemia leve en el escenario de una hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Aproximadamente el 74% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario presentan hipercalciuria, con un valor promedio de 5.4 mg/kg/24h.⁴²

Complementariamente, la evaluación de fósforo sérico orienta el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. Por lo general, los niveles se van a ubicar en el rango inferior, o ligeramente debajo del valor normal (aproximadamente 2.5 ± 0.5 mg/dL);

luego de entrar en un estado estacionario no es usual que su descenso se profundice.⁴³ Por otra parte, al reconocer el riesgo elevado para desarrollar ERC en esta población, se recomienda complementar el diagnóstico con pruebas de función renal y una estimación del aclaramiento endógeno de creatinina.³³

Se recomienda también la evaluación de los niveles de 25-OH vitamina D en todas las personas con hiperparatiroidismo primario con un corte de 20 ng/mL para insuficiencia y 25 ng/mL para deficiencia; aunque se reconoce que aún niveles menores de 30 ng/mL pueden asociarse con afección en la evaluación del valor de la PTH. Por el contrario, en las guías de diagnóstico y manejo de esta enfermedad, se establece que la evaluación de la 1,25 OH vitamina D no aporta mayor información y se desaconseja su medición.⁴⁰

Estudios de localización

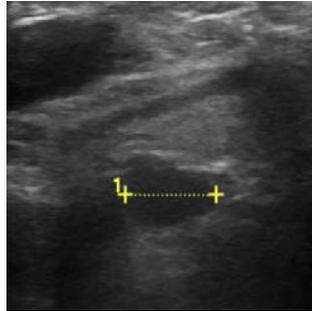
Una vez que el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario se establece de forma bioquímica, el paso a seguir es la identificación de la posible localización de la(s) glándula(s) culpable(s). Es decir, estos estudios no se utilizan como herramientas para el diagnóstico, sino para la localización en caso de definir que el paciente amerita una resolución quirúrgica.⁴⁰

Ultrasonido

El ultrasonido (US) se ha convertido en una herramienta útil de bajo costo, no invasiva y reproducible, cuando se aplica por un operador experto. Al depender del profesional a cargo de realizar el estudio, se describe una sensibilidad de 72-89%, y una tasa de acierto luego de la cirugía de 74%.⁴⁴ Las paratiroides normales miden aproximadamente 5 mm y, al ser isoecogénicas en comparación con el tejido tiroideo, su identificación es difícil. Sin embargo, el tejido paratiroideo patológico se torna visible en las imágenes de US, con la expresión del adenoma como una lesión sólida, bien circunscrita, oval u oblicua y con hipoecogenicidad comparada al tejido tiroideo periférico (figura 2).⁴⁵

Una consideración importante es que la enfermedad glandular tiroidea puede disminuir el poder diagnóstico del US al confundir las lesiones; cerca del 20% de pacientes con hiperparatiroidismo primario tienen nódulos tiroideos concomitantemente, y un 12% presentan enfermedad maligna en esas lesiones. Por lo tanto, se recomienda la ayuda

con biopsia guiada por aspiración con aguja fina (BAAF) en los nódulos tiroideos que lo ameriten previo a la resolución quirúrgica.⁴⁶



Fuente: Bradley, S. Am J Surg. 2016;10-12 (in press)

Figura 2. Adenoma de glándula paratiroidea documentado por US

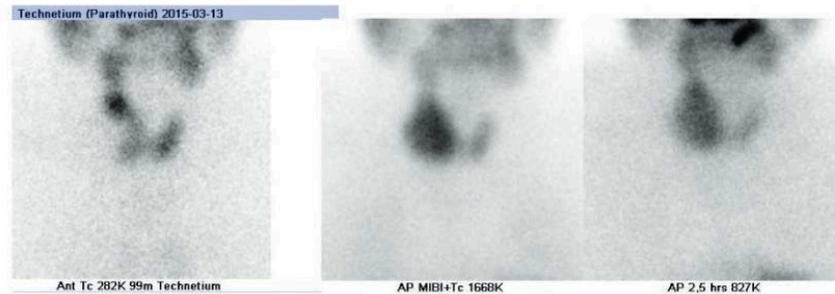
Se ha intentado establecer si algunas características bioquímicas predicen la capacidad de identificar la glándula culpable por US, sin embargo el valor del calcio sérico ni el de PTH han mostrado ser determinantes para el éxito en este estudio.⁴⁴ En centros de referencia, se reconoce que cerca de la mitad de los casos donde no se dio un adecuado diagnóstico al realizar el US fue motivado por localización ectópica del tejido paratiroideo. Finalmente, se ha establecido que el tamaño de una lesión obtenido por US correlaciona con el diámetro final obtenido en el análisis patológico.⁴⁵

Centellograma con Sestamibi

Las propiedades farmacocinéticas del ^{99m}Tc-sestamibi permiten desarrollar un método funcional donde se puede identificar la hiperactividad paratiroidea, este fármaco se acumula tanto en la glándula tiroides como paratiroides, no obstante, se lava más rápidamente del tirocito; por lo tanto, si su actividad permanece luego de 1.5-2.5 horas, sugiere acumulación del fármaco en las células de las paratiroides.⁴⁷ Como sucede con otros estudios funcionales, una de las dificultades que se enfrenta con este estudio diagnóstico es que, a pesar de tener un alta especificidad (aproximadamente 90%), la sensibilidad se acerca a 60-70%, lo cual implica una tasa alta de falsos negativos.⁴⁸

Una de las fortalezas de esta modalidad de imagen es la detección de lesiones de origen ubicación no tradicional. Dentro de los sitios ectópicos más frecuentes están: timo, espacio retroesofágico, intratiroideo, mediastino o pericarotídeo. Mientras que la sensibilidad para el US en estas lesiones es de 59%, el centellograma logra identificar correctamente las lesiones hasta en el 89% de los casos.⁴⁹ Cuando se presenta un

falso negativo, la principal razón atribuible es un adenoma pequeño; mientras que los falsos positivos generalmente se dan en el contexto de un bocio multinodular.⁴⁸



Fuente: Nieciecki. J Ultrason. 2015;15(63):398-409

Figura 3. Adenoma de glándula paratiroidea en la proyección inferior derecha documentado por centellografía⁴⁸

Otros estudios por imágenes

La tomografía axial computarizada (TAC), bajo un protocolo de cuatro dimensiones, ha acumulado éxito en distintos reportes como herramienta de soporte diagnóstico, sobre todo cuando el US y el centellograma fallan. Mediante esta técnica se ha llegado a documentar una tasa de acierto de 73-97%, lo alto del valor depende si el reporte habla únicamente de lateralización o específicamente del cuadrante o zona ectópica donde se ubica la lesión.⁵⁰ No obstante, este recurso sigue recomendándose si han fallado los estudios tradicionales, y su fortaleza es detectar lesiones de un tamaño más reducido a lo usual.

También está disponible una técnica que fusiona la tomografía por emisión de fotones y el TAC helicoidal abreviada como SPECT-CT, el cual consiste en un escaneo con sestamibi en tres dimensiones con mayor poder de resolución que el centellograma tradicional. Su ventaja principal es mejorar la tasa de detección cuando existe afección multiglandular, pues la imagen planar suele fallar en más de la mitad de los casos a la hora de identificar todas las glándulas afectadas.⁵¹ Además, la adición del TAC permite una mejor ubicación anatómica para el planeamiento quirúrgico.

Otra alternativa es la resonancia magnética nuclear (RMN), un estudio que no implica uso de radiación ionizante y que ha mostrado buen desempeño cuando se buscan glándulas paratiroides con aumento de tamaño. Al igual que con el TAC, el empleo de un protocolo específico con uso dinámico de gadolinio permite distinguir hiperplasia o

adenomas como lesiones altamente vascularizadas, diferente al tejido periférico.⁵² Sin embargo, también se sigue recurriendo a este estudio en casos complicados con falla en los estudios iniciales, de esta manera, la capacidad de detección reportada es cercana al 80%.⁵³

Finalmente, como técnica optativa en los casos de difícil diagnóstico puede recurrirse a la tomografía por emisión de positrones (PET), en la cual se describe el uso de la ¹¹C-metionina como radiofármaco. Esta técnica podría tener un papel complementario en pacientes seleccionados.⁵⁴

Manejo

Se cuenta con guías de manejo que establecen de forma clara cuáles pacientes son candidatos a la resolución quirúrgica de su hiperparatiroidismo primario (tabla 2).⁵⁵ Además de estos criterios, la cirugía se debe realizar cuando el seguimiento y manejo médico no sean posibles para el paciente.

Tabla 2. Criterios quirúrgicos para pacientes con hiperparatiroidismo primario.

Bioquímico	Óseo	Renal	Edad
Calcio: 1.0 mg/dL por encima de valor normal	T-score menor a -2.5 en DMO a nivel lumbar, cadera total, cuello femoral o radio distal Fractura vertebral documentada con rayos X, TAC, RMN	Aclaramiento de creatinina: menor a 60 ml/min Calciuria: mayor a 400 mg/d Presencia de nefrolitiasis o nefrocalcinosis por rayos X, US o TAC	Menor a 50 años

Fuente: J Clin Endocrinol Metab 99:3561–3569, 2014

Estos criterios permiten dilucidar el grupo de pacientes que presenta más riesgo de complicaciones por el hiperparatiroidismo, así como aquellos que obtendrían mejoría luego de la intervención quirúrgica. No obstante, el debate sobre el riesgo real de dar un manejo observacional aún permanece abierto, pues luego de 10 años de seguimiento en los casos de hiperparatiroidismo leve, condiciones como la DMO y valores de calcio pueden permanecer estables sin cirugía.⁵⁶

El éxito de la paratiroidectomía depende de la localización preoperatoria que permite al cirujano enfocarse en la región donde la lesión ha sido identificada en estudios previos. La exploración cervical ha sido tradicionalmente el procedimiento de elección cuando de asegurar la curación se trata,⁵⁷ sin embargo, recientemente, técnicas menos invasivas aparecen como una opción para disminuir morbilidad en los pacientes con hiperparatiroidismo.⁵⁸

Dentro de las ventajas de la exploración cervical bilateral se encuentra una alta tasa de curación (95-99%), debido a que es capaz de documentar aquellos casos de enfermedad multiglandular. Dentro de las razones para elegir este tipo de intervención se documentan: estudios por imágenes negativos, hiperparatiroidismo hereditario, mujeres embarazadas (para evitar exposición a radiación de estudios por imágenes) e hiperparatiroidismo inducido por litio.⁵⁹

Por otra parte, cuando se recurre a la paratiroidectomía mínimamente invasiva se busca un menor tiempo quirúrgico, estancia hospitalaria más breve, disminución en la tasa de hipocalcemia postquirúrgica y mejor aspecto estético.⁶⁰ El éxito de esta técnica depende de los estudios prequirúrgicos; se reporta que la tasa de curación es de hasta 98% cuando el US y el centellograma coinciden en la ubicación.⁶¹ En caso de una localización confusa en los estudios, el cirujano puede realizar la intervención mínimamente invasiva e intentar ubicar la glándula culpable, pero la tasa de conversión a exploración cervical es de hasta 21%.⁵⁸

Como herramienta de soporte para el cirujano se cuenta con el monitoreo intraoperatorio de PTH, el cual funciona por la corta vida media que tiene esta molécula. Cuando se emplea este método, se obtiene un nivel basal de PTH al inicio del procedimiento y luego de retirar el adenoma sospechoso; la reducción de un 50% en el valor basal se acepta como una confirmación de éxito, aunque centros más estrictos establecen que idealmente se debe buscar una PTH dentro de rangos normales.⁶²

Por último, aunque las complicaciones de este procedimiento son poco frecuentes, se describen: hematoma sintomático, hipocalcemia postquirúrgica (la forma más severa conocida como síndrome de huesos hambrientos), daño del nervio laríngeo recurrente e hipertiroidismo transitorio (por manipulación de la glándula).^{63,64}

