



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

**EL REGRESO DE LA EXPLORACIÓN BILATERAL DE CUELLO PARA EL MANEJO
DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO: TÉCNICA INNOVADORA EN MÉXICO**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA:

DRA. BEATRIZ DE RIENZO MADERO

PROFESOR TITULAR
DR. JORGE A. ORTIZ DE LA PEÑA RODRIGUEZ

PROFESORES ADJUNTOS
**DR. RAUL ALVARADO BACHMANN
DR. SAMUEL KLEINFINGER MARCUSCHAMER
DR. ENRIQUE JEAN SILVER**

ASESOR
DR. RODRIGO ARRANGOIZ MAJUL

México D.F. Noviembre 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. JOSE HALABE CHEREM
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTRO MÉDICO ABC

DR. JORGE A. ORTIZ DE LA PEÑA RODRIGUEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. RAUL ALVARADO BACHMANN
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO

DR. SAMUEL KLEINFINGER MARCUSCHAMER
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO

DR. ENRIQUE JEAN SILVER
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO

DR. RODRIGO ARRANGOIZ MAJUL
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá, mi papá, mis hermanos Ale y Aroldo, y a Mario que sin su apoyo, paciencia y cariño nada de esto hubiera sido posible.

Al Dr. Fernando Quijano por todos los consejos y apoyo a lo largo de mi carrera y residencia, por enseñarme que la excelencia va de la mano de la integridad y la templanza, así como los detalles importantes que dejan de hacer de la cirugía una simple técnica y la convierten en un arte.

Al Dr. Carlos Belmonte por haberme dado la oportunidad de hacer mi residencia en el ABC, por haberme enseñado cosas invaluable dentro y fuera de quirófano, y las cualidades que debe tener un médico. Por su interés en la enseñanza y en ser un apoyo para los residentes. Estoy segura que no solo yo, pero muchos de mis compañeros lo estiman y se lo agradecen.

Al Dr. Cesar Decanini por todos los consejos médicos y de vida, por todo el apoyo que me ha brindado a lo largo de mi residencia, por enseñarme de responsabilidad y que el éxito va acompañado de trabajo arduo y perseverancia.

Al Dr. Jorge Ortiz de la Peña que siempre se ha preocupado por la enseñanza de los residentes, tanto en el ámbito médico y quirúrgico, como en el profesional y el personal. Por inculcarnos el buscar siempre la excelencia, y que “para serlo, hay que parecerlo.”

Al Dr. Raúl Alvarado por ser maestro y amigo. Por enseñarme muchas cosas de la cirugía endócrina y compartir conmigo su pasión por la misma.

Al Dr. Rodrigo Arrangoiz por las clases apasionadas y un especial agradecimiento por la asesoría y corrección de mi tesis; sin su ayuda no hubiera sido posible realizar este trabajo.

A todos los profesores de curso que nos impartieron clases a los residentes, transmitiéndonos su pasión por la enseñanza y la cirugía. Ustedes son parte integral de la formación de los residentes y contribuyen de manera fundamental a la excelencia de este programa: Dr. Leopoldo Castañeda, Dr. Martín Vega, Dr. Samuel Kleinfinger, Dr. Raúl Alvarado, Dr. Rodrigo Arrangoiz, Dra. Pilar Benítez, Dr. Jaime Valdés, Dr. Eduardo Moreno.

De manera especial agradezco a todos los cirujanos del Cuerpo Médico del Centro Médico ABC por ser parte de mi formación integral. Por permitirnos a los residentes aprender todos los días de su experiencia y de sus pacientes. Agradezco a cada uno de ustedes por sus consejos, enseñanzas y amistad: Dr. Carlos Robles, Dr. Gil Mussan, Dr. Horacio Montañez, Dr. Ángel Martínez, Dr. Antonio Spaventa, Dr. Carlos Zerrweck, Dr. Martín Vega, Dr. Jorge Obregón, Dr. Jorge Santín, Dr. Roberto Hernández Peña, Dr. Gonzalo Hagerman, Dr. Enrique Jean, Dr. Luis Navarro, Dr. Pablo Orozco, Dr. Pablo Vidal, Dr. Antonio Maffuz, Dr. Adrian Cravioto, Dr. Jaime Valdés, Dr. Claudio Ramírez, Dr. Rafael Padilla, Dr. Leopoldo Guzmán Navarro, Dr. Alberto Chousleb, Dr. Samuel Schuchleib, Dr. Lorenzo Soler, Dr. Guillermo Rojas, Dr. Daniel Kajomovitz.

ÍNDICE

Resumen	6
<hr/>	
Introducción	8
<hr/>	
Justificación	16
<hr/>	
Material y Métodos	17
<hr/>	
Resultados	22
<hr/>	
Discusión	32
<hr/>	
Conclusiones	44
<hr/>	
Bibliografía	45
<hr/>	

RESUMEN

Introducción: El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es una enfermedad benigna con potencial maligno. Es más común en mujeres mayores de 50 años de edad, con una incidencia de 1 en cada 75 personas en esta población. El 95% de los pacientes son sintomáticos, siendo los más comunes los síntomas neuro-psiquiátricos. El manejo del HPTP es quirúrgico. Proponemos utilizar una técnica quirúrgica que se caracteriza por una exploración bilateral de cuello en la que se mide la funcionalidad *ex vivo* de las cuatro glándulas para así determinar cuál(es) debe(n) ser extirpada(s).

Material y métodos: Estudio retrospectivo, observacional, de una cohorte prospectiva de 36 pacientes consecutivos con diagnóstico de HPTP operados en nuestro hospital por un solo cirujano. Se confirmó el diagnóstico con niveles de calcio y paratohormona (PTH) sérico y se utilizaron los criterios de NIH para determinar los pacientes candidatos a cirugía. Para el procedimiento, se inyecta sestamibi con Tc-99m 1 a 2 horas previo a la cirugía, se realiza de una exploración de las cuatro glándulas paratiroides a través de una incisión de 2 a 3 cm, se mide su funcionalidad *ex vivo* y se extirpan las glándulas hiperfuncionantes. Adicionalmente se midió PTHi transoperatoria de acuerdo a los criterios de Miami. Se realizó seguimiento clínico y bioquímico a la semana, 3 semanas, 8 semanas y 1 año postoperatorio.

Resultados: El 100% de los pacientes fueron sintomáticos. Los valores promedio preoperatorios de calcio sérico fueron 10.13 ± 0.6 mg/dl, y los de PTH 93.82 ± 43.45 ng/ml. El 52.7% tuvieron un estudio sestamibi con Tc-99m negativo y el 44.4% positivo para un adenoma único. El 19.4% presentaron un adenoma único, 36.1% doble adenoma, 33.3% triple adenoma y 11.1% hiperplasia. Los adenomas presentaron una

funcionalidad sobre la basal de 71% y las glándulas hiperplásicas de 20%. Todos los pacientes presentaron disminución en los valores de calcio sérico y PTH postoperatorio. Hubo una falla al tratamiento en 5.5% de los casos, y ningún paciente presentó una complicación grave.

Conclusiones: La exploración bilateral de cuello radioguiada para medir la funcionalidad de las cuatro glándulas paratiroides ex-vivo y así extirpar toda(s) la(s) glándula(s) hiperfuncionante(s) ofrece una tasa de curación similar a la de la exploración bilateral de cuello clásica y mayor a la descrita para cirugía dirigida o unilateral, y una morbilidad y mortalidad similar. Proponemos esta técnica como segura, eficaz, y asociada a menores gastos hospitalarios, y una alternativa para ser realizada en nuestro país.