Evolución

Persistencia y Recurrencia

A pesar del gran progreso en los estudios de imágenes para enfermedad paratiroidea y las mejoras en la técnica quirúrgica, el hiperparatiroidismo persistente y recurrente se convierten en un reto terapéutico en aproximadamente un 5% de los casos, un grupo comprendido principalmente por las personas con edad menor a los 50 años.⁶⁵ La razón más común para fallar en una primera intervención es la falta de experiencia de cirujanos con un bajo volumen de intervenciones anuales; además se describen como amenazas para la recurrencia: enfermedad multiglandular, localización ectópica, resección parcial del tejido y ruptura de la cápsula del adenoma que lleva a paratiromatosis.⁶⁶

En estos casos de recurrencia o persistencia, la medición de PTH intraoperatorio se convierten en la ayuda más rentable al momento de la reintervención quirúrgica, con la ventaja de dirigir la cirugía en caso de lograr un descenso en el valor, y así evitar una cirugía innecesariamente extensa.⁶⁷ Como muestra de su utilidad, se reportan tasas de éxito que se incrementan de 76% a 94% con el uso de esta medición.⁶⁸ Otra modalidad prequirúrgica para dirigir la cirugía es el muestro venoso selectivo de PTH, una técnica invasiva que lateraliza y/o regionaliza la fuente de PTH cuando los estudios por imágenes no dilucidan un posible origen de la hiperactividad.⁶⁹

Una razón de peso para evitar la necesidad de una reintervención en el hiperparatiroidismo primario es la incidencia de una mayor cantidad de efectos adversos en una segunda o tercera cirugía. Por ejemplo, se describe una incidencia del 9% para la parálisis permanente del nervio laríngeo recurrente y del 6% para el hipoparatiroidismo permanente.⁷⁰

Mortalidad

Cuando se hace la comparación con la población general, se ha descrito un riesgo aumentado de mortalidad en los pacientes con hiperparatiroidismo primario de forma consistente, tanto para aquellos que han sido sometidos a cirugía como en quienes han sido manejados conservadoramente.⁷¹ Este acortamiento en la esperanza de vida se ha intentado achacar a la hipercalcemia como tal, no obstante no tiene una relación proporcional al valor de calcio expresado en diferentes cohortes.⁷² Por lo tanto, se

describe que la PTH puede ejercer su efectivo nocivo por algún otro mecanismo aún desconocido.

Para poder tener una respuesta más fidedigna sobre el rol de la cirugía en la reducción de la mortalidad en el hiperparatiroidismo primario se requiere de un estudio aleatorizado donde otros factores asociados como enfermedad arterial coronaria, diabetes e hipertensión; estén adecuadamente distribuidos entre los grupos participantes. Lo anterior, debido a que en las distintas cohortes estos son las comorbilidades que producen confusión sobre el verdadero rol del hiperparatiroidismo como etiología directa de la mortalidad.⁷²

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio aquí presentado consiste en un análisis observacional, retrospectivo, descriptivo, con base en registros médicos; en el cual se incluyen los casos de hiperparatiroidismo primario manejados en tres hospitales nacionales durante el periodo comprendido entre los años 2011 y 2015. Para iniciar con la recolección de información se contó con la aprobación del Comité Ético Científico Institucional de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS).

Objetivo general

- Caracterizar las manifestaciones clínicas, evaluación diagnóstica y manejo en pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario controlados en los tres hospitales nacionales de población adulta de Costa Rica durante el periodo comprendido entre los años 2011 y 2015.

Objetivos específicos

- Describir las manifestaciones clínicas, parámetros de laboratorio y estudios de gabinete previos a la intervención quirúrgica en los pacientes con hiperparatiroidismo primario según la categoría de edad al momento del diagnóstico

- Documentar la tasa de acierto para la localización de la lesión según los estudios por imágenes realizados a pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario previo a su cirugía
- Caracterizar la evolución de las manifestaciones clínicas luego de la intervención quirúrgica, en términos de resolución, persistencia o recurrencia de la enfermedad.

Metodología

Población

Para el análisis del presente estudio se analizó la información de pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario sometidos a intervención quirúrgica y con análisis histopatológico disponible en alguno de los tres hospitales nacionales de la Caja Costarricense del Seguro Social: Hospital Calderón Guardia (HCG), Hospital México (HM) y Hospital San Juan de Dios (HSJD).

Criterios de inclusión:

- Sujetos mayores de 12 años y sin límite superior
- Diagnóstico bioquímico de hiperparatiroidismo primario
- Presencia de estudios por imágenes previo a intervención quirúrgica: como mínimo debía contar con ultrasonido y/o centellograma con sestamibi
- Intervención quirúrgica en alguno de los tres hospitales nacionales de la CCSS
- Reporte histopatológico de la lesión documentada luego de la cirugía de paratiroides

Criterios de exclusión:

- Enfermedad renal crónica con terapia de reemplazo renal, antecedente de trasplante y/o sospecha clínica de hiperparatiroidismo terciario
- Pérdida de control en la consulta externa previo a intervención
- Hallazgo incidental en cirugía de cuello de lesión en glándulas paratiroides
- Manejo conservador sin intervención quirúrgica
- Uso de calcimiméticos previo a cirugía
- Hiperparatiroidismo por uso de carbonato de litio

Recolección de información

Ante la carencia de un adecuado registro nacional de la atención institucional en la CCSS, para captar los casos de hiperparatiroidismo primario se recurrió a las bases de datos de los servicios de Patología de los tres hospitales nacionales involucrados. Con esta información se confeccionó un listado de los pacientes operados en cada centro, mediante la cual se solicitó los expedientes al servicio de Archivo para llenar la hoja de recolección de datos.

Para cada uno de los pacientes incluidos en el análisis se recopiló: edad, sexo, comorbilidades, estudios de laboratorio pre y postquirúrgicos (calcio, fósforo, calciuria, niveles de 25-OH vitamina D, PTH, nitrógeno ureico, creatinina), ultrasonido de cuello, centellograma con sestamibi, TAC, RMN ó PET, intervención quirúrgica, resultado de análisis histopatológico y densitometría pre y postquirúrgica.

Análisis estadístico

Cálculo de la muestra

Tomando en consideración una tasa de 8 cirugías al año en pacientes con hiperparatiroidismo primario en cada uno de los tres hospitales generales nacionales de la CCSS, en un periodo de 5 años se estimó un total de 120 casos para el análisis. Considerando la posibilidad de un 15% de pérdida debido a información incompleta o por criterios de exclusión, se obtendría un total de 104 sujetos. Con este número de sujetos y utilizando un error alfa de 5%, se tendría un poder de 90% para documentar una diferencia de 20% en la tasa de acierto de los dos estudios por imágenes efectuados en los pacientes con hiperparatiroidismo primario en cada centro de atención.

Análisis y pruebas estadísticas

En cuanto al análisis de la información para la presentación descriptiva de la población se categorizó a la población según su edad al momento del diagnóstico, en menores y mayores de 50 años dado las diferencias descritas en las manifestaciones y evolución para estas dos poblaciones. Se utilizó la media con la desviación estándar como medida de tendencia central con distribución normal, en el caso de ausencia de esta normalidad se utilizó la mediana; además, se recurrió a proporciones para las

manifestaciones clínicas más comunes según categorías establecidas, a la tasa de acierto manifestada como porcentaje de predicción en la localización de la(s) glándula(s) culpable(s) y proporciones de pacientes con criterio de curación, persistencia o recurrencia del hiperparatiroidismo. Para la comparación de los datos se utilizó la prueba t de Student en el caso de variables continuas normales y test de Mann-Whitney cuando no lo eran, chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher para las proporciones, coeficiente de correlación de Pearson y regresión logística para el cotejo de variables continuas en un modelo multivariado. La información se analizó en el paquete de datos SPSS® (IBM, versión 22; IBM Corporation, Armonk, NY).

RESULTADOS

Demografía de la población

Luego de aplicar los criterios de exclusión a los expedientes analizados y de acceder a los expedientes disponibles en los distintos servicios de archivo, se logró analizar 102 pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario manejados en el HCG, HM y HSJD durante los años 2011 y 2015. De ellos, un 79.4% de la población estaba conformada por mujeres, y la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 55.5 ± 13.7 años (tabla 3). Más de la mitad de los casos se concentraron en la provincia de San José (figura 4), y aunque la distribución según hospital fue muy similar, el HSJD fue el centro donde se registró una ligera mayor cantidad de personas (figura 5).

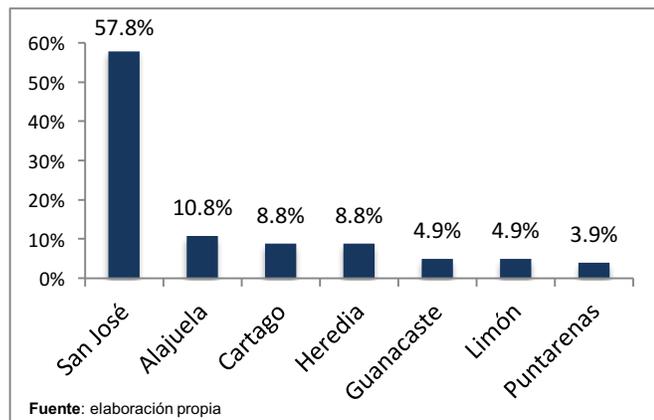


Figura 4. Distribución de los pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario evaluados en los tres hospitales nacionales según su provincia de habitación

Antecedentes personales y heredofamiliares

Para cada uno de los portadores de hiperparatiroidismo primario incluidos en el análisis, se registró sus padecimientos crónicos previo al momento del diagnóstico. De las patologías más frecuentemente halladas destacaron: HTA (48.0%), DM (21.6%), neoplasias (20.6%) y dislipidemia (13.7%). Con respecto a las neoplasias documentadas, el carcinoma de tiroides fue la malignidad más comúnmente registrada, presente en 23.8% de todos los pacientes con algún tipo de cáncer.

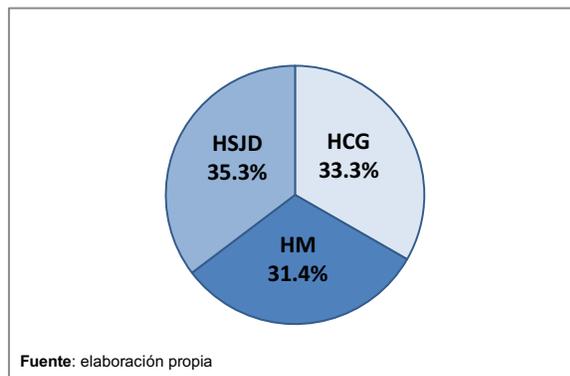


Figura 5. Distribución de los pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario según el hospital nacional donde el caso fue manejado

Con respecto a la posibilidad de presentar el hiperparatiroidismo primario en el contexto de un síndrome de NEM, se indagó el antecedente heredofamiliar de esta condición en particular y se logró registrar un 8.8% de frecuencia. Todos ellos pertenecieron a la categoría de MEN 1, excepto un caso, diagnosticado como MEN 2a y con afección documentada por feocromocitoma y carcinoma medular de tiroides. Esta población se presentó con una edad promedio de 40.2 ± 15.6 años, con dos tercios de ellos en la categoría de menores de 50 años. Al igual que en los casos no sindrómicos, predominó el sexo femenino, con una frecuencia de 77.7%.

Antropometría

Se incluyó la evaluación de peso, talla y el consiguiente IMC. Para este último, el promedio global en la población fue de 27.9 ± 5.1 kg/m², con diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres (25.7 kg/m² vs. 28.5 kg/m², $p=0.04$), y sin diferencia entre la población menor de 50 años y mayor a esta edad. Cuando se categorizó a los pacientes según el IMC se dejó en evidencia que el 40.4% presentaba sobrepeso y 30.8% obesidad al momento del diagnóstico.

Tabla 3. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario de acuerdo a su edad al momento de diagnóstico

Variable	<50 años (n=30)	>=50 años (n=72)	Total (n=102)	p
Hombres	9/30 (30.00%)	12/72 (16.67%)	21/102 (20.59%)	0.11
Comorbilidades				
HTA	5/30 (16.67%)	44/72 (61.11%)	49/102 (48.04%)	<0.001
DM	4/30 (13.33%)	18/72 (25.00%)	22/102 (21.57%)	0.29
Neoplasias	6/30 (20.00%)	15/72 (20.83%)	21/102 (20.59%)	0.92
ERC (estadios)	16/30 (53.33%)	50/72 (69.44%)	66/102 (64.71%)	0.11
1	4/16 (25.0%)	2/50 (4.0%)	6/66 (9.09%)	
2	8/16 (50.0%)	21/50 (42.0%)	29/66 (43.94%)	
3	3/16 (18.75%)	20/50 (40.0%)	23/66 (34.85%)	
4	-	2/50 (4.0%)	2/66 (3.03%)	
5	-	1/50 (2.0%)	1/66 (1.52%)	
ND	1/16(6.25%)	4/50 (8.0%)	5/66 (7.58%)	
AHF de NEM	6/30 (20.00%)	3/72 (4.17%)	9/102 (8.82%)	0.02
NEM 1	5/30 (16.67%)	3/72 (4.17%)	8/9 (88.89%)	
NEM 2a	1/30 (3.33%)	-	1/9 (11.11%)	
Medidas antropométricas				
Peso (kg)	73.96±15.59	68.12±12.58	69.87±13.74	0.05
Talla (m)	1.61±0.08	1.57±0.08	1.58±0.08	0.03
IMC (kg/m ²)	28.68±5.47	27.57±4.85	27.92±5.05	0.33
Manifestaciones al diagnóstico:				
Hallazgo incidental	8/30 (26.67%)	34/72 (47.22%)	42/102 (41.18%)	0.07
Nefrolitiasis	12/30 (40.00%)	17/72 (23.61%)	29/102 (28.43%)	0.15
Osteoporosis	-	14/72 (19.44%)	14/102 (13.73%)	0.009
Nefropatía	1/30 (3.33%)	4/72 (5.56%)	5/102 (4.90%)	0.64
Psiquiátricas	-	2/72 (2.78%)	2/102 (1.96%)	0.36
Dolor abdominal	-	2/72 (2.78%)	2/102 (1.96%)	0.36
Otras manifestaciones	8/30 (26.67%)	13/72 (18.06%)	21/102 (20.6%)	0.33
Tamizaje por AHF	6/30 (20.00%)	1/72 (13.89%)	7/102 (6.86%)	0.002
Análisis bioquímico basal:				
Calcio (mg/dL)	11.5 (11.1-12.4)	11.5 (11-12.15)	11.5 (11-12.2)	0.24
Fósforo (mg/dL)	2.34±0.63	2.45±0.55	2.42±0.57	0.35
Vitamina D (ng/mL)	23.81±5.54	23.91±7.50	23.88±6.87	0.92
PTH (pg/mL)	253.5 (157-337)	204.0 (144-292)	206.0 (149-309)	0.11
Nitrógeno ureico (mg/dL)	11 (8-13.1)	14 (11-21)	13 (10-18)	0.002
Creatinina (mg/dL)	0.78 (0.64-1.07)	0.77 (0.66-1.08)	0.78 (0.64-1.08)	0.73
AEC (mL/min)	97.69±27.96	75.65±28.59	82.24±30.02	0.001
Calciuria (mg/24 h)	335 (179.8-421)	300.2(204-387)	309 (198-405)	0.73
Calciuria (mg/kg peso)	4.38 (2.64-6.18)	4.42 (3.12-5.37)	4.43 (3.06-6.14)	0.89

HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, ERC: enfermedad renal crónica, NEM: neoplasia endocrina múltiple, IMC: índice de masa corporal, AHF: antecedente heredo-familiar, AEC: aclaramiento endógeno de creatinina

Fuente: elaboración propia

Características clínicas

Debido a las variantes según edad en la presentación del hiperparatiroidismo primario, se trabajó con dos grandes grupos de acuerdo a la edad de diagnóstico para la comparación de las variables relacionadas con manifestaciones clínicas (tabla 3). De forma global, el hallazgo que más frecuentemente llevó al estudio de hiperparatiroidismo primario fue la hipercalcemia documentada de forma incidental, en un 41.2% de los casos. No obstante, en aquellos menores de 50 años el 73.3% presentó alguna otra característica diferente del calcio elevado aislado como razón para el estudio por hiperparatiroidismo. La nefrolitiasis fue el hallazgo clínico más

frecuente cuando la enfermedad tenía expresión clínica en los pacientes, pues un 48.3% de ellos fueron estudiados por esta razón. Aproximadamente una quinta parte de los casos documentaron otras manifestaciones iniciales, de ellas destacaron: artralgias o mialgias, nódulo paratiroideo en US, pérdida de peso y deterioro cognitivo.

Análisis bioquímico basal

La hipercalcemia se hizo evidente en el 99.0% de los casos (solo un caso con normocalcemia y hallazgo de hiperparatiroidismo primario por masa en cuello), con la misma mediana para los dos grupos de edad y en forma global: 11.5 mg/dL (tabla 3). La presencia de hipercalcemia severa (calcio >15 mg/dL) se dio en el 4.9% de los casos. Cuando se evaluó el valor según el sexo, se describió una mediana de 12.0 mg/dL para los hombres y 11.5 mg/dL para las mujeres ($p=0.01$). A la hora de establecer si el calcio se veía predicho por el efecto de otras variables, se logró identificar en un modelo multivariado una correlación positiva para los niveles de PTH ($p<0.001$), de vitamina D ($p=0.004$), y el tamaño documentado en la biopsia quirúrgica ($p=0.04$); de tal manera que un 50% el valor de calcio se explica por mediciones más altos en estas variables. Dicho de otra forma, a mayor nivel de PTH, vitamina D y tamaño en la biopsia quirúrgica, se documentó un valor de calcio superior; esto luego de ajustar para la interacción que existe entre la vitamina D y la PTH.

El fósforo se ubicó cerca del rango normal bajo de forma global sin diferencias entre categorías de edad. Sin embargo, al analizar la presencia de complicaciones como la nefrolitiasis, se apreció una mayor prevalencia de enfermedad por litos en aquellos sujetos que se presentaron con un nivel de fósforo por debajo del límite normal de 2.5 mg/dL, con una probabilidad de desarrollar litos 2.79 veces mayor por cada 1 mg/dL bajo el valor normal. ($p=0.01$ IC: 1.25-6.29).

Se documentó insuficiencia de vitamina D en 78.4% de la población (25-OH vitamina D <30 ng/mL). En cuanto al valor de PTH, la mediana fue de 206.0 pg/mL, y el escenario de una PTH “inapropiadamente normal” se dio solo en el 1% de los casos, pues en todos los restantes el valor sobrepasó el límite superior establecido por el laboratorio.

Cuando se analizaron las pruebas de función renal, el aclaramiento de creatinina difirió entre los grupos, con 97.7 ml/min en los menores de 50 años, y 75.7 ml/min en los mayores ($p=0.001$). Con base en el cálculo de este aclaramiento, el 25.5% de la

población total calificaba bioquímicamente para considerarse portadores de ERC considerable (AEC <60 mL/min); mientras que 10.0% de los menores de 50 años contaban con esta disminución de aclaramiento, el 31.4% de los mayores de esta edad lo tenían (p=0.03). Por último, en cuanto a la calciuria, la mediana se ubicó sobre el valor de 4 mg/kg para ambos grupos (tabla 3).

Densitometría ósea

Cuando el criterio de edad fue aplicado para la comparación en el parámetro de evaluación con densitometría ósea (DEXA), se documentó un 36.5%, 10.0% y 33.3% de presencia de osteoporosis de columna, cadera y antebrazo, respectivamente; mientras que la osteopenia fue documentada en 41.3%, 64.5% y 7.69% para esas zonas. Hubo diferencia significativa para la frecuencia de osteoporosis de columna (p=0.01) y osteopenia de cadera (p=0.02) cuando se comparó los resultados entre los grupos de menores y mayores de 50 años (figura 6). Cabe señalar que la solicitud para DEXA y su consiguiente resultado se registró solo en el 61.8% de los casos, y únicamente en 12.7% se incluyó valoración del antebrazo.

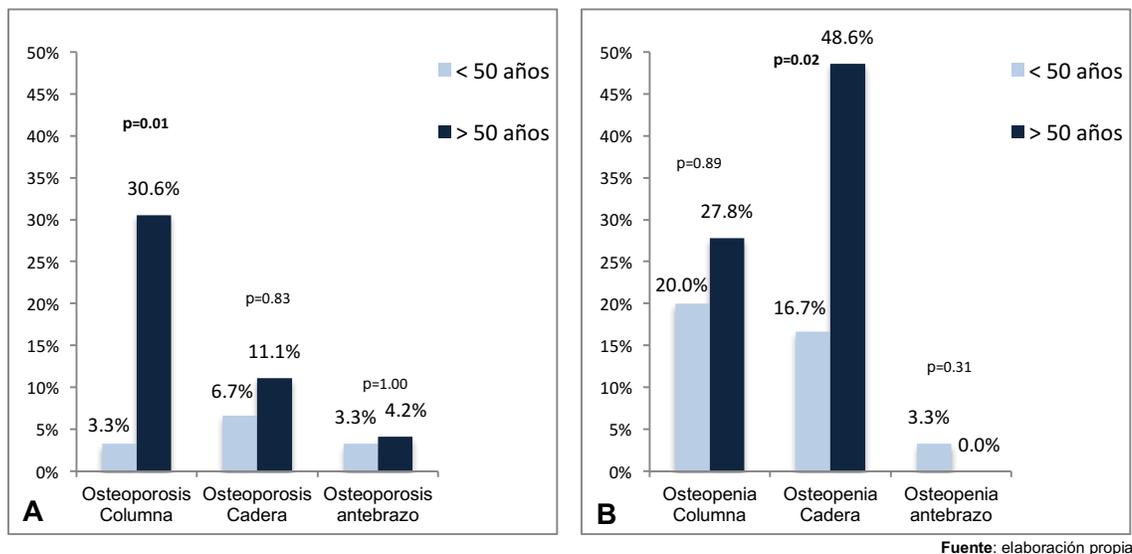


Figura 6. Frecuencia de osteoporosis (A) y osteopenia (B) de acuerdo a densitometría ósea en pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario

Estudios de localización

Dado que uno de los criterios de inclusión para el protocolo consistía en contar con al menos un estudio de localización en los pacientes con hiperparatiroidismo primario, la

totalidad de la muestra contaba con US o centellograma con sestamibi, y para el 92.2% de los sujetos se contaba con los dos exámenes antes de la cirugía. Cuando el ultrasonido documentó acertadamente una lesión (59.2% de los casos), el diámetro máximo del nódulo paratiroideo fue de 11 mm para aquellos mayores de 50 años y 16 mm para los menores de esa edad ($p=0.16$). Mientras tanto, el centellograma con sestamibi documentó hiperactividad glandular en el 69.3% de los casos, sin que se documentaran diferencias entre los dos grupos de edad. Cabe resaltar que cuando el estudio con sestamibi fue negativo, solo el 35.5% mostró una adecuada ubicación de la lesión en el US, mientras que, de aquellos con evidencia de lesión en el estudio de medicina nuclear, un 69.7% también tenía el hallazgo en el US ($p=0.001$).