El Regreso de la Exploración Bilateral de Cuello para el Manejo de Hiperparatiroidismo Primario: Técnica Innovadora en México

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo se debe a un hiperfuncionamiento de las glándulas paratiroides que resulta en una sobreproducción de la hormona paratiroidea (PTH) y una consecuente fluctuación o elevación de niveles del calcio sérico.^[1] El hiperparatiroidismo primario (HPTP) tiene como resultado la hipercalcemia secundaria a la producción excesiva de PTH, generalmente debido a un adenoma paratiroideo en el 85% al 90% de los casos, dobles adenomas en un 6.8% al 9.2% de los casos, hiperplasia multiglandular en < 3% de los casos, triple adenomas en un 0.2% de los casos, y carcinoma en 1% al 3.8 % de los casos.^[1-4]

La incidencia anual del HPTP esporádico es de 34 a 120 casos por 100,000 personas año, con una relación mujer-hombre de 3:1 (75.1% mujeres y 24.9% hombres), edad promedio al diagnóstico de 59.9 ± 13 años, y una incidencia pico en mujeres mayores de 50 años edad, población en la cual aumenta la incidencia a 1 en 75.^[1, 2, 5, 6] El HPTP es una enfermedad benigna con potencial maligno que aumenta la morbilidad y mortalidad de los pacientes, disminuyendo su expectativa de vida en promedio 5 a 6 años.^[7-9] El diagnóstico del HPTP se realiza generalmente al detectar un nivel sérico de calcio elevado en la presencia de niveles de la PTH elevados.^[10] Los valores promedio al diagnóstico en pacientes con HPTP son de calcio sérico de 10.9 ± 0.6 mg/dl y PTH de

120 pg/ml.^[1, 11] En aproximadamente 2.5% de los casos se puede realizar el diagnóstico con niveles de calcio dentro de rangos de normalidad (hiperparatiroidismo normocalcémico),^[1, 10] y en un 10% al 20% con una PTH moderadamente elevada o anormalmente normal^[1, 12] (ejemplo calcio sérico de 10.5 mg/dl y una PTH de 50 pg/ml). En un estudio de 10,000 pacientes se encontró que 85.6% de los pacientes con HPTP tenían niveles de calcio sérico < 11.5 mg/dl, y el 69% nunca tuvo niveles > 11.4 mg/dl.^[1] Además se encontró que el 74% de los pacientes tuvieron al menos un nivel de calcio sérico dentro de límites normales en algún momento de su valoración.^[1] También encontraron que los valores medios de PTH en pacientes con HPTP eran de 105.8 pg/ml, con 16.5% de los pacientes presentando valores de PTH dentro de rangos de normalidad y el 10.5% de los pacientes sin haber presentado un valor de PTH > 65 pg/ml.^[1] En el análisis de datos de este estudio se describió que los pacientes con HPTP presentan, adicionalmente, fluctuación en los niveles de calcio sérico y PTH, encontrando una variabilidad promedio de 0.4 ± 0.33 mg/dl en niveles de calcio sérico en los pacientes diagnosticados con HPTP; por lo que este autor recomienda que dicha variabilidad sea incluida dentro del diagnóstico bioquímico de esta enfermedad.^[1]

Muchos autores citan que la gran mayoría de los casos del HPTP son asintomáticos (80%) tomando en cuenta solamente los síntomas clásicos de HPTP (*bones, stones, abdominal moans, psychic groans and fatigue overtones*) y no toman en cuenta los síntomas inespecíficos de la enfermedad. Evidencia clínica ha mostrado que más del 95% del HPTP es sintomático y solo la minoría es realmente asintomática.^[13-19] La manifestación clínica más común son síntomas neuro-cognitivos inespecíficos como: fatiga crónica, irritabilidad, labilidad emocional, depresión en un 17-34%,^[20] alteraciones

en la memoria, disminución de la capacidad para concentrarse, reflejos disminuidos, disminución del libido, e insomnio.^[15, 17-19, 21, 22] Estos pacientes, antes no identificados como sintomáticos, han sido erróneamente clasificados como “asintomáticos.”^[15, 17-19, 21-23] Otros padecimientos asociados son:^[15, 16, 19, 20, 23] osteopenia u osteoporosis en 25% al 38%,^[11, 16, 19, 20] estreñimiento en un 14% al 27%,^[20] cefalea, mialgias, artralgias, dolor óseo en un 41% al 63%,^[19, 20] prurito, caída de pelo, nefrolitiasis en un 20 a 25% de los casos,^[16, 20] enfermedad ácido-péptica refractaria a tratamiento médico,^[24] colelitiasis,^[25] pancreatitis en 1.5%,^[26] disminución de la función renal (que se manifiesta clínicamente como poliuria, polidipsia, y nicturia),^[16, 20] y alteraciones cardiovasculares (hipertrofia del ventrículo izquierdo, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, eventos cerebrales vasculares, y arritmias cardíacas).^[16, 27-29] La tabla 1 resume los síntomas de HPTP. Adicionalmente, algunos estudios han mostrado que esta enfermedad aumenta al doble el riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer como el cáncer de mama,^[30-34] cáncer renal,^[33] cáncer de colon^[33] y cáncer de próstata.^[35]

Tabla 1. Síntomas de HPTP.^[17, 20]

Síntomas de HPTP	
Neuro-Cognitivos	Fatiga (principal síntoma) Labilidad emocional Depresión Malestar general Disminución de la habilidad de completar la rutina diaria en casa o el trabajo Disminución de la interacción social Irritabilidad Cefalea recurrente Alteraciones de la memoria Dificultad para concentrarse Ansiedad
Ósteo-Musculares	Osteoporosis Osteopenia Dolor de huesos Dolor de piernas Debilidad de músculos proximales
Renales	Nefrolitiasis

	Nefrocalcinosis
	Polidipsia
	Poliuria
	Nicturia
Gastro-Intestinales	Enfermedad ácido-péptica
	Dolor abdominal inespecífico
	Náusea o vómito
	Anorexia
	Pirosis
	Constipación
	Colelitiasis
	Pancreatitis
Dermatológicos	Prurito
Cardiovasculares	Hipertensión arterial sistémica
	Hipertrofia del ventrículo izquierdo
	Enfermedad coronaria
	Eventos cerebrovasculares
	Arritmias cardíacas

No existe tratamiento médico para el HPTP; el único manejo es quirúrgico, alcanzando tasas de curación del 90% al 100% según la técnica utilizada.^[3] Todos los pacientes con HPTP sintomático con confirmación bioquímica del diagnóstico deben de ser sometidos a manejo quirúrgico.^[16, 21, 28, 36-40] Se recomienda cirugía para los pacientes “asintomáticos”, que corresponden a menos del 5% de los casos,^[15, 17-19, 21, 22, 37] que cumplen con uno de los siguientes criterios:^[16, 36] 1) T-score < -2.5 en cualquier sitio (lumbar, columna vertebral, cadera, radio) o historia de fractura patológica;^[41] 2) Edad < 50 años; 3) aclaramiento de creatinina < 60 ml/min/1.73 m²; 4) Niveles de calcio sérico > 1 mg/dl por encima del valor de referencia del laboratorio (corroborado en 3 ocasiones y habiendo suspendido 4 a 6 semanas previas medicamentos que interfieren con los niveles de calcio sérico);^[42] 5) Pacientes a los cuales no se les puede realizar un seguimiento adecuado.

Felix Mandl, en 1925, describió y realizó la primera paratiroidectomía con exploración bilateral de cuello, considerada como el estándar de oro para el manejo del HPTP hasta

los años 90's.^[43-45] La técnica original para el manejo quirúrgico del HPTP consistía en la realización de una exploración bilateral de cuello en la que se buscaba localizar las cuatro glándulas paratiroides para extirpar la que se encontraba macroscópicamente alterada. Se confirmaba la extirpación de una glándula alterada con estudios histopatológicos.^[43, 45] La tasa de curación con este abordaje alcanzaba el 95%.^[45] Este abordaje quirúrgico tomaba mucho tiempo, tenía una gran morbilidad asociada a lesión de estructuras del cuello y un resultado cosmético final inaceptable. Investigadores empezaron a buscar métodos para convertir esta cirugía en un procedimiento menos mórbido y más rápido.^[43, 46-48] Con la aparición del sestamibi con tecnecio-99 metastable (Tc-99m)^[43, 49-53] y la medición de PTH rápida,^[47, 54-58] se comenzó a abandonar esta técnica, adoptando una más dirigida con tasas de curación del 90 al 95%.^[46, 52, 55]