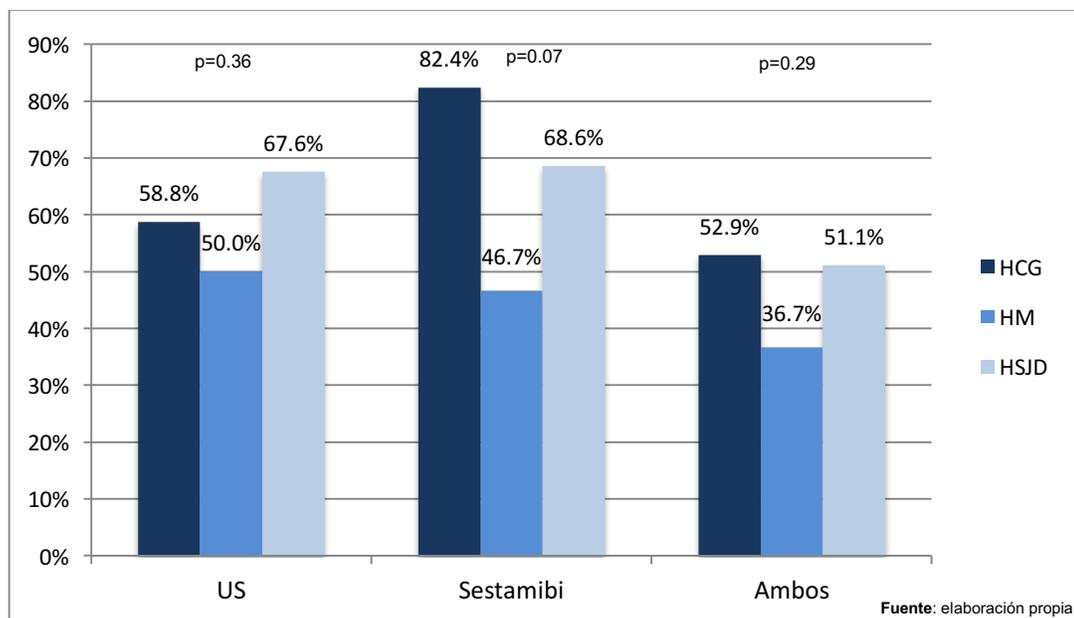


Figura 7. Tasa de acierto de los estudios por imágenes en la localización de la lesión culpable de hipersecreción hormonal en pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario

En esta categoría de estudios por localización se emprendió la tarea de efectuar la comparación según el centro de atención donde se dio el manejo del hiperparatiroidismo primario antes de la cirugía. De los pacientes analizados en los tres centros, en el 47.4% de la muestra se logró acertar tanto mediante el US como con el centellograma, mientras que solo uno de los dos estudios localizó la lesión en el 32.0%. Se presenta la distribución en cuanto al acierto para cada uno de los hospitales nacionales, donde hubo una tendencia que no alcanzó la significancia estadística para el estudio con sestamibi (figura 7).

El uso del TAC emergió como una tercera herramienta en el 6.9% de los sujetos con hiperparatiroidismo, con 85.7% de capacidad para localizar correctamente la glándula causante de la hipersecreción. Por último, solo 1 paciente fue sometido a estudio con PET, y en él no fue posible documentar la lesión antes de la cirugía.

Cirugía

Los 102 pacientes valorados fueron llevados a sala de operaciones para ser sometidos a cirugía de cuello. Con base en los criterios quirúrgicos establecidos en las guías de manejo (tabla 3), se detalla aquí la frecuencia de cada uno de ellos antes del momento de la intervención (tabla 4). El criterio más comúnmente encontrado en la población resultó ser el de valor de calcio 1.0 mg/dL mayor al límite superior normal, un hallazgo documentado en el 57.8% de los sujetos. Ahora bien, según la edad de la población se pudo documentar que la osteoporosis y la ERC fueron los criterios quirúrgicos más común en mayores de 50 años ($p=0.02$ y $p=0.03$, respectivamente), mientras que la nefrolitiasis clínica o hallada en estudios por imágenes incluía a un 63.3% de los portadores de hiperparatiroidismo menores de 50 años en comparación a un 34.7% de los mayores a cinco décadas ($p=0.009$). En esta materia, también se documentó diferencia en cuanto a la moda de criterios quirúrgicos, pues para el grupo más joven fue de 3 criterios y para los mayores de 50 años únicamente 1 criterio ($p<0.001$).

A la hora de analizar la hoja quirúrgica y el consiguiente tipo de cirugía, en un 17.7% de los casos fue necesario realizar una exploración cervical bilateral en búsqueda de la lesión culpable, sin diferencias según la edad de la población. Al final de la cirugía, el escenario más frecuente fue la remoción de una única glándula paratiroidea, y en el 3.9% se recurrió a la extracción de tres glándulas y medio, con reimplantación en músculo esternocleidomastoideo o antebrazo. Llamativamente, las cirugías donde se resecaron dos o más glándulas, fueron más comunes en sujetos mayores de 50 años ($p=0.04$).

Reporte histológico

Dentro de la valoración histopatológica, disponible para todos los sujetos incluidos en el estudio, la etiología más común fue el adenoma solitario en un 76.5% de los casos (tabla 4). La hiperplasia se documentó en el 11.8% de los sujetos, sin ser más frecuente de forma estadísticamente significativa en la población menor a 50 años. Se

estableció una categoría llamada enfermedad multiglandular para agrupar adenomas múltiples e hiperplasia en más de una glándula, para la cual se documentó una frecuencia de 9.8%, sin diferencia en las categorías de edad, Se presentó un único caso de carcinoma de paratiroides, documentado en una paciente de 77 años la cual consultó por la sensación de masa cervical y con el hallazgo concomitante al momento de la cirugía de un nódulo tiroideo positivo por carcinoma medular de tiroides.

Tabla 4. Manejo quirúrgico y resultado en análisis histopatológico en pacientes operados por hiperparatiroidismo primario según su edad

Variable	<50 años (n=30)	>=50 años (n=72)	Total (n=102)	p
Criterios de cirugía				
Calcio	18/30 (60.00%)	41/72 (56.94%)	59/102 (57.84%)	0.83
Nefrolitiasis	19/30 (63.33%)	25/72 (34.72%)	44/102 (43.14%)	0.009
Edad	30/30 (100.0%)	-	30/102 (29.41%)	<0.001
Osteoporosis	3/30 (10.00%)	24/72 (33.33%)	27/102 (26.47%)	0.02
AEC	3/30 (10.00%)	23/72 (31.94%)	26/102 (25.49%)	0.03
Calciuria	5/30 (16.67%)	10/72 (13.89%)	15/102 (14.71%)	0.76
Total de criterios	3 (2-3)	1 (1-3)	2 (1-3)	<0.001
Exploración cervical bilateral	9/30 (30.0%)	9/72 (12.5%)	18/102 (17.65%)	0.39
Número de glándulas paratiroides removidas				
1	25/30 (83.33%)	54/72 (75.00%)	79/102 (77.45%)	0.04
2	3/30 (10.00%)	14/72 (19.44%)	17/102 (16.67%)	
3	-	2/72 (2.78%)	2/102 (1.96%)	
3.5	2/30 (6.67%)	2/72 (2.78%)	4/102 (3.92%)	
Biopsia				
Adenoma solitario	21/30 (70.00%)	57/72 (79.17%)	78/102 (76.47%)	0.32
Adenoma múltiple	3/30 (10.00%)	5/72 (6.94%)	8/102 (7.84%)	0.69
Hiperplasia	4/30 (13.33%)	8/72 (11.11%)	12/102 (11.76%)	0.74
Carcinoma	-	1/72 (1.39%)	1/102 (0.98%)	0.52
Enfermedad multiglandular	4/30 (13.33%)	6/72 (8.33%)	10/102 (9.80%)	0.48
Diámetro (mm)	19.5 (15-23)	16 (12-25)	17.5 (12-25)	0.66

AEC: aclaramiento endógeno de creatinina
Fuente: elaboración propia

A la hora de dividir la cirugía inicial según el número de glándulas removidas, se pudo establecer en el seguimiento el número de casos afectados por la enfermedad multiglandular, es así que la frecuencia de esta condición fue de 2.6%, 31.2%, 50.0% y 66.7%, para aquellos con remoción de 1, 2, 3 ó 3.5 paratiroides, respectivamente ($p < 0.001$).

Adicionalmente, se comparó la capacidad de localización para cada estudio por imágenes y el acierto en ambos según el diagnóstico histológico luego de la cirugía (tabla 5), tanto para el ultrasonido como para el centellograma con MIBI la tasa de

acierto fue más alta para el adenoma solitario que para el resto de lesiones causales del hiperparatiroidismo primario, sin alcanzar significancia estadística.

Tabla 5. Capacidad de localización de estudios por imágenes según diagnóstico histológico en pacientes con hiperparatiroidismo primario

Estudios	Adenoma solitario	Hiperplasia	Enfermedad multiglandular	p
Localización por US	46/74 (62.16%)	5/11 (45.45%)	5/10 (50.00%)	0.69
Localización por MIBI	58/77 (75.45%)	7/11 (63.63%)	5/10 (50.00%)	0.12
Localización en ambos	39/73 (53.42%)	4/11 (36.36%)	2/10 (20.00%)	0.22

US: ultrasonido, MIBI: centellograma con sestamibi

Fuente: elaboración propia

Por último, de forma similar a lo realizado con el diámetro mayor reportado en el US, se valoró la longitud máxima de la lesión en el análisis histopatológico, con una mediana de 19.5 mm para los menores de 50 años, y 16 mm para sujetos mayores de esta edad ($p=0.66$).

Evolución

Durante la recolección de la información se les dio seguimiento a las características bioquímicas del paciente luego de la paratiroidectomía, la mediana de esta valoración de control fue de 17 meses (rango 1-78 meses). En forma general, el calcio disminuyó para alcanzar una mediana de 9.3 mg/dL sin diferencia entre los grupos, situación diferente a lo que ocurrió para el fósforo, que se mantuvo en un valor inferior dentro del rango de normalidad para los pacientes menores de 50 años. Además, este grupo etario mantuvo su diferencia en cuanto a un mayor AEC; también se documentó en ellos una mayor calciuria luego de la cirugía (tabla 6).

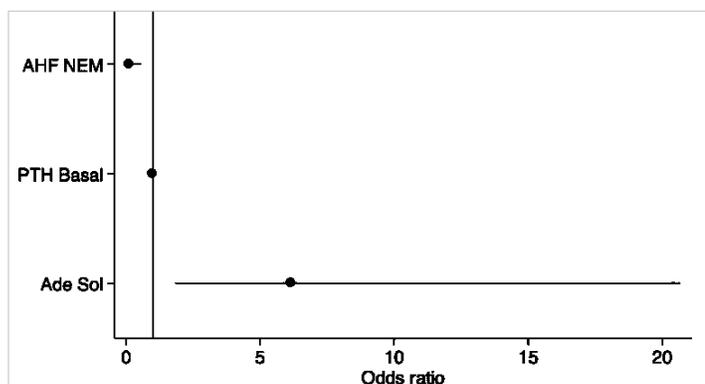
A la hora de evaluar el resultado después de la cirugía según la tasa de curación, un 22.5% de los afectados por hiperparatiroidismo no resolvió su enfermedad con la cirugía inicial, y en ese escenario se documentó una diferencia significativa entre los grupos etarios, pues hubo mayor persistencia de la enfermedad en los pacientes menores a 50 años (36.7% vs. 24.1%, $p=0.03$). La razón más común de falla en el control de la enfermedad luego de la paratiroidectomía fue una cirugía sin resección del tejido culpable, lo cual llevo a persistencia de la hipercalcemia.