El desarrollo de la tecnología del sestamibi con Tc-99m en los 90's, permitió localizar la glándula hiperfuncionante y volver la cirugía más dirigida eliminando la exploración bilateral de cuello.^[43, 49-52] Cuando esta tecnología se describió para el manejo del HPTP se implementó solo para guiar la cirugía sin tener ningún valor confirmatorio del diagnóstico (erróneamente interpretado por los médicos clínicos como método confirmatorio de diagnóstico de HPTP), ya que hasta un 35% de los casos de HPTP tienen un estudio negativo.^[59] Adicionalmente, se desarrolló la tecnología para tener mediciones de PTH en un corto tiempo (PTH rápida o PTHi), permitiendo valorar los cambios en los niveles de dicha hormona durante el transoperatorio y así confirmar que se había resecado la glándula anormal durante el procedimiento quirúrgico.^[47, 49-51] Estas dos tecnologías llevaron al desarrollo de técnicas quirúrgicas dirigidas a la localización y extirpación de la glándula hiperfuncionante sin la visualización y valoración macroscópica

de las cuatro glándulas paratiroides.^[47] La exploración unilateral (se exploran ambas glándulas del lado hipercaptante del sestamibi) o dirigida (se explora solamente la glándula hipercaptante en el sestamibi) se ha convertido en la cirugía de paratiroides más realizada a nivel mundial con tasas de curación de aproximadamente 90%.^[3, 43, 46] Existen criterios bien definidos para la realización de técnicas quirúrgicas dirigidas en el manejo del HPTP esporádico:^[60] 1) Un estudio de sestamibi con Tc-99m que demuestre una lesión con captación de la radioactividad que sea diferente que la tiroides y el resto del estudio sin datos de anormalidad, 2) Pacientes mayores de 25 años de edad, 3) ausencia de historia familiar de HPTP o neoplasia endócrina múltiple (solamente en HPTP esporádico), 4) Ausencia de bocio, 5) Ausencia de historia de ingesta de litio, 6) Ausencia de historia de radiación al cuello, y 7) Ausencia de historia de enfermedades del páncreas, glándula adrenal y pituitaria. Esta técnica quirúrgica consiste en la realización de un estudio sestamibi con Tc-99m preoperatorio para la localización de la glándula hiperfuncionante y con ello hacer una exploración dirigida unilateral.^[43, 49-52] Adicionalmente se miden niveles de PTH preincisión, preexcisión (después de la disección y antes del pinzamiento del aporte vascular de la glándula) y 10 minutos posterior a la excisión de la glándula.^[47, 54, 55, 57, 58] Una disminución $\geq 50\%$ en los niveles de PTHi a los 10 minutos de la excisión de todas las glándulas paratiroides anormales con respecto al valor basal más alto (preincisión o preextirpación) predice niveles normales de calcio sérico postoperatorio (criterios de Miami).^[55] Si esta última condición se cumple, se da por terminado el procedimiento. En caso de no disminuir los niveles de PTHi a los 10 minutos posterior a la excisión, se realiza la búsqueda de otra glándula hiperfuncionante.^[55] Además de tener tasas de éxito mayores al 90%, este abordaje permite disminuir el riesgo de complicaciones relacionadas al tiempo quirúrgico, lesiones

al nervio laríngeo recurrente o laríngeo superior de forma bilateral y resulta más estética.^[43, 46-52, 54, 55, 57, 58]

Para los centros de referencia con grandes volúmenes de paratiroidectomías, una tasa de fallo del 5% al 10% resultaba problemático en cuanto a seguimiento y número de re-intervenciones.^[59] Por lo tanto en el 2005, el Dr. James Norman, que fue uno de los pioneros de la cirugía dirigida de paratiroides,^[52] desarrolló una nueva técnica quirúrgica en la cual realiza una exploración bilateral de cuello a través de una incisión de aproximadamente 2 cm, valora la funcionalidad (la actividad fisiológica) de las cuatro glándulas paratiroides tomando una biopsia *en vivo* de cada una y solo extirpa la glándula o glándulas metabólicamente hiperfuncionantes.^[3, 61] Esta técnica ha sido validada en una serie de más de 5,000 pacientes (32,007 especímenes) en la que reportó una tasa de éxito del 97%.^[3, 61] Existen otros autores que han contribuido en el desarrollo de esta misma técnica y reportan tasas de curación similares.^[49, 50, 62, 63] Esta nueva técnica rompe con el paradigma de 10 años de cirugía dirigida, en donde el uso de la medición de Tc-99m con una gamma sonda para determinar la(s) glándula(s) hiperfuncionante(es) a ser extirpadas, no requiere de confirmación histopatológica, ni laboratorial, disminuyendo de esta forma los falsos negativos.^[3, 46, 51, 53, 61, 64]

La técnica propuesta por el Dr. Norman utiliza el mismo Tc-99m utilizado en el sestamibi, pero con otro enfoque. El Tc-99m, es un derivado isonitrilo lipofílico (proteína marcada con un radiofármaco) que se absorbe y concentra en la membrana interna de la mitocondria y es reflejo de la actividad de producción de ATP de la célula.^[65] No es específica para ningún tejido; su tasa de depósito es directamente relacionada con el

número de mitocondria.^[61, 65, 66] La única función de las células de la glándula paratiroides es la producción de PTH. Por este motivo, la cantidad de ATP que producen las glándulas paratiroides, y por ende las cuentas de retención del Tc-99m, están directamente relacionada a la cantidad de PTH producida.^[61, 65, 66] El periodo de lavado es más rápido en el tejido tiroideo que en el paratiroideo, facilitando la adecuada detección de estas glándulas.^[61, 65, 66] El procedimiento quirúrgico consiste en la inyección del radiofármaco marcado con Tc-99m 1 a 2 horas previo a la incisión.^[61, 62] Posteriormente se mide la radioactividad basal del cuello utilizando una gamma sonda.^[61, 62] Después se realiza una pequeña incisión en la línea media del cuello por la cual se exploran las cuatro glándulas paratiroides. Se toman biopsias de las cuatro glándulas *en vivo* y se evalúa la actividad fisiológica *ex vivo* de cada una utilizando la gamma sonda.^[61, 62] Al comparar la captación del Tc-99m con la medición basal, se puede determinar con exactitud cuál de las glándulas está hiperfuncionante para esta ser extirpada.^[3, 61, 62, 64] Con esta nueva técnica se explora la actividad fisiológica de las cuatro glándulas paratiroides, y se elimina la necesidad de un estudio histopatológico y de la medición de la PTHi transoperatoria con los tiempos quirúrgicos que estos implican.^[3, 61, 62] Además, aumenta la tasa de éxito a un 97% comparado con el 90% de la exploración unilateral o dirigida.^[3, 61, 62]

JUSTIFICACIÓN

Este trabajo fue elaborado y desarrollado para exponer una nueva técnica quirúrgica en nuestro país para el manejo del HPTP que muestra tasas de recurrencia o persistente de la enfermedad menor a las que actualmente se reportan con los métodos dirigidos. También queremos demostrar que en esta era de disminución de gastos hospitalarios esta técnica, al omitir la valoración de la PTH intraoperatoria y el estudio histopatológico transoperatorio, disminuye el tiempo quirúrgico y estudios de laboratorio de manera sustancial, que representa un menor costo en el manejo de esta enfermedad.

Presento este trabajo como un análisis de una técnica quirúrgica que ofrece mayor tasa de curación y acortamiento de tiempo quirúrgico y por ende anestésico en el manejo de hiperparatiroidismo primario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional de una cohorte obtenida de una base de datos prospectiva.

Selección de pacientes y análisis de expedientes ^[50, 61, 62]

Los pacientes candidatos a este procedimiento quirúrgico son los que tienen diagnóstico establecido de HPTP esporádico sintomático o HPTP esporádico asintomático que cumple los criterios actuales para el manejo quirúrgico (Tabla 2). El diagnóstico bioquímico se estableció en pacientes que tenían niveles altos de calcio sérico (por arriba de 10.2 mg/dl) en presencia de niveles de PTH elevados (valor de referencia 10 – 65 pg/ml) o límite superiores.

Tabla 2. Selección de pacientes.^[16, 36]

Selección de Pacientes	
Confirmación bioquímica de HPTP (cumplir ambos criterios)	Calcio sérico > 10.2 mg/dl
HPTP esporádico sintomático	PTH elevada o límite alta (valor de referencia 10-65 pg/ml) Confirmación bioquímica de HPTP con al menos uno de los síntomas mencionados en la tabla 1
HPTP esporádico asintomático	1) T-score < -2.5 en cualquier sitio (lumbar, columna vertebral, cadera, radio) o historia de fractura patológica
Criterios de NIH para manejo quirúrgico	2) Edad < 50 años 3) Aclaramiento de creatinina < 60 ml/min/1.73 m ² 4) Niveles de calcio sérico > 1 mg/dl por encima del valor de referencia del laboratorio (corroborado en 3 ocasiones y habiendo suspendido 4 a 6 semanas previas medicamentos que interfieren con los niveles de calcio sérico) 5) Pacientes a los cuales no se les puede realizar un seguimiento adecuado

Se realizó una revisión retrospectiva de una cohorte mantenida de manera prospectiva de los casos de hiperparatiroidismo primario operados con la técnica descrita a

continuación por un solo cirujano en el Centro Médico ABC desde Abril 2013 hasta Marzo 2015.