Tabla 6. Evolución bioquímica y clínica luego de la intervención quirúrgica en pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario según su edad

Variable	<50 años (n=30)	>=50 años (n=72)	Total (n=102)	p
Análisis bioquímico al seguimiento:				
Calcio (mg/dL)	9.35 (9-10)	9.3 (9.1-9.8)	9.3 (9.1-9.8)	0.99
Fósforo (mg/dL)	2.9 (2.6-3.6)	3.5 (3.1-3.9)	3.4 (2.9-3.8)	0.002
Vitamina D (ng/mL)	38.9 (27.1-44.3)	33.55 (26.15-38.75)	34 (26.9-39.7)	0.48
PTH (pg/dL)	54.9 (30.65-100.7)	46.6 (31.6-76.2)	49.85 (31.6-82)	0.20
Nitrógeno ureico (mg/dL)	11.2 (9.6-18.5)	0.82 (0.72-0.98)	0.82 (0.69-0.98)	0.87
Creatinina (mg/dL)	0.82 (0.67-1.00)	77.12±24.54	83.40±26.57	0.001
AEC (mL/min)	97.14±26.05	65(33-145)	102.75 (36.8-196)	0.007
Calciuria (mg/24 h)	165 (90-245.7)	0.96 (0.49-2.25)	1.54 (0.72-2.83)	0.02
Calciuria (mg/kg peso)	2.17 (1.64-3.45)			
Evolución después de cirugía:				
Curación	19/30 (63.33%)	60/72 (83.33%)	79/102 (77.45%)	0.04
No curación				0.11
Cirugía fallida	6/30 (20.00%)	7/72 (9.72%)	13/102 (12.75%)	
Hiperpara normocalcémico	3/30 (10.00%)	3/72 (4.17%)	6/102 (5.88%)	
Otra glándula	2/30 (6.67%)	2/72 (2.78%)	4/102 (3.92%)	
Desarrollo de hiperPTH secundario	1/30 (3.33%)	8/72 (11.11%)	9/102 (8.82%)	0.52
Déficit vit D	1/1 (100.00%)	3/8 (37.50%)	4/102 (3.92%)	
ERC	-	2/8 (25.00%)	2/102 (1.96%)	
Indefinido	-	3/8 (37.50%)	3/102 (2.94%)	

AEC: aclaramiento endógeno de creatinina, ERC: enfermedad renal crónica
Fuente: elaboración propia

En relación con lo anterior, mediante un modelo multivariado con regresión logística (figura 8), se logró establecer que el hecho de ser portador de NEM se convertía en un factor de riesgo para no lograr la curación (OR: 0.10 p=0.003, IC: 0.02-0.56), mientras que la presencia de un adenoma solitario como etiología del hiperparatiroidismo favorecía a los pacientes para permanecer sin enfermedad luego de la cirugía (OR: 6.14 p=0.003, IC: 1.83-20.7).



Fuente: elaboración propia

Figura 8. Modelo multivariado de regresión logística utilizado en el análisis de las variables involucradas en la curación quirúrgica de pacientes con hiperparatiroidismo primario

De forma paralela, se analizó si la capacidad para detectar la lesión con los estudios por imágenes confería algún tipo de ventaja en cuanto a tasa de curación (figura 9); se apreció una resolución del hiperparatiroidismo primario en 65.0%, 71.0% y 84.8% para aquellos con falla en los dos estudios, acierto en uno o adecuada predicción en los dos análisis, respectivamente (p=0.16).

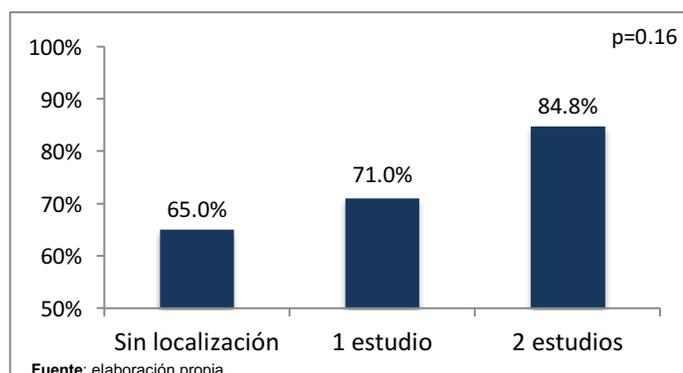


Figura 9. Tasa de curación según capacidad del US, centellograma o ambos estudios para localizar la lesión causante del hiperparatiroidismo primario

Adicionalmente, se logró documentar una causa secundaria para un valor de PTH sobre el límite normal en el 8.8% de la población, donde se documentó la presencia de ERC y déficit de vitamina D como causas (tabla 6). Cabe recalcar, que no se pudo asignar la categoría en un grupo pequeño de pacientes, pues no se contaba con niveles de vitamina D concomitante a la muestra de PTH intacta.

Tabla 7. Evolución bioquímica y clínica luego de la intervención quirúrgica en pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario según hospital de atención

Variable	HCG (n=34)	HM (n=32)	HSJD (n=36)	p
Edad	53.18±14.12	54.41±15.30	55.75±11.91	0.74
Hombres (%)	17.60%	28.10%	16.70%	0.44
Calcio (mg/dL)				
Basal	11.65 (11-12.4)	11.5 (11.05-12.05)	11.5 (10.95-12.25)	0.99
Seguimiento	9.35 (9.1-9.7)	9.3 (8.95-9.9)	9.4 (9.1-9.8)	0.85
PTH (pg/mL)				
Basal	198 (145-292)	203 (141-334)	219 (157-337)	0.65
Seguimiento	49.8 (32-76.2)	50.7 (29-92.4)	47.1 (24.4-83.5)	0.85
Coincidencia en estudios de diagnóstico				
US	20/34 (58.82%)	15/30 (50.00%)	23/34 (67.65%)	0.36
MIBI	28/34 (82.35%)	18/32 (56.25%)	24/35 (68.57%)	0.07
Ambos	18/34 (52.94%)	11/30 (34.38%)	17/33 (51.15%)	0.29
Curación	27/34 (79.41%)	25/32 (78.12%)	27/36 (75.00%)	0.91

US: ultrasonido, MIBI: centellograma con sestamibi

Fuente: elaboración propia

Tabla 8. Cambios en características bioquímicas y de salud ósea luego de la cirugía en pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario

Variable	Curados (n=81)	No curados (n=21)	Total (n=102)	p
Edad	56.33±13.43	48.09±12.84	54.47±13.69	0.01
Calcio (mg/dL)				
Basal	11.5 (11-12.1)	11.8 (11.1-13.6)	11.5 (11-12.2)	0.15
Seguimiento	9.3 (9-9.6)	10.4 (9.6-10.8)	9.3 (9.1-9.8)	<0.001
Fósforo (mg/dL)				
Basal	2.41±0.54	2.45±0.68	2.42±0.57	0.79
Seguimiento	3.5 (3.1-3.8)	2.9 (2.5-3.3)	3.4 (2.9-3.8)	<0.001
PTH (pg/mL)				
Basal	201 (145-292)	285 (174-823)	206 (149-309)	0.03
Seguimiento	43.5 (24.2-58.9)	108 (83.1-125)	49.85 (31.6-82)	<0.001
AEC (ml/min)				
Basal	80.9±28.5	87.0±35.4	82.2±30.0	0.47
Seguimiento	81.1±24.6	90.1±31.3	83.4±26.6	0.23
Osteoporosis				
Columna basal	9/23 (39.13%)	3/5 (60.0%)	12/28 (42.86%)	0.97
Columna seguimiento	5/23 (21.74%)	2/5 (40.0%)	7/28 (25.00%)	0.83
p	0.004	0.40	0.001	
Cadera basal	4/22 (18.18%)	1/5 (20.0%)	5/27 (18.52%)	0.32
Cadera seguimiento	3/22 (13.64%)	-	3/27 (11.11%)	0.36
p	0.003	-	0.003	
Osteopenia				
Columna basal	8/23 (34.78%)	1/5 (20.0%)	9/28 (32.14%)	
Columna seguimiento	15/23 (65.22%)	1/5 (20.0%)	16/28 (57.14%)	
p	0.02	1.0	0.04	
Cadera basal	14/22 (63.64%)	4/5 (80.0%)	18/27 (66.67%)	
Cadera seguimiento	14/22 (63.64%)	5/5 (100.0%)	19/27 (70.37%)	
p	0.08	-	0.07	
DMO (g/cm²)				
Columna basal	0.839±0.131	0.838±0.140	0.839±0.132	0.97
Cadera total basal	0.832±0.129	0.792±0.094	0.823±0.123	0.24
Cuello femoral basal	0.690±0.130	0.699±0.119	0.692±0.126	0.83
Columna seguimiento	0.881±0.110	0.871±0.139	0.879±0.116	0.85
% de cambio	+5.0%	+3.9	+4.8%	
Cadera total seguimiento	0.840±0.126	0.792±0.123	0.828±0.126	0.37
% de cambio	+1.0%	0.0	+0.6%	
Cuello femoral seguimiento	0.693±0.143	0.646±0.093	0.681±0.132	0.30
% de cambio	+0.4%	-8.6%	-1.6%	

AEC: aclaramiento endógeno de creatinina, DMO: densidad mineral ósea
Fuente: elaboración propia

Por último, cuando se evaluó la respuesta de una de las complicaciones principales derivadas del hiperparatiroidismo primario se pudo documentar los cambios en materia de osteoporosis y osteopenia. Para documentar lo anterior, se recopiló la información de la densitometría postoperatoria, con una distancia promedio de 33±22 meses después del momento de la cirugía; de esta forma, se pudo establecer que en aquellos pacientes en los que se lograba la curación mediante la cirugía, esta se acompañaba

de un cambio de categoría desde osteoporosis a osteopenia o de osteopenia a normal (tabla 8). Con respecto a esta evaluación, cabe destacar que se contaba con densitometría tanto antes como luego de la cirugía, solo en el 27.5% de los sujetos; entre estos dos estudios existió una diferencia de 51 meses (rango 21-144 meses).

DISCUSIÓN

Se presenta en este trabajo una descripción de manifestaciones clínicas, estudios diagnósticos, intervención quirúrgica y evolución de pacientes con hiperparatiroidismo primario a nivel nacional.

Con respecto a las características demográficas, la edad de presentación ubicada en la sexta década de vida coincide con lo reportado en diferentes zonas geográficas cuando se analiza esta enfermedad. Al parecer, esta edad avanzada es impactada por el escenario más frecuente de diagnóstico en la mujer postmenopáusica.¹¹ La edad de diagnóstico en el hombre suele ser menor;⁷³ en el caso de este reporte, los hombres mostraron una edad de 49.7 ± 14.8 años y las mujeres 54.5 ± 13.2 años ($p=0.213$). Como factores atribuibles para esta epidemiología se ha descrito un desenmascaramiento de la enfermedad luego de la instauración del déficit estrogénico, pues existe una disminución en la absorción intestinal y conservación renal de calcio, factores que estimulan una mayor secreción de PTH.⁷⁴ Reforzando lo anterior, se ha descrito como la terapia estrogénica en mujeres postmenopáusicas portadores de hiperparatiroidismo disminuye los valores de calcio, muy probablemente por su disminución en el influjo de esta sustancia proveniente de la resorción ósea.⁷⁵

De la mano con lo anterior, el predominio del sexo femenino es un fenómeno bien establecido, tal y como sucede con otras patologías endocrinológicas. En el caso del hiperparatiroidismo primario, se describe que las mujeres son afectadas al menos 3 veces más frecuentemente que los hombres, un fenómeno epidemiológico que se ve amplificado en pacientes mayores de 50 años.⁷⁶ En nuestra población, para los sujetos menores de 50 años la proporción de mujeres fue de 70%, mientras que para los mayores de esa edad fue de 83%, aumento que no alcanzó significancia estadística ($p=0.13$).

A la hora de analizar la distribución de esta enfermedad según las provincias del país, queda claro que predominan los casos en la provincia de San José de una forma desproporcionada (figura 4). Esta situación ejemplifica que la detección de esta enfermedad refleja la cobertura de un sistema de salud, pues debido a que la hipercalcemia incidental es la principal manifestación, los casos mayoritariamente provienen de una población que frecuentemente está expuesta a evaluaciones bioquímicas de control.⁷⁷ Reconociendo que en la provincia de San José predomina la población urbana y con mayor facilidad de acceso a la atención en salud, estos resultados confirman lo encontrado en reportes de otras latitudes.⁷⁸

En el análisis de las comorbilidades de la población con hiperparatiroidismo primario, llaman la atención números mayores a lo descrito a nivel nacional para la frecuencia de hipertensión arterial y diabetes; para ambas condiciones se muestra una frecuencia del doble con respecto a la población costarricense general.⁷⁹ Dentro de las alteraciones cardiovasculares producidas por la hipersecreción de PTH, se describe aumento en la rigidez arterial, engrosamiento de capa media e íntima a nivel carotídeo, disfunción endotelial, hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica.⁸⁰ Aunado a lo anterior, una disminución en la sensibilidad a la insulina, dislipidemia, hiperuricemia y aumento en el IMC,⁸¹ se convierten en una combinación que podría justificar el incremento en la morbilidad cardiovascular y la mortalidad a una menor edad descrita en algunas poblaciones.⁸²

Por otra parte, el antecedente de neoplasias en esta población también es un punto para tomar en consideración. Un 20.6% de pacientes con algún tipo de cáncer en nuestro reporte confirma el hecho del incremento en el riesgo de malignidad en los pacientes con hiperparatiroidismo primario, un fenómeno que permanece aún luego de la intervención quirúrgica.⁸³ En el 2002, un estudio del Registro Nacional Danés de Cáncer mostró un aumento del 25% en el riesgo relativo de algún tipo de neoplasia, con mayor expresión en la población femenina y con órganos variados en su afección.⁸⁴ Las neoplasias hematológicas, así como tumores digestivos, del tracto urinario y de la glándula tiroidea han mostrado una mayor frecuencia en el pacientes con hiperparatiroidismo.⁸⁵

Con respecto a los antecedentes, el hiperparatiroidismo primario es la forma de presentación más común en el síndrome de NEM 1.⁸⁶ Aunque los reportes son escasos, se ha establecido que 1-18% de todos los casos de hiperparatiroidismo se

encuentran contenidos en el síndrome de NEM,⁸⁷ rango que contiene la frecuencia de 8.8% encontrada en nuestro ensayo. El antecedente heredofamiliar preestablecido, así como una edad menor a la hora de la presentación son factores que orientan para investigar por un caso hereditario como etiología del hiperparatiroidismo.

En un tema aparte, cuando se categorizó a los pacientes según el IMC se dejó en evidencia que el 40.4% presentaba sobrepeso y 30.8% obesidad al momento del diagnóstico. Este fenómeno se ha podido documentar en estudios donde se compara a la población con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario y un grupo control; bajo ese contexto se describe 1.13 kg/m² de más en el IMC.⁸⁸ Al estar bien establecido este incremento en la prevalencia de obesidad en esta población, se han realizado estudios para evaluar las complicaciones asociadas al hiperparatiroidismo en aquellos sujetos con IMC mayor a 30 kg/m²; bajo esa premisa, se establece que la obesidad es un riesgo para desarrollar más hipercalcemia y nefrolitiasis, mientras que funciona como un factor protector en cuanto a osteoporosis.⁸⁹

A la hora de documentar la presentación de la enfermedad previo al diagnóstico, se comprobó que en nuestro escenario nacional la forma más frecuente de manifestación inicial es la hipercalcemia incidental, en nuestro caso en el 41.2% de los sujetos. La instauración de este fenómeno se describe desde hace al menos 40 años, a partir de esa época la mayoría de los casos acuden de forma asintomática.⁹⁰ Esta característica se suele encontrar en los países con amplia cobertura de los sistemas de salud, pues en naciones como India no se reporta un cambio real en la forma de presentación de la enfermedad, con predominio de las manifestaciones esqueléticas y renales.⁹¹

Por otra parte, aunque el 28.4% de los sujetos fueron quienes inicialmente consultaron por complicaciones de litos en las vías urinarias, este número ascendió a 43.1% cuando se completaron los estudios en el proceso de búsqueda de complicaciones por hiperparatiroidismo primario. A nivel internacional, se describe un dramático descenso para esta presentación, con el paso de 80% en las series más antiguas a 7-20% de eventos clínicos en las más recientes, número que puede ascender a 25% cuando hay una búsqueda activa de nefrolitiasis y nefrocalcinosis.²⁴ El hallazgo de una mayor prevalencia de nefrolitiasis en nuestra población con hipofosfatemia (fósforo <2.5 mg/dL), se explica fisiopatológicamente por un mayor depósito de cristales de fosfato de calcio, que en conjunto con los de oxalato de calcio son los predominantes en personas con hiperparatiroidismo.⁹²

Mención aparte merecen otras formas menos clásicas de presentación y que pueden resultar muy prevalentes en la población general, lo cual dificulta el diagnóstico. En la población de hiperparatiroidismo primario aquí reportada, el 20.6% acudió por sintomatología no tradicional, siendo las molestias más frecuentes mialgias, artralgias y alteraciones cognitivas. Cuando estos síntomas se han buscado de una forma más activa en los pacientes con hiperparatiroidismo leve, se documentan frecuencias altas para parestesias (45%), mialgias (45%) y neuropatía en guante y calcetín (29%).³⁵

La hipercalcemia se hizo evidente en el 99.0%, con una mediana de 11.5 mg/dL. Esto refleja que, en la población aquí presentada, la cirugía personas con hiperparatiroidismo normocalcémico sea infrecuente. Esta condición es relativamente nueva, con reconocimiento desde el 2008, con la consideración importante de contar con evidencia que indica complicaciones similares al hiperparatiroidismo abierto como lo son osteoporosis y nefrolitiasis.⁹³

La relación documentada entre el calcio y la PTH mediante el modelo multivariado descrito en los resultados, concuerda con lo establecido en reportes anteriores, donde se describe mayores niveles de calcio en aquellos con un valor de la PTH más elevado.⁹⁴ Esta situación tiene trascendencia terapéutica, pues se describe que los sujetos que tienen mayor hipercalcemia, y por lo tanto mayor elevación de PTH, tienden a presentar una mejor tasa de acierto en los estudios de localización, y esto beneficia al cirujano.⁹⁴

Cuando se evalúa la función renal tomando como base el AEC, se documenta una alta tasa de pacientes calificados como portadores de ERC estadio III o mayor (TFG < 60 ml/min), en nuestro caso 25.5%. Como es de esperar, el valor es magnificado por el grupo etario de mayor edad, con disminución en su capacidad de tasa de filtración glomerular. Esto sucede pues en los pacientes con hiperparatiroidismo se acumula una serie de noxas que terminan por deteriorar la capacidad renal: edad elevada al diagnóstico, deshidratación, litos que llevan a daño tubulointersticial crónico por cristales, daño endotelial mediado por PTH e HTA.⁹⁵

Nuestra población presentó previo a la cirugía una frecuencia de osteoporosis y de osteopenia de 39.4% y 40.9%, respectivamente; y se pudo documentar con significancia estadística un paso a categorías de menor riesgo de fractura para los pacientes que fueron operados con éxito (tabla 8). Este efecto positivo sobre la DMO

está bien establecido en la literatura, ya que luego de la cirugía con corrección bioquímica del hiperparatiroidismo primario se espera una mejoría del 75% en este valor, un efecto que se observa tanto en columna como cadera. Los subgrupos que mayor beneficio muestran son los pacientes más jóvenes (70% con mejoría en DMO mayor a 5%) y los que presentaban una enfermedad más severa antes de la cirugía.⁹⁶

A la hora de evaluar los estudios de localización empleados en los pacientes con hiperparatiroidismo primario, queda claro que la capacidad de localizar la lesión en el US se mostró por debajo de la capacidad cercana al 74% reportada a nivel internacional.⁴⁴ Dentro de las razones que sustentan esta baja tasa de acierto documentada en 56.9%, se puede describir alta variabilidad en el operador que efectuó el estudio, la presencia concomitante de enfermedad nodular tiroidea y cirugía de cuello previa.

En relación con lo anterior, en nuestra población se hizo evidente que una falla en la capacidad de localizar la lesión en el centellograma se relacionaba con mayor tasa de desaciertos también en el ultrasonido, con solo 35.5% de acierto en la ubicación de la glándula culpable. Estos números son menores a lo descrito en la literatura, y hay que reconocer que el empleo de técnicas como la evaluación del flujo vascular y el uso rutinario por un operador experto en este tipo de patología son estrategias para mejorar la capacidad de detección, sobre todo en el escenario donde no fue posible obtener un resultado positivo en el centellograma.⁹⁷

Ahora bien, la capacidad de detección influye en el momento de la cirugía para una mayor tasa de curación, como muestra una tendencia en nuestro estudio que no llegó a alcanzar la significancia estadística (figura 7). A nivel internacional se cuenta con tasas de curación que se acercan al 95%, por lo tanto, la capacidad de localización más allá de funcionar como un medio para asegurar resolución del hiperparatiroidismo, se ha utilizado para decidir una intervención más localizada y menos invasiva. Así pues, una de las ventajas de contar con alta tasa de acierto en los estudios por imágenes, radica en el hecho de poder llevar al paciente a sala de operaciones con la idea de una cirugía ambulatoria y con menor tasa de complicaciones.⁹⁸

A la hora de elegir intervenir quirúrgicamente al paciente, se pudo documentar que la población joven presentó más cantidad de los criterios quirúrgicos establecidos en las guías de manejo. Esta situación se ha descrito previamente, pues se afirma que la

población de menor edad tiende a presentar una enfermedad de mayor severidad, y el hecho de retrasar el diagnóstico e intervención en ellos, lleva a una presentación con mayor daño a órgano blanco, como nefrocalcinosis y fracturas patológicas.⁹⁹

En este apartado también resultó llamativo que un 7.8% de la población no tenía criterio alguno que lo definiera como tributario a paratiroidectomía, sin que se documentara diferencia significativa según el centro de atención. Un tema relevante, ya que el hecho de elegir adecuadamente al paciente con hiperparatiroidismo primario que amerita cirugía es de suma importancia, debido a que las cualidades establecidas en las guías de manejo son aquellas para las cuales la cirugía ha mostrado tener un impacto con mejoría en la morbilidad.⁵⁵

Nuestra tasa de curación fue menor a la reportada a nivel mundial en una magnitud sustancial, y la existencia de 22.5% de pacientes a quienes no se les resolvió su hiperparatiroidismo luego de la intervención quirúrgica expone dificultades en el proceso diagnóstico y decisión quirúrgica. Dentro de los factores descritos en detrimento del éxito terapéutico en esta patología,¹⁰⁰ se vieron representados en nuestra población: localización limitada en los estudios por imágenes, ausencia de una unidad especializada en cirugía endocrinológica en algunos centros, intervenciones con resección parcial de la lesión culpable y recurrencia del hiperparatiroidismo en una glándula no extirpada. Este último punto tiene fiel reflejo en la forma en la cual fue manejado el hiperparatiroidismo primario enmarcado en el síndrome de NEM, pues solo 22.2% de ellos tuvieron una cirugía donde se resecaron 3 o más glándulas paratiroides, lo cual implica que no se acató la indicación de una remoción de 3½ glándulas con reimplantación en un sitio accesible, tal como lo dictan las guías de manejo para esa enfermedad.⁸⁷

La patología adenomatosa se documentó en un 84.3% de la población, cifra que coincide con lo reportado en la literatura.¹⁰¹ En la valoración del tamaño de las lesiones documentadas en el análisis histológico, se denotó un diámetro mayor de 17.5 mm, un tamaño que es el esperable según la descripción de otras publicaciones, pues una vez que el tumor alcanza un suficiente número de células para mantener un nivel de calcio determinado (un nuevo “set-point”), el crecimiento se detiene.¹⁰² Dentro de las variables que se han estudiado como condicionantes del tamaño del adenoma, se le ha dado particular importancia a la deficiencia de vitamina D (en los estudios niveles menores de 20 ng/mL);¹⁰³ en nuestro caso al dividir a la población en dos categorías según esta

sustancia, se documentó un diámetro de 24.0 mm y 17.7 mm para aquellos con valores menores o mayores a 20 ng/mL, respectivamente ($p=0.139$).

Finalmente, tras analizar los datos correspondientes a la evolución postquirúrgica, a nivel bioquímico se pudo comprobar que aún con una tasa de curación comprometida y sin ser cercana a lo reportado en la literatura, el valor de calcio y PTH mostraron una reducción significativa en aquellos sujetos con una primera cirugía fallida (tabla 6). Esta situación refleja que al menos se logró un control parcial del estado de hipersecreción hormonal para estos pacientes, ante lo cual se decidió en algunos casos continuar con un manejo observacional. En este escenario se ha documentado la utilidad que tiene el cinacalcet para el control bioquímico en pacientes que no califican para ser reintervenidos ante la persistencia o recurrencia del hiperparatiroidismo, pues en ellos se ha documentado un 71.3% de normocalcemia bajo esta modalidad terapéutica.¹⁰⁴

Limitaciones y fortalezas

Debido a la naturaleza observacional y retrospectiva de este estudio, se presentaron una serie de limitaciones que fueron ajenas al control del investigador, dentro de ellas: ausencia de información clínica y de estudios de gabinete completa en los expedientes, dificultad para el acceso de los expedientes en pacientes fallecidos y diferentes modalidades en el seguimiento luego de la intervención quirúrgica.