Los criterios de inclusión son pacientes con el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario esporádico sintomático o HPTP esporádico asintomático que cumple los criterios actuales para el manejo quirúrgico (Tabla 2) que fueron manejados con la técnica descrita por un solo cirujano, que contaron con constancia de estudios preoperatorios, transoperatorios y postoperatorios, y que cumplieron al menos 2 meses de seguimiento clínico y laboratorial.

Se excluyeron pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario hereditario; HPTP sometidos a otro procedimiento quirúrgico que no fuera en el cuello; pacientes que no contaran con un expediente completo de antecedentes, sintomatología, estudios de gabinete y laboratorio; y los que no cumplieron con el tiempo de seguimiento establecido.

De cada expediente se analizó: género del paciente; edad; antecedentes heredo-familiares de hiperparatiroidismo u otra patología endocrina; antecedentes personales patológicos de factores de riesgo asociados a hiperparatiroidismo primario (radiación); sintomatología asociada al diagnóstico de hiperparatiroidismo primario (Tabla 1); estudios de laboratorio y gabinete preoperatorios: niveles de calcio sérico, PTH, cloro, fosforo, 25-OH vitamina D, resultados de sestamibi en caso de contar con el estudio, ultrasonido (US) de cuello; densitometría perioperatoria; sestamibi el día de la cirugía; niveles basales y transoperatorios de PTHi y conteo con gamma sonda; estudio histopatológico de las glándulas extirpadas; niveles de calcio y PTH en el primer día postoperatorio y a

los 2 meses de seguimiento; presencia o ausencia de sintomatología de HPTP a los 2 meses de seguimiento; y complicaciones asociadas con el procedimiento quirúrgico.

Técnica del Sestamibi [50, 61, 62, 67]

Se realiza escaneo con Sestamibi con Tc 99-m 1.5 a 2 horas previo a la cirugía. Se inyectan 20 a 25 mCi de sestamibi Tc-99m (0.3 mCi/kg para pacientes obesos). Se obtienen imágenes planares y oblicuas anteriores a los 15 y 60 minutos posteriores a la inyección del radiofármaco. Todas las imágenes fueron revisadas por el radiólogo nuclear y el cirujano. Inmediatamente posterior al estudio, el paciente pasa a quirófano para manejo quirúrgico.

Procedimiento quirúrgico [50, 61, 62, 67]

Se administra anestesia general con intubación orotraqueal. Se coloca al paciente en decúbito supino con hiperextensión cervical mínima. Se realiza el escaneo con una gamma sonda posicionándola lateral y paralela a la carótida (a nivel del borde posterior del musculo esternocleidomastoideo) a nivel del cartílago tiroides, obteniéndose el conteo basal (Fig. 1a). Se obtiene una muestra de PTHi. Se realiza incisión transversa de aproximadamente 2 cm de longitud en línea media, a la altura del cartílago cricoides (Fig. 1b). Posterior a la elevación de colgajo subplatismal y separación de músculos pretiroideos, se identifica una de las glándulas paratiroides (superior o inferior), se libera de su cápsula y se toma una biopsia. Se mide conteo *ex vivo* con la gamma sonda para determinar la actividad fisiológica de la glándula (Fig. 1c). Se realiza mismo procedimiento con las otras tres glándulas paratiroides.^[61, 62] Las glándulas que reportan conteo mayor a 18% al 20% de la basal son compatibles con un adenoma, las que reportan un conteo

de 10% al 16% son compatibles con hiperplasia, y los ganglios linfáticos, paratiroides normales y grasa no contienen más de 2.2% de la actividad basal.^[48, 64] Las glándulas con conteo compatible con adenoma o hiperplasia son resecadas en su totalidad. Se obtiene un nuevo conteo con gamma sonda de la glándula paratiroides extirpada (Fig. 1d). Se prosigue a toma de muestra de PTHi a los 10^[55, 58], 20^[56] y 30 minutos posterior a la resección de la(s) glándula(s) paratiroides identificada(s) como hiperfuncionante(s). El procedimiento puede ser realizado de forma ambulatoria;^[3, 61] sin embargo, por cuestión de políticas de seguros de gastos médicos, los pacientes son hospitalizados durante una noche.

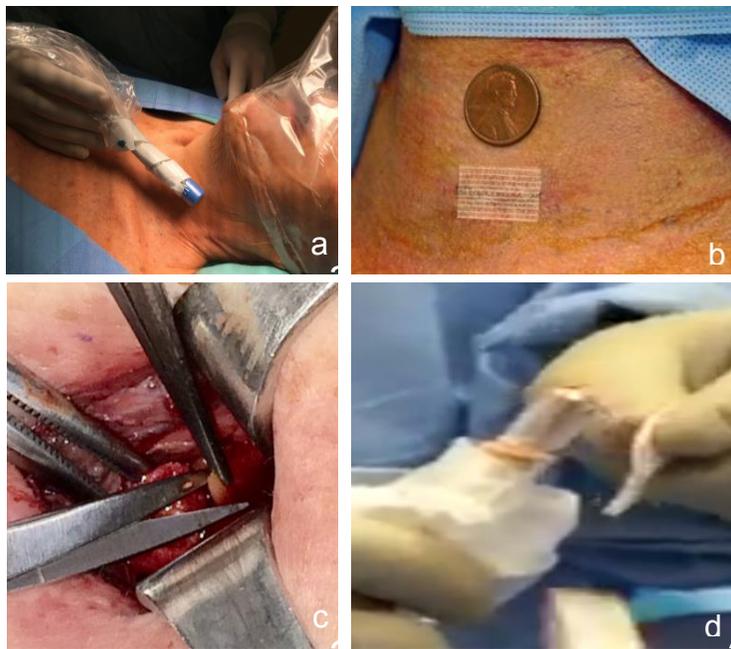


Figura 1. Técnica quirúrgica. a) Conteo basal: escaneo con gamma sonda lateral y paralela a la carótida (en el borde posterior del musculo esternocleidomastoideo) al nivel de cartilago tiroides. b) Incisión: transversa de 2 – 2.5 cm, en línea media, a la altura del cartilago cricoides. c) Medición de la actividad fisiológica de la glándula: se mide conteo de muestra de las glándulas paratiroides *ex vivo* con la gamma sonda. d) Verificación de extirpación de glándula hiperfuncionante: conteo con gamma sonda de la glándula paratiroides extirpada.

Manejo postoperatorio y seguimiento

Desde el postoperatorio inmediato, el paciente recibe suplemento de calcio vía oral con una dosis dependiente de los niveles de calcio sérico preoperatorio y número de glándulas reseçadas.^[68] Se toman mediciones de calcio a las 6 horas postoperatorias y la mañana del día siguiente.^[68] El seguimiento del paciente consiste en revisión con exploración física, interrogatorio a la semana, 3 semanas, 8 semanas, 6 meses y 1 año postoperatorio. Adicionalmente se solicitan estudios de laboratorio (calcio sérico y PTH) a las ocho semanas y anualmente posterior a la cirugía. Se espera una disminución persistente de los niveles de calcio y PTH a largo plazo para definir cura. En caso de presentar elevación de calcio y PTH en menos de seis meses posterior a la cirugía, el paciente presenta hiperparatiroidismo persistente como consecuencia de falla en la técnica quirúrgica y resección incompleta de las glándulas hiperfuncionantes.^[69] En caso de presentar esto mismo más de seis meses posterior a la cirugía, el paciente presenta hiperparatiroidismo recurrente.^[69]

RESULTADOS

Se analizó un total de 40 expedientes de los cuales se incluyeron 36 pacientes y se excluyeron 4 pacientes debido a que no cumplieron con los criterios de inclusión ya que no se realizó la exploración de las cuatro glándulas paratiroides con la toma de biopsia de cada una para la medición de radioactividad comparada con la basal.

De los 36 pacientes, 29 pacientes (80.5%) correspondieron al sexo femenino y 7 pacientes (19.5%) correspondieron al sexo masculino. La edad promedio al momento de la cirugía fue de 57.9 ± 12.7 años (rango 29-87). La mediana de tiempo de seguimiento fueron 3 meses (rango 1-21 meses). Se perdieron dos pacientes a seguimiento antes de las ocho semanas postoperatorias; una por muerte no relacionada al procedimiento quirúrgico ni a la enfermedad, y otra por diagnóstico de Demencia de Alzheimer por lo que los familiares decidieron no continuar con el seguimiento.