En relación con lo anterior, el hecho de no contar con registros médicos dentro de la consulta de los servicios de endocrinología, motiva a que un análisis como el aquí presentado deba realizarse con base en datos de muestras de anatomía patológica, restringiendo la inclusión de pacientes a aquellos intervenidos quirúrgicamente. Es decir, si se contara con acceso a la información de los pacientes manejados por los servicios de endocrinología, se podría adicionar la información de aquellos casos de hiperparatiroidismo primario con seguimiento médico, y así poder estudiar sus características clínicas y de estudios de diagnóstico.

Ahora bien, una de las ventajas de este protocolo es la inclusión de pacientes manejados en tres hospitales nacionales distintos, lo cual permitió obtener una muestra mayor, y con la inclusión de habitantes provenientes de las distintas zonas geográficas del país. Además, el hecho de contar con los datos de la evolución posterior a la cirugía, permitió documentar debilidades en el proceso diagnóstico y terapéutico.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes atendidos por hiperparatiroidismo primario en los tres hospitales nacionales se presentan a una edad promedio de 54.5 años, en su mayoría son mujeres con una proporción de 4:1 y la razón de consulta más común es la hipercalcemia documentada en forma incidental, que se presentó con una mediana de 11.5 mg/dL.
2. Cuando el hiperparatiroidismo primario se presenta con complicaciones asociadas, las más frecuentes son nefrolitiasis (43.1%), osteoporosis (26.5%) y enfermedad renal crónica avanzada (25.5%).
3. Los pacientes con hiperparatiroidismo primario que contaban con hipofosfatemia en su presentación inicial presentaron una mayor probabilidad de verse afectados por nefrolitiasis; por cada unidad de fósforo bajo el límite normal, la posibilidad de tener litos aumentó en 2.79.
4. Los estudios de localización prequirúrgica explorados fueron el ultrasonido y centellograma con sestamibi, para los cuales la tasa de acierto en la ubicación de la lesión culpable fue del 59.2% y 69.3%, respectivamente. Las diferencias documentadas según el hospital de atención, no alcanzaron significancia estadística.
5. La lesión más comúnmente encontrada en el análisis histopatológico fue un adenoma solitario, el cual fue hallado en el 76.5% de los sujetos intervenidos quirúrgicamente, mientras que la enfermedad multiglandular (hiperplasia o adenomas múltiples) se hizo evidente en el 19.5%.
6. Luego de la intervención quirúrgica un 77.5% de los pacientes lograron alcanzar la curación bioquímica de su hiperparatiroidismo primario. Tener el antecedente de NEM aumentó la tasa de persistencia o recurrencia de la enfermedad, mientras que el hecho de contar con un adenoma solitario hizo más probable la resolución quirúrgica de la hipercalcemia.

RECOMENDACIONES

1. El registro rutinario de los datos relacionados con la atención del paciente con hiperparatiroidismo primario en los distintos servicios de endocrinología ayudaría a contar con la información también en aquellos sujetos que no fueron intervenidos quirúrgicamente y recibieron manejo médico, lo cual permitiría realizar comparaciones entre estas dos modalidades terapéuticas.
2. La salud ósea de los pacientes con el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario debe ser mejor documentada con densitometría ósea, tanto al inicio del abordaje como en el seguimiento luego de la cirugía, lo anterior con el fin de seguir la evolución de una de las complicaciones más prevalentes en esta población, tal como lo es la pérdida de densidad mineral ósea.
3. Aun cuando no exista antecedente clínico de un episodio de nefrolitiasis o síntomas asociados a esta condición, debe realizarse una búsqueda activa de litos mediante estudios por imágenes pues se logra captar más candidatos que calificarán como tributarios a la intervención quirúrgica
4. Deben ser tomadas medidas que permitan mejorar la tasa de curación del hiperparatiroidismo primario a nivel institucional, tales como: equipo quirúrgico enfatizado en la cirugía de cuello, uso de métodos diagnósticos de soporte cuando el ultrasonido y centellograma dejan dudas, y cirugía amplia para pacientes con perfil de alto riesgo para recurrencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dorairajan N, Pradeep P V. Vignette hyperparathyroidism: Glimpse into its History. *Int Surg*. 2014;99(4):528-533. doi:10.9738/INTSURG-D-13-00225.1.
2. Kalra S, Baruah MP, Sahay R, Sawhney K. The history of parathyroid endocrinology. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(2):320-322. doi:10.4103/2230-8210.109703.
3. Medvei V. *A History of Endocrinology*. Lancaster: MTP Press Ltd; 1982.
4. Albright F, Recfenstein EC. The parathyroid glands and metabolic. *Williams Wilkins Co, Balt*. 1948:165-187.
5. Shindo M, Lee JA, Lubitz CC, et al. The changing landscape of primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism: Highlights from the American College of Surgeons Panel, “what’s new for the surgeon caring for patients with hyperparathyroidism.” *J Am Coll Surg*. 2016;222(6):1240-1250. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2016.02.024.
6. Wermers RA, Clarke BL. Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism. *Parathyroids Basic Clin Concepts Third Ed*. 2014;16(1):297-308. doi:10.1016/B978-0-12-397166-1.00019-9.
7. Lafferty FW. Differential diagnosis of hypercalcemia. *J Bone Miner Res*. 1991;6 Suppl 2:S51-S59; discussion S61. doi:10.1002/jbmr.5650061413.
8. Pellitteri PK. Evaluation of hypercalcemia in relation to hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(2):389-397. doi:10.1016/j.otc.2010.02.006.
9. Clarke B. Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2013;16(1):8-13.
10. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1122-1129. doi:10.1210/jc.2012-4022.
11. Wermers R a, Khosla S, Atkinson EJ, et al. 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:10.1016/S0084-3741(08)70166-5.
12. Allo M, Thompson NW, Harness JK, Nishiyama RH. Primary hyperparathyroidism in children, adolescents, and young adults. *World J Surg*. 1982;6(6):771-776. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7180010>.

13. Giusti F, Cavalli L, Cavalli T, Brandi ML. Hereditary Hyperparathyroidism Syndromes. *J Clin Densitom.* 2013;16(1):69-74. doi:10.1016/j.jocd.2012.11.003.
14. Tonelli F, Marcucci T, Giudici F, Falchetti A, Brandi ML. Surgical approach in hereditary hyperparathyroidism. *Endocr J.* 2009;56(7):827-841. doi:10.1507/endocrj.K09E-204.
15. Delgadillo G, Rodríguez J, González F. Experiencia de 15 años en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo. *Cir Gen.* 2005;27(2):149-151.
16. Jiménez-Navarrete M. Patología hiperparatiroidea atendida en tres hospitales costarricenses. *Acta Méd Costarric.* 2012;54(4):224-230.
17. Marcocci C, Cetani F. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2012;365(25):2389-2397. doi:10.1056/NEJMc1200743#SA1.
18. Mishra SK, Agarwal G, Kar DK, Gupta SK, Mithal A, Rastad J. Unique clinical characteristics of primary hyperparathyroidism in India. *Br J Surg.* 2001;88(5):708-714. doi:10.1046/j.0007-1323.2001.01775.x.
19. Sudhaker Rao D, Honasoge M, Divine GW, et al. Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: Pathogenetic and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(3):1054-1058. doi:10.1210/jc.85.3.1054.
20. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):351-365. doi:10.1210/jc.2008-1760.
21. Joshi D, Center JR, Eisman J a. Investigation of incidental hypercalcaemia. *BMJ.* 2009;339(December 2009):b4613. doi:10.1136/bmj.b4613.
22. Wermers R, Kearns A, Jenkins G, Melton LJ. NIH Public Access. *Am J Med.* 2007;120(10):911.e9-911.15. doi:10.1016/j.immuni.2010.12.017.Two-stage.
23. Inzucchi SE. Understanding hypercalcemia. *Postgrad Med.* 2004;115(4):69-76. doi:10.3810/pgm.2004.04.1486.
24. Vestergaard P. Primary hyperparathyroidism and nephrolithiasis. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015;76(2):116-119. doi:10.1016/j.ando.2015.03.002.
25. Starup-Linde J, Waldhauer E, Rolighed L, Mosekilde L, Vestergaard P. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: Associations with biochemical variables. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(6):1093-1100. doi:10.1530/EJE-12-0032.

26. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1990;89(3):327-334. doi:10.1016/0002-9343(90)90346-F.
27. Silverberg SJ. Evaluation and Management Hyperparathyroidism *. *J Clin Densitom.* 1996;81(6):2036-2040.
28. Bilezikian JP, Silverberg SJ, Shane E, Parisien M, Dempster DW. Characterization and evaluation of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 1991;6 Suppl 2(October):S85-9-4. doi:10.1002/jbmr.5650061419.
29. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, Christiansen PM, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of fracture risk before and after surgery of primary hyperparathyroidism. *BMJ Clin Res ed.* 2000;163(7261):4875-4878. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11571864>.
30. Larsson K, Lindh E, Lind L, Persson I, Ljunghall S. Increased fracture risk in hypercalcemia. Bone mineral content measured in hyperparathyroidism. *Acta Orthop Scand.* 1989;60(3):268-270. doi:10.3109/17453678909149275.
31. Coker LH, Rorie K, Cantley L, et al. Primary Hyperparathyroidism, Cognition, and Health-Related Quality of Life. *Ann Surg.* 2005;242(5):642-650. doi:10.1097/01.sla.0000186337.83407.ec.
32. Brown G, Preisman R, M K. Neurobehavioral symptoms in mild primary hyperparathyroidism: related to hypercalcemia but not improved by Parathyroidectomy. *Henry Ford Hosp Med J.* 1987;35(4):211-215.
33. Hendrickson CD, Pereira DJC, Comi RJ. Renal impairment as a surgical indication in primary hyperparathyroidism: Do the data support this recommendation? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):2646-2650. doi:10.1210/jc.2014-1379.
34. Yu N, Donnan PT, Leese GP. A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(2):169-176. doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03958.x.
35. Turken S a, Cafferty M, Silverberg SJ, et al. Neuromuscular involvement in mild, asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1989;87(5):553-557. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2816971>.

36. Kalla A, Krishnamoorthy P, Gopalakrishnan A, Garg J, Patel NC, Figueredo VM. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample. *Int J Cardiol.* 2016;10-12. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.080.
37. Kepez A, Harmanci A, Hazirolan T, et al. Evaluation of subclinical coronary atherosclerosis in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism patients. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2009;25(2):187-193. doi:10.1007/s10554-008-9369-2.
38. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: A clinical review. *Am J Med.* 2015;128(3):239-245. doi:10.1016/j.amjmed.2014.09.030.
39. Fitzpatrick L, Bilezikian J. Acute primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1987;82(2):275-282.
40. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker R V. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3570-3579. doi:10.1210/jc.2014-1414.
41. Gao P, Scheibel S, D'Amour P, et al. Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84: implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J Bone Miner Res.* 2001;16(4):605-614. doi:10.1359/jbmr.2001.16.4.605.
42. Palmieri S, Eller-Vainicher C, Cairolì E, et al. Hypercalciuria may persist after successful parathyroid surgery and it is associated with parathyroid hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(7):2734-2742. doi:10.1210/jc.2014-4548.
43. Parfitt AM. Misconceptions IV - The hypophosphatemia of primary hyperparathyroidism is the result of renal phosphate wasting. *Bone.* 2004;35(2):345-347. doi:10.1016/j.bone.2004.03.032.
44. Haber R, Kim C, Inabnet W. Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with 99m technetium sestamibi scintigraphy. *Clin Endocrinol.* 2002;57:241-249.
45. Bradley SJ, Knodle KF. Ultrasound based focused neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2016;10-12. doi:10.1016/j.amjsurg.2016.11.025.
46. Bentrem DJ, Angelos P, Talamonti MS, Nayar R. Is preoperative investigation of the thyroid justified in patients undergoing parathyroidectomy for hyperparathyroidism? *Thyroid.* 2002;12(12):1109-1112. doi:10.1089/105072502321085207.