De todos los pacientes estudiados ($n = 36$), el 100% (36 pacientes) tenían valores de calcio y PTH preoperatoria, 77.77% (28 pacientes) tenían valores de vitamina D y relación cloro-fósforo, 44.4% (16 pacientes) tenían valores de calcio urinario (el 100% de los pacientes con nefrolitiasis). En cuanto a estudios transoperatorios, al 100% de los pacientes (36 pacientes) se les realizó un estudio de sestamibi con Tc-99m el día de la cirugía, medición de radioactividad basal y de cada una de las glándulas paratiroides en el transoperatorio, medición de la PTH preincisión, y a los 10, 20 y 30 minutos posterior a la extirpación de la(s) glándula(s) paratiroides. Se obtuvieron valores de calcio postoperatorio en el 94.4% de los casos (34 pacientes) en el primer día postoperatorio,

en el 80.5% de los casos (29 pacientes) a las ocho semanas postoperatorias y en un 27.7% de los casos (10 pacientes) al año postoperatorio. Se obtuvieron valores de PTH postoperatoria en el 91.6% de los casos (33 pacientes) en el primer día postoperatorio, en el 80.5% de los casos (29 pacientes) a las ocho semanas postoperatorias y en un 25% de los casos (nueve pacientes) al año postoperatorio.

Los síntomas preoperatorios más comunes fueron los síntomas neuro-psiquiátricos “inespecíficos” en un 94.4% (34 casos), los más comunes siendo depresión, fatiga e irritabilidad en un 61.1% (22 casos) cada uno, seguido de insomnio y labilidad emocional en un 58.3% (21 casos) cada uno. Los otros síntomas que presentaron los pacientes fueron síntomas osteomusculares en un 91.6% (33 casos), urológicos en un 66.6% (24 casos), gastrointestinales en un 58.3% (21 casos), dermatológicos en un 36.1% (13 casos) y cardiovasculares en un 13.8% (5 casos). La tabla 3 resume todos los síntomas presentados por los pacientes.

Tabla 3. Síntomas de los Pacientes

Síntoma	n = 36	Porcentaje (%)
Asintomáticos	0	0
Síntomas neuro-psiquiátricos	34	94.4
• Depresión	22	61.1
• Fatiga	22	61.1
• Irritabilidad	22	61.1
• Labilidad emocional	21	58.3
• Insomnio	21	58.3
• Pérdida de la interacción social	5	13.8
• Pérdida de memoria	15	41.6
• Disminución de la capacidad para concentrarse	14	38.8
• Ansiedad	11	30.5
• Cefalea	9	25

• Disminución del libido	9	25
Síntomas Ósteo-Musculares	33	91.6
• Disminución de la densidad ósea	26	72.2
• Osteopenia	18	50
• Osteoporosis	8	22.2
• Mialgias	17	47.2
• Artralgias	15	41.6
• Debilidad muscular	12	33.3
• Dolor óseo	11	30.5
• Disminución de reflejos	1	2.7
• Fracturas patológicas	0	0
Síntomas Urológicos	24	66.6
• Nicturia	15	41.6
• Poliuria	14	38.8
• Polidipsia	11	30.5
• Nefrolitiasis	11	30.5
Síntomas Gastrointestinales	21	58.3
• Síntomas de ERGE	16	44.4
• Síntomas de enfermedad ácido péptica	12	33.3
• Estreñimiento	7	19.4
• Enzimas hepáticas alteradas	0	0
Síntomas Dermatológicos	13	36.1
• Caída de pelo	9	25
• Prurito	7	19.4
Síntomas Cardiovasculares	5	13.8
• Palpitaciones	5	13.8

Los niveles promedio de laboratorio preoperatorios fueron (Tabla 4): calcio sérico 10.13 ± 0.6 mg/dl (rango 9.16 – 11.6 mg/dl), PTH 93.82 ± 43.45 pg/ml (rango 26.5 – 247 pg/ml), vitamina D 25.12 ± 9.88 pg/ml (rango 9.16 – 59 pg/ml) con el 100% de los pacientes con valores de vitamina D disponibles presentando deficiencia de vitamina D, calcio urinario de 24 horas de 214.5 ± 91.8 mg/24 horas (rango 55- 368 mg/24 horas) con el 100% de los pacientes con calcio en orina de 24 horas disponible con niveles por debajo de 400 mg/24 horas, relación cloro-fósforo 31.86 ± 6.7 (rango 22.27 – 46.95) con el 39% de los

pacientes con dicho valor disponible (11 de 28 pacientes) con una relación > 33:1. La figura 2 muestra los niveles de calcio vs niveles de PTH preoperatoria de los pacientes.

Tabla 4. Laboratorios preoperatorios

Laboratorio (Valor de referencia)	Promedio	DE	Rango
Calcio (8.5-10.5 mg/dl)	10.13	± 0.6	9.16-11.6
PTH (14-73 pg/ml)	93.82	± 43.45	26.5-247
Vitamina D (18-72 pg/ml)	25.12	± 9.88	9.16-59
Ca urinario de 24 hrs (20-275 mg/24 hrs)	214.5	± 91.8	55-368
Relación C/P (<33:1)	31.86	± 6.7	22.27-46.95

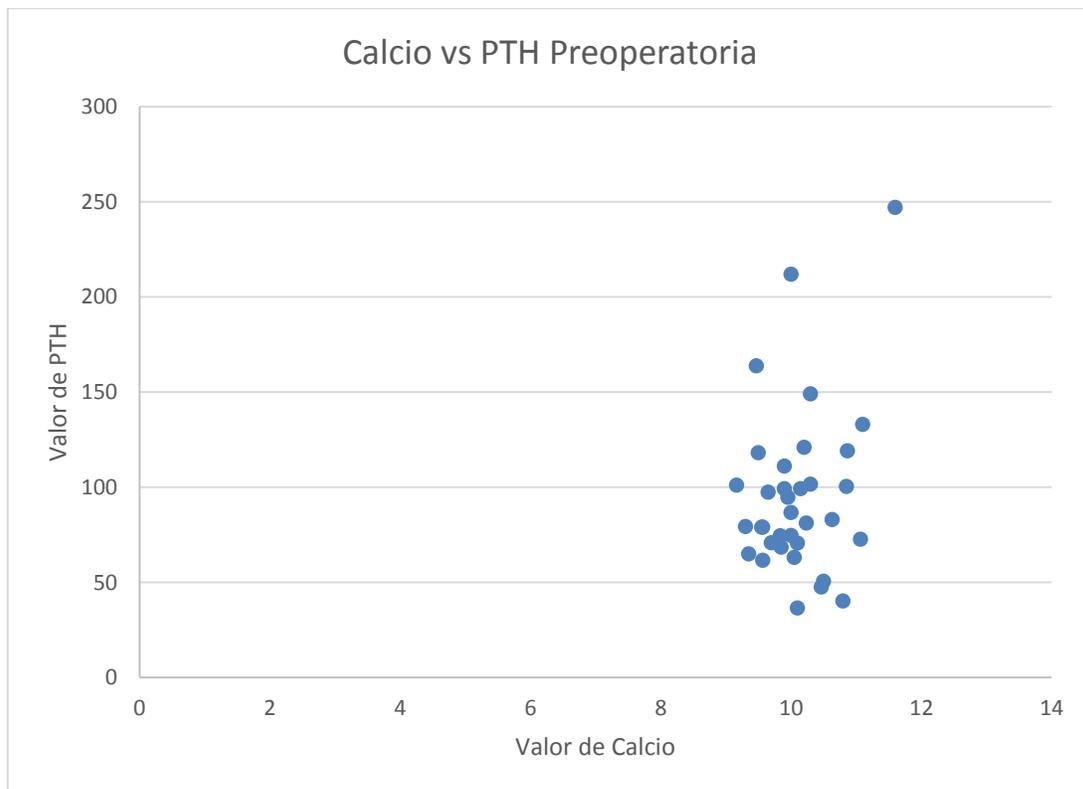


Figura 2. Niveles de calcio sérico vs niveles de PTH sérico preoperatorios

De los 36 pacientes estudiados, 11 presentaron nefrolitiasis (30.55%). Estos pacientes tuvieron un calcio sérico preoperatorio de 9.99 ± 0.39 mg/dl y un calcio urinario en 24 horas de 234.65 ± 47.85 mg/24 horas, ninguno con calcio urinario en 24 horas > 400 mg/24 horas. De los 25 pacientes (69.44%) que no presentaron nefrolitiasis, sus niveles promedio de calcio sérico preoperatorio fueron de 10.2 ± 0.64 mg/dl y de calcio urinario en 24 horas de 169.62 ± 123 mg/24 horas. Estos resultados se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Niveles de calcio sérico y calcio urinario en 24 horas

	Calcio Sérico (mg/dl)	DE	Calcio urinario (mg/24 hrs)	DE
Con nefrolitiasis (n=11, 30.55%)	9.99	± 0.39	234.65	± 47.85
Sin nefrolitiasis (n=25, 69.44%)	10.2	± 0.64	169.625	± 123

Como complemento a los estudios preoperatorios, por el alto índice de patología tiroidea concomitante descrita en la literatura, se les realizó un US de cuello a 20 de los 36 los pacientes (Tabla 6a). De estos 20 pacientes, 16 (80% de los estudiados) presentaron imágenes de nódulos tiroideos sospechosos de malignidad en el US, siete pacientes (35%) fueron sometidos a una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) y 3 (15%) fueron sometidos a tiroidectomía basados en los resultados de la BAAF. Dos de los tres pacientes tuvieron reporte final de patología con carcinoma papilar de tiroides, y un paciente con diagnóstico final de bocio multinodular. La Tabla 6b describe los resultados de la BAAF de los siete pacientes, al igual que el resultado final de patología de los tres pacientes sometidos a tiroidectomía.

Tabla 6a. Resultados de US de cuello

	n = 36	%
US	20	100
Hallazgos positivos en el US	16	80
BAAF	7	35
Tiroidectomía	3	15

Tabla 6b. Reporte de BAAF y Patología de Tiroidectomía.

Reporte BAAF	Reporte de Patología de Tiroidectomía
Bethesda II	
Bethesda IV y V	Carcinoma papilar de tiroides clásico bien diferenciado 0.7cm x0.5cm sin invasión angiolinfática o capsular
Bethesda II	
Bethesda II	
Bethesda II	
Bethesda III y III	Bocio multinodular
Bethesda II	Micro-carcinoma papilar de tiroides con patrón clásico derecho 0.5x0.4 cm e izquierdo 0.2cm

Se les realizó sestamibi con Tc 99-m el día de la cirugía al 100% de los pacientes. El reporte del estudio fue (Tabla 7): sin alteraciones en 19 pacientes (52.7%), adenoma único en 16 pacientes (44.4%), doble adenoma en 1 paciente (2.7%). Ningún paciente tuvo reporte de triple adenoma o hiperplasia. Solamente 6 pacientes de los 36 estudiados (16.6%) tuvieron una correlación positiva con el resultado obtenido con la técnica descrita y posteriormente confirmada por patología. Los resultados finales del diagnóstico de los pacientes (obtenidos con la técnica descrita y posteriormente confirmados por patología) se distribuyeron de la siguiente manera (Tabla 8): adenoma único en 7 pacientes (19.4%), doble adenoma en 13 pacientes (36.1%), triple adenoma en 12 pacientes (33.3%) e hiperplasia en 4 pacientes (11.1%). El nivel promedio de radioactividad basal medida a nivel de la carótida en el borde anterior del músculo esternocleidomastoideo preincisión fue de 254.31 cuentas (rango 60-700). El promedio de la medición de radioactividad de

los adenomas, comparado con la basal, fue de 71%, de las glándulas hiperplásicas de 20% y glándula normal fue de 8.77% (Tabla 9).

Tabla 7. Resultados de Sestamibi con Tc 99-m Preoperatorio

Reporte de Sestamibi	n = 36 (%)
Negativo	19 (52.7)
Adenoma único	16 (44.4)
Doble adenoma	1 (2.7)
Triple adenoma	0 (0)
Hiperplasia	0 (0)

Tabla 8. Resultados con la Técnica Operatoria Radioguiada Confirmados por Patología

Resultado Patología	n = 36 (%)
Adenoma único	7 (19.4)
Doble adenoma	13 (36.1)
Triple adenoma	12 (33.3)
Hiperplasia	4 (11.1)

Tabla 9. Porcentaje sobre la Cuenta Basal de Adenomas, Hiperplasia y Tejido No Paratiroideo

	Cuenta total	Porcentaje Sobre la Basal (%)
Basal	254.3143	100
Adenoma		71
Hiperplasia		20
Glándula normal		8.77

En el transoperatorio se tomaron niveles séricos de PTHi preincisión, además se midieron niveles de PTHi a los 10^[55, 58], 20^[56] y 30 minutos posterior a la resección de la(s) glándula(s) paratiroides identificada(s) como hiperfuncionante(s). Los niveles de PTHi postexcisión se compararon con el nivel basal de PTHi. Si presentaron una disminución $\geq 50\%$ comparado con la basal, se consideró que se cumplieron los criterios.^{[47, 54, 55, 57,}

^{58]} A los 10 minutos 21 pacientes cumplieron los criterios y 15 pacientes no los cumplieron (58.3% y 41.7%), a los 20 minutos 27 pacientes cumplieron los criterios y 9 pacientes no los cumplieron (75% y 25%), y a los 30 minutos 31 pacientes cumplieron los criterios y 5 pacientes no los cumplieron (86.1% y 13.9%). De los 15 pacientes que no cumplieron criterios de disminución de PTHi sérica a los 10 minutos postexcisión, 14 pacientes tuvieron PTH sérica dentro de rangos de normalidad en el primer día postoperatorio y 10 pacientes tuvieron PTH sérica dentro de rangos de normalidad a las ocho semanas postoperatorias; ninguno presentó hiperparatiroidismo persistente o recurrente. De los nueve pacientes que no cumplieron criterios de disminución de PTHi sérica a los 20 minutos postexcisión, los nueve pacientes tuvieron PTH sérica dentro de rangos de normalidad en el primer día postoperatorio y ocho pacientes tuvieron PTH sérica dentro de rangos de normalidad a las ocho semanas postoperatorias; un paciente presentó hiperparatiroidismo persistente y un paciente presentó hiperparatiroidismo recurrente. De los cinco pacientes que no cumplieron criterios de disminución de PTHi sérica a los 30 minutos postexcisión, los cinco pacientes tuvieron PTH sérica dentro de rangos de normalidad en el primer día postoperatorio y cuatro pacientes tuvieron PTH sérica dentro de rangos de normalidad a las ocho semanas postoperatorias; un paciente presentó hiperparatiroidismo persistente y un paciente presentó hiperparatiroidismo recurrente.

En el seguimiento postoperatorio, el 100% de los pacientes presentaron disminución de los niveles de calcio sérico con respecto a la basal. El valor promedio de calcio sérico y PTH preoperatorias fue 10.14 mg/dl (rango 9.1 – 11.6) y 93.82 pg/ml (rango 26.5 – 247) respectivamente. En el primer día postoperatorio los niveles promedio de laboratorio fueron de 8.65 mg/dl (rango 7.7 – 10.1 mg/dl) para calcio sérico y 31.18 pg/ml (rango 1 –

113 pg/ml) para PTH. En los laboratorios de seguimiento a las ocho semanas y año postoperatorio, los niveles promedio de calcio fueron 9.40 mg/dl (rango 7.5 – 10.3 mg/dl) y 9.20 mg/dl (rango 8 – 10.1 mg/dl) respectivamente, y los de PTH fueron 54.87 pg/ml (rango 0.1 – 212 pg/ml) y 47.13 pg/ml (rango 25.2 – 64.4 pg/ml) respectivamente. Los valores de PTH y calcio sérico en el seguimiento postoperatorio se resumen en la tabla 10.