47. Keane DF, Roberts G, Smith R, et al. Planar parathyroid localization scintigraphy. *Nucl Med Commun*. 2013;34(6):582-589. doi:10.1097/MNM.0b013e3283608252.
48. Nieciecki M, Cacko M, Królicki L. The role of ultrasound and nuclear medicine methods in the preoperative diagnostics of primary hyperparathyroidism. *J Ultrason*. 2015;15(63):398-409. doi:10.15557/JoU.2015.0037.
49. Roy M, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Incidence and localization of ectopic parathyroid adenomas in previously unexplored patients. *World J Surg*. 2013;37(1):102-106. doi:10.1007/s00268-012-1773-z.
50. Day KM, Elsayed M, Beland MD, Monchik JM. The utility of 4-dimensional computed tomography for preoperative localization of primary hyperparathyroidism in patients not localized by sestamibi or ultrasonography. *Surg (United States)*. 2015;157(3):534-539. doi:10.1016/j.surg.2014.11.010.
51. Wimmer G, Profanter C, Kovacs P, et al. CT-MIBI-SPECT image fusion predicts multiglandular disease in hyperparathyroidism. *Langenbeck's Arch Surg*. 2010;395(1):73-80. doi:10.1007/s00423-009-0545-1.
52. Saeed S, Yao M, Philip B, Blend M. Localizing hyperfunctioning parathyroid tissue: MRI or nuclear study or both? *Clin Imaging*. 2006;30(4):257-265. doi:10.1016/j.clinimag.2006.02.007.
53. Kluijfhout WP, Venkatesh S, Beninato T, et al. Performance of magnetic resonance imaging in the evaluation of first-time and reoperative primary hyperparathyroidism. *Surg (United States)*. 2016;160(3):747-754. doi:10.1016/j.surg.2016.05.003.
54. Martínez-Rodríguez I, Martínez-Amador N. Comparison of 99m Tc-sestamibi and 11 C-methionine PET / CT in the localization of parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2014;33(2):93-98.
55. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. 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.
56. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. 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.

57. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2002;235(5):665-70-2. doi:10.1097/00000658-200205000-00008.
58. Reilly DJ, Chew GL, Eckhaus J, Smoll NR, Farrell SG. Outcomes for minimally invasive parathyroidectomy: widening inclusion criteria based on preoperative imaging results. *ANZ J Surg.* 2016;86(9):701-705. doi:10.1111/ans.12885.
59. Yip L, Ogilvie JB, Challinor SM, et al. Identification of multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with apparent sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2008;144(6):1002-1007. doi:10.1016/j.surg.2008.07.030.
60. Palazzo FF, Delbridge LW. Minimal-access/minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am.* 2004;84(3):717-734. doi:10.1016/j.suc.2004.01.002.
61. Suliburk JW, Sywak MS, Sidhu SB, Delbridge LW. 1000 minimally invasive parathyroidectomies without intra-operative parathyroid hormone measurement: Lessons learned. *ANZ J Surg.* 2011;81(5):362-365. doi:10.1111/j.1445-2197.2010.05488.x.
62. Chiu B, Sturgeon C, Angelos P. Which intraoperative parathyroid hormone assay criterion best predicts operative success? A study of 352 consecutive patients. *Arch Surg.* 2006;141(5):483-7-8. doi:10.1001/archsurg.141.5.483.
63. Burkey SH, Van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS, Schleck CD, Farley DR. Reexploration for symptomatic hematomas after cervical exploration. *Surgery.* 2001;130(6):914-920. doi:10.1067/msy.2001.118384.
64. Westerdahl J, Lindblom P, Valdemarsson S, Tibblin S, Bergenfelz a. Risk factors for postoperative hypocalcemia after surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 2000;135(2):142-147.
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L300784>
65. Nawrot I, Chudzinski W, Ciacka T, Barczynski M, Szmidt J. Reoperations for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism: results of a retrospective cohort study at a tertiary referral center. *Med Sci Monit.* 2014;20:1604-1612. doi:10.12659/msm.890983.
66. Henry JF. Reoperation for primary hyperparathyroidism: Tips and tricks. *Langenbeck's Arch Surg.* 2010;395(2):103-109. doi:10.1007/s00423-009-0560-2.

67. Chen H, Mack E, Starling JR. A Comprehensive Evaluation of Perioperative Adjuncts During Minimally Invasive Parathyroidectomy. *Trans . Meet Am Surg Assoc.* 2005;123(NA);77-84. doi:10.1097/01.sla.0000179622.37270.36.
68. Irvin 3rd GL, Molinari AS, Figueroa C, Carneiro DM. Improved success rate in reoperative parathyroidectomy with intraoperative PTH assay. *Ann Surg.* 1999;229(6):874-879. doi:10.1097/00000658-199906000-00015.
69. Sun PY, Thompson SM, Andrews JC, et al. Selective Parathyroid Hormone Venous Sampling in Patients with Persistent or Recurrent Primary Hyperparathyroidism and Negative, Equivocal or Discordant Noninvasive Imaging. *World J Surg.* 2016;40(12):2956-2963. doi:10.1007/s00268-016-3621-z.
70. Karakas E, Müller HH, Schlosshauer T, Rothmund M, Bartsch DK. Reoperations for primary hyperparathyroidism - Improvement of outcome over two decades. *Langenbeck's Arch Surg.* 2013;398(1):99-106. doi:10.1007/s00423-012-1004-y.
71. Lundgren E, Lind L, Palmér M, Jakobsson S, Ljunghall S, Rastad J. Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years. *Surgery.* 2001;130(6):978-985. doi:10.1067/msy.2001.118377.
72. Clifton-Bligh PB, Nery ML, Supramaniam R, et al. Mortality associated with primary hyperparathyroidism. *Bone.* 2015;74:121-124. doi:10.1016/j.bone.2014.12.067.
73. Björkman MP, Tilvis RS, Sorva AJ. Treatment indications of mild primary hyperparathyroidism in old age; A challenge for research. *Eur Geriatr Med.* 2011;2(3):155-158. doi:10.1016/j.eurger.2011.05.002.
74. Nordin BE, Horowitz M, Need A, Morris HA. Renal leak of calcium in post-menopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol.* 1994;41(1):41-45.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8050130.
75. Marcus R, Madvig P, Crim M, Pont A, Kosek J. Conjugated Estrogens in the Treatment of Postmenopausal Women with Hyperparathyroidism. *Ann Intern Med.* 1984;100(5):633-640.
76. Zanoocco K, Yeh MW. Primary Hyperparathyroidism: Effects on Bone Health. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2017;In press:1-18. doi:10.1056/nejmcp1106636.

77. Jorde R, Bønaa KH, Sundsfjord J. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening: The Tromso Study. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(11):1164-1169. doi:10.1016/S0895-4356(00)00239-0.
78. Rosário P, Mourao C, Calsolari M. Screening for Hyperparathyroidism by Measurement of Calcium in Patients Undergoing Thyroid Surgery : A Prospective Study. *Horm Metab Res.* 2016;48(10):673-676.
79. Angulo J, Tacsan L, Ascencio M. *Encuesta Multinacional de Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial Y Factores de Riesgo Asociado.*; 2004.
80. Procopio M, Barale M, Bertaina S, et al. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms. *Endocrine.* 2014;47(2):581-589. doi:10.1007/s12020-013-0091-z.
81. Tassone F, Procopio M, Gianotti L, et al. Insulin resistance is not coupled with defective insulin secretion in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med.* 2009;26(10):968-973. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02804.x.
82. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(10):925-931. doi:10.1007/BF03346443.
83. Goswami S, Ghosh S. Hyperparathyroidism: cancer and mortality. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(2230-8210 (Print)):S217-S220. doi:10.4103/2230-8210.104042.
84. Pickard AL, Gridley G, Mellekjær L, et al. Hyperparathyroidism and Subsequent Cancer Risk in Denmark. *Cancer.* 2002;95(8):1611-1617. doi:10.1002/cncr.10845.
85. Øgard CG, Engholm G, Almdal TP, Vestergaard H. Increased Mortality in Patients Hospitalized with Primary Hyperparathyroidism during the Period 1977-1993 in Denmark. *World J Surg.* 2004;28(1):108-111. doi:10.1007/s00268-003-7046-0.
86. Keutgen XM, Nilubol N, Agarwal S, et al. Reoperative Surgery in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Associated Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2016;1-7. doi:10.1245/s10434-016-5467-x.
87. Thakker R V, Newey PJ, Walls G V, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990-3011. doi:10.1210/jc.2012-1230.

88. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1525-1530. doi:10.1210/jc.2004-1891.
89. Tran H, Grange JS, Adams-Huet B, et al. The impact of obesity on the presentation of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2359-2364. doi:10.1210/jc.2013-3903.
90. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2016;1-19. doi:10.1007/s00198-016-3716-2.
91. Jha S, Jayaraman M, Jha A, Jha R, Modi K, Kelwadee J. Primary hyperparathyroidism: Achanging scenario in India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(1):80. doi:10.4103/2230-8210.172237.
92. Corbetta S, Baccarelli A, Aroldi A, Vicentini L, G F. Risk factors associated to kidney stones in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:122-128.
93. Tuna MM, Çalışkan M, Ünal M, et al. 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.
94. Hughes DT, Sorensen MJ, Miller BS, Cohen MS, Gauger PG. The biochemical severity of primary hyperparathyroidism correlates with the localization accuracy of sestamibi and surgeon-performed ultrasound. *J Am Coll Surg.* 2014;219(5):1010-1019. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.06.020.
95. Verdelli C, Corbetta S. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Kidney involvement in patients with primary hyperparathyroidism: an update on clinical and molecular aspects. *Eur J Endocrinol.* 2017;176:R39-R52. doi:10.1530/EJE-16-0430.
96. Dy BM, Grant CS, Wermers R a., et al. Changes in bone mineral density after surgical intervention for primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2012;152(6):1051-1058. doi:10.1016/j.surg.2012.08.015.
97. Lane MJ, Desser TS, Weigel RJ, Jeffrey RB. Use of color and power doppler sonography to identify feeding arteries associated with parathyroid adenomas. *Am J Roentgenol.* 1998;171(3):819-823. doi:10.1177/875647939901500127.

98. Fui SLS, Bonnichon P, Bonni N, et al. Hyperparathyroidism in octogenarians: A plea for ambulatory minimally invasive surgery under local anesthesia. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77(5):600-605. doi:10.1016/j.ando.2015.10.006.
99. Lou I, Schneider DF, Sippel RS, Chen H, Elfenbein DM. The changing pattern of diagnosing primary hyperparathyroidism in young patients. *Am J Surg*. 2016;213(1):146-150. doi:10.1016/j.amjsurg.2016.03.019.
100. Villar-del-Moral J, Capela-Costa J, Jimenez-García A, et al. Compliance with recommendations on surgery for primary hyperparathyroidism from guidelines to real practice: results from an Iberian survey. *Langenbeck's Arch Surg*. 2016;401(7):953-963. doi:10.1007/s00423-015-1362-3.
101. Ozolins A, Narbutis Z, Vanags A, et al. Evaluation of malignant parathyroid tumours in two European cohorts of patients with sporadic primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Arch Surg*. 2016;401(7):943-951. doi:10.1007/s00423-015-1361-4.
102. Parfitt AM, Wang Q, Palnitkar S. Rates of cell proliferation in adenomatous, suppressed, and normal parathyroid tissue: Implications for pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):863-869. doi:10.1210/jc.83.3.863.
103. Özbey N, Erbil Y, Ademoğlu E, Özarmağan S, Barbaros U, Bozbora A. Correlations between vitamin D status and biochemical/clinical and pathological parameters in primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2006;30(3):321-326. doi:10.1007/s00268-005-0239-y.
104. Schwarz P, Body JJ, Cáp J, et al. The PRIMARA study: A prospective, descriptive, observational study to review cinacalcet use in patients with primary hyperparathyroidism in clinical practice. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(6):727-735. doi:10.1530/EJE-14-0355.