Tabla 10. Laboratorios Postoperatorios

	PTH (pg/ml)	Rango	Ca (mg/dl)	Rango
Preoperatoria	93.82	26.5-247	10.14	9.1-11.6
PO 1	31.18	1-113	8.65	7.7-10.1
PO 8 Semanas	54.87	0.1-212	9.40	7.5-10.3
PO 1 Año	47.13	25.2-64.4	9.20	8-10.1

Las complicaciones postoperatorias se resumen en la tabla 11. El 61.11% de los pacientes no presentaron ninguna complicación relacionada al procedimiento. Ningún paciente presentó infección de herida quirúrgica, hematoma, parálisis permanente del nervio laríngeo recurrente, o hipoparatiroidismo permanente. Solamente dos pacientes (5.55%) tuvieron lesión transitoria del nervio laríngeo recurrente confirmado por laringoscopia indirecta y valoración por otorrinolaringología. Ambos pacientes presentaron resolución completa del cuadro a las ocho semanas postoperatorias. Cinco pacientes (13.88%) presentaron hipoparatiroidismo transitorio manifestado como parestesias que mejoraron con ajustes en el esquema de reposición de calcio vía oral y tuvieron una resolución completa a las ocho semanas postoperatorias. Solamente un paciente (2.77%) tuvo un cuadro de tetania que ameritó manejo intrahospitalario con reposición de calcio intravenoso. Todos los pacientes que presentaron hipocalcemia en

el postoperatorio, tuvieron resolución total de los síntomas sin necesidad de mayor reposición de aporte de calcio a los seis meses postoperatorios. Dos pacientes (5.5%) presentaron falla del manejo quirúrgico, uno con persistencia del hiperparatiroidismo primario y otro con recurrencia de hiperparatiroidismo primario. El paciente que presentó persistencia de hiperparatiroidismo primario tuvo diagnóstico de hiperplasia, y después de una exploración bilateral de cuello formal, solamente se localizaron 3 de las 4 glándulas paratiroides. El paciente que presentó recurrencia del hiperparatiroidismo primario también tuvo diagnóstico de hiperplasia, en él se realizó paratiroidectomía total con implante en el músculo braquio-radial izquierdo. Ambos pacientes están siendo valorados para normar conducta.

Tabla 11. Complicaciones Postoperatorias.

	n = 36 (%)
Sin complicaciones	22 (61.11)
Infección de herida quirúrgica	0 (0)
Hematoma	0 (0)
Parálisis transitoria del Nervio Laríngeo Recurrente	2 (5.55)
Parálisis permanente del Nervio Laríngeo Recurrente	0 (0)
Hipoparatiroidismo transitorio	5 (13.88)
Hipoparatiroidismo permanente	0 (0)
Persistencia o recurrencia de hiperparatiroidismo	2 (5.55)

Por último, en la consulta de las ocho semanas postoperatorias, el 100% de los pacientes presentaron resolución de los síntomas neuro-psiquiátricos que habían presentado previo a la cirugía.

DISCUSIÓN

El hiperparatiroidismo es una enfermedad secundaria al al hiperfuncionamiento de las glándulas paratiroides que lleva a una sobreproducción de PTH y elevación o fluctuación en los niveles de calcio sérico,^[1] con una mayor incidencia en mujeres mayores de 50 años de edad.^[1, 2, 5, 6] Clínicamente está caracterizada por una constelación de síntomas neuro-psiquiátricos, osteomusculares, nefrourinarios, gastrointestinales, dermatológicos y cardiovasculares que afectan la calidad de vida de los pacientes.^[1, 13-19] No existe tratamiento médico para el HPTP. El único tratamiento es quirúrgico, alcanzando tasas de curación del 90 al 100% según la técnica utilizada.^[3] Desde que se realizó la primera cirugía para manejo de esta enfermedad en 1925, se han descrito múltiples técnicas buscando la mejor relación de tasa de cura de la enfermedad y menor morbilidad asociada.

En este estudio, la incidencia de hiperparatiroidismo primario fue mayor en pacientes del sexo femenino (80.5%) que en el sexo masculino (19.5%) con una relación 4:1, y una edad promedio al diagnóstico de 57.9 ± 12.7 años de edad, similar a lo reportado en la literatura de una relación mujer-hombre de 3:1 y edad promedio de diagnóstico de 59.9 ± 13 años.^[1, 2, 5, 6]

El HPTP es una enfermedad con repercusiones sistémicas que afectan tanto la calidad como expectativa de vida de los pacientes. En nuestra población de estudio no hubo pacientes con hiperparatiroidismo asintomático (Tabla 3), siendo los síntomas neuro-psiquiátricos, considerados síntomas “inespecíficos” de la enfermedad, los más

frecuentemente observados en el 94.4% de los pacientes. Estos abarcan la depresión, fatiga, irritabilidad, labilidad emocional, insomnio, pérdida de la interacción social, pérdida de la memoria, disminución de la capacidad para concentrarse, ansiedad, cefalea y disminución de la libido. Esto concuerda con lo observado en la literatura en el cual solamente el 5% de los pacientes presentan hipercalcemia asintomática.^[13-22, 37] Es importante enfatizar este dato, ya que su calidad de vida mejora sustancialmente posterior al manejo quirúrgico,^[16-19, 21, 22, 37, 40-42] y por ende deben ser considerados dentro de la población sintomática candidatos a manejo quirúrgico.

El 91.6% de los pacientes presentaron síntomas ósteo-musculares, con 72.2% de los pacientes presentando disminución de la densidad ósea, 50% osteopenia y 22.2% osteoporosis. Esto concuerda con la literatura médica en el cual aproximadamente 20% al 38% de los pacientes presentan osteoporosis y hasta 80% disminución en la densidad ósea que predispone a los pacientes a fracturas patológicas.^[11, 15, 16, 20, 37] Este es considerado uno de los síntomas clásicos de la enfermedad e indicación de manejo quirúrgico.^[16, 36] Otros síntomas ósteo-musculares que presentaron nuestros pacientes, también considerados dentro de los síntomas “inespecíficos” de la enfermedad, fueron mialgias en un 47.2%, artralgias en un 41.6%, debilidad muscular proximal en un 33.3%, dolor óseo en un 30.5% y disminución de los reflejos ósteo-tendinosos en un 2.7%. Esto concuerda con lo reportado en la literatura como otra constelación de manifestaciones clínicas asociadas al hiperparatiroidismo primario.^[15, 16, 18-20, 37]

Otros síntomas que predominaron en nuestra población estudiada fueron los síntomas urológicos en un 66.6% de los pacientes. El 41.6% de los pacientes presentaron nicturia,

el 38.8% presentaron poliuria y el 30.5% de los pacientes presentaron polidipsia. Esto también concuerda con la literatura como parte de las manifestaciones clínicas “inespecíficas” de la enfermedad.^[15, 16, 18, 19, 37] El 30.5% de los pacientes presentaron nefrolitiasis, considerado un síntoma clásico de la enfermedad e indicación de paratiroidectomía.^[16, 20, 36, 37]

El 58.3% de los pacientes presentaron síntomas gastrointestinales, con el 44.4% presentando síntomas de enfermedad por reflujo gastro-esofágico y el 33.3% presentando síntomas de enfermedad ácido-péptica, ambos confirmados por endoscopia, y correlacionado con lo reportado en la literatura.^[15, 16, 20, 24, 37] El 19.4% de los pacientes presentaron estreñimiento, y ninguno de nuestros pacientes presentó alteraciones en las enzimas hepáticas, ambos considerados síntomas “inespecíficos” de la enfermedad.^[15-18, 20, 37]

Otros síntomas “inespecíficos” de HPTP que presentaron nuestros pacientes fueron síntomas dermatológicos (36.1%), como caída de pelo (25%) y prurito (19.4%) y síntomas cardiovasculares caracterizados por palpitaciones (13.8%). Esto concuerda con la literatura como parte de los síntomas que caracterizan al hiperparatiroidismo primario.^[17, 18, 23, 27, 29, 30, 41] En la literatura se reportan estudios en los que la hipercalcemia está asociada a disfunción del ventrículo izquierdo, enfermedad coronaria y arritmias cardiacas que afectan la expectativa de vida de los pacientes y corrige posterior a la paratiroidectomía,^[27-29, 38, 41] enfatizando aún más la importancia del manejo quirúrgico en de esta enfermedad. Desafortunadamente, en nuestra población no se realizó un estudio de ecocardiografía antes y después del manejo quirúrgico para corroborar este dato.

Nuestro estudio apoya lo citado en la literatura de que el HPTP se presenta con múltiples síntomas inespecíficos y que el hiperparatiroidismo realmente asintomático es una entidad rara presente en menos del 5% de los pacientes.^[13-22, 37] Cabe recalcar que siendo el 100% de nuestra población pacientes con HPTP esporádico sintomático, todos fueron intervenidos quirúrgicamente. El 100% de los pacientes refirieron mejoría en sus síntomas y calidad de vida en la consulta de seguimiento a las ocho semanas después del procedimiento quirúrgico. Esto concuerda con lo reportado en la literatura de mejoría estadísticamente significativa en cuestionarios de calidad de vida y estudios de memoria y concentración.^[1, 13, 17-19, 21, 22, 28, 37-41] Uno de los limitantes de nuestro estudio, al ser un estudio retrospectivo sobre una base de datos recolectada de manera prospectiva, es que no se les realizó un estudio de calidad de vida ni de funciones neuro-cognitivas previo al manejo quirúrgico para poder ser comparado con los resultados posterior a la cirugía y así tener un dato objetivo que nos hablara de un mejoramiento en estos dos parámetros posterior al manejo quirúrgico de los pacientes con HPTP.

Los valores de laboratorio promedio en nuestra población que permitieron realizar el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario caracterizado por hipercalcemia en la presencia una PTH elevada o anormalmente normal, fueron de calcio sérico 10.14 ± 0.6 mg/dl y PTH de 93.82 ± 43.45 pg/ml, con una variabilidad en los niveles de calcio sérico entre dos tomas de 0.66 mg/dl. Esto concuerda con lo reportado en la literatura de valores de calcio sérico promedio de 10.9 ± 0.6 mg/dl y PTH de 120 pg/ml, y una variabilidad de 0.4 ± 0.33 mg/dl.^[1, 10, 11, 37] Cabe recalcar que no existe correlación directa entre el grado de hipercalcemia que presentan los pacientes con los niveles de PTH (Fig. 2),

simplemente ambos se encuentran sobre los niveles de normalidad, dato que correlaciona con lo reportado en la literatura.^[1] Otros valores de estudios de laboratorio diagnósticos que presentaron fueron niveles de vitamina D de 25.13 ± 9.88 pg/ml, niveles de calcio urinario de 214.48 ± 91.8 mg en 24 horas, y una relación cloro-fósforo de 31.86 ± 6.7 . Todos nuestros pacientes presentaron deficiencia de vitamina D, dato que no ha sido correlacionado en la literatura como un factor causante de hipercalcemia que descartaría el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario como tradicionalmente pensado.^[1, 16, 20, 36] Tradicionalmente se ha utilizado un valor de calcio urinario > 400 mg en 24 horas como uno de los criterios diagnósticos de hiperparatiroidismo primario y para descartar hipercalcemia hipocalciúrica familiar, aunque las últimas guías de diagnóstico de hiperparatiroidismo primario publicadas en el 2009 ya no recomiendan este parámetro como una indicación para manejo quirúrgico.^[1, 20, 36] La relación cloro-fósforo $> 33:1$ se ha utilizado como un adyuvante diagnóstico para esta enfermedad, siendo este un valor con alta sensibilidad pero baja especificidad para HPTP.^[1, 20] El 39% de nuestros pacientes presentaron una relación cloro-fósforo $> 33:1$. El valor promedio de calcio urinario en nuestros pacientes fue de 214.48 ± 91.8 mg en 24 horas con un valor máximo de 368 mg en 24 horas, por lo que ninguno de nuestros pacientes, incluyendo los que tuvieron nefrolitiasis, presentó un calcio urinario en 24 horas > 400 mg. Cabe recalcar que la presencia de nefrolitiasis tampoco se correlacionó con los niveles de calcio sérico que presentaron los pacientes, como ha sido mencionado en la literatura.^[1, 20, 70] Los pacientes que tuvieron nefrolitiasis tuvieron un calcio sérico de 9.99 ± 0.39 mg/dl, y los pacientes que no presentaron nefrolitiasis presentaron un calcio sérico de 10.2 ± 0.64 mg/dl.

En la literatura se ha descrito una relación elevada entre patología tiroidea y el hiperparatiroidismo primario, por lo que se recomienda realizarles US de cuello a todos los pacientes con el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario previo al manejo quirúrgico para poder ser manejados en la misma intervención en caso de presentar patología tiroidea concomitante.^[71-78] En nuestra población, se observó que el 80% de los pacientes tuvieron hallazgos positivos en el US sugestivos de patología tiroidea. El 35% tuvieron hallazgos sospechosos de malignidad por US, por lo que fueron sometidos a una BAAF, de los cuales solamente dos (5.55%) de los pacientes tuvieron reporte de Bethesda mayor a III. Se les realizó tiroidectomía a 3 pacientes (un paciente con nódulos que tenía hipotiroidismo solicitó la tiroidectomía). Hubo dos pacientes (5.55%) que tuvieron carcinoma papilar de tiroides sincrónico con el hiperparatiroidismo primario. Esta asociación de nódulos tiroideos y carcinoma papilar de tiroides con hiperparatiroidismo primario ha sido reportada en la literatura en una incidencia similar a la encontrada en nuestra población,^[74, 76-79] haciendo del US preoperatorio un estudio fundamental para el diagnóstico y manejo oportuno de estos pacientes.

Desde 1925 que Felix Mandl describió y realizó la primera paratiroidectomía con exploración bilateral de cuello para manejo del HPTP, el manejo de esta enfermedad ha sido quirúrgico. La exploración bilateral de cuello fue durante mucho tiempo el estándar de oro para el manejo del HPTP,^[44-46] con tasas de curación del 95% al 100%,^[45] hasta los años 90's en los que surgieron nuevas tecnologías. Como descrito en la introducción, en los años 90's se desarrollaron las tecnologías de sestamibi con Tc-99m y la medición de la PTHi que permitieron el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas que a pesar de tener una ligera menor tasa de curación (90% al 95%) tienen la ventaja de presentar una

menor tasa de morbilidad asociada que la reportada en la exploración bilateral de cuello tradicional.^[46, 52, 55]

El estudio con sestamibi Tc-99m permite localizar la(s) glándula(s) hiperfuncionante(s) por lo que ha sido utilizado para realizar una cirugía dirigida unilateral, eliminando la exploración bilateral de cuello.^[43, 49-52] Erróneamente, también ha sido utilizada por los endocrinólogos clínicos como un método confirmatorio de diagnóstico, ya que hasta un 35% de los casos de HPTP tienen un estudio negativo.^[59] Como descrito ampliamente en la introducción, dado que este abordaje en el tratamiento de HPTP que surgió en los 90's tiene una mayor tasa de falla que la exploración bilateral de cuello (hasta 10% vs 5%),^[45, 46, 52, 55] se describieron nuevas técnicas quirúrgicas en las que se utiliza el sestamibi con Tc-99m para valorar la funcionalidad de las cuatro glándulas paratiroides de manera transoperatoria en una exploración bilateral de cuello más limitada, pero con tasas de curación similar (95% al 97%) que la originalmente descrita por Mandl.^[3, 49, 50, 59, 61-63]

Nosotros adoptamos esta nueva técnica quirúrgica para el manejo de nuestros pacientes con diagnóstico de HPTP. Le realizamos un estudio sestamibi con Tc-99m a todos los pacientes el día de la cirugía como descrito en la sección de material y métodos. En todos los pacientes se obtuvieron las imágenes correspondientes con el fin de documentar lo observado en el estudio, y no como un método diagnóstico o de planeación quirúrgica como es utilizado en la cirugía dirigida o unilateral. En nuestros pacientes, el 52.7% presentó un estudio negativo, el 44.4% se observó un adenoma único, en el 2.7% se observó un doble adenoma. No observamos triples adenomas o hiperplasias en nuestra población. En la literatura se ha observado un estudio negativo de sestamibi con Tc-99m

en un 25% al 35% de los pacientes.^[59, 80-82] En nuestra población de estudio, se observó un estudio negativo de sestamibi con Tc-99m en un mayor porcentaje que este. Se ha visto que la probabilidad de tener un estudio de sestamibi positivo está relacionado a los niveles séricos de calcio y PTH.^[80, 81] En un estudio se vio que el 64% de los pacientes con niveles de calcio sérico < 10.5 mg/dl presentaron un sestamibi con Tc-99m positivo, comparado con un 68.5% de pacientes con calcio sérico > 11.4 mg/dl, esto con una diferencia estadísticamente significativa. De la misma forma, los pacientes con una PTH < 90 pg/ml presentaron un sestamibi con Tc-99m positivo en un 57.4% de los casos, comparados con los que tenían una PTH > 170 pg/ml que presentaron un estudio positivo en un 75.3% de los casos.^[81] Esto está corroborado por otro estudio en donde se observó que pacientes con PTH moderadamente elevada tuvieron más probabilidad de tener un estudio de imagen de localización preoperatorio negativo.^[83] Nuestros pacientes presentaron unos niveles promedio de calcio sérico de 10.13 ± 13 mg/dl y de PTH de 93.82 ± 43.45 pg/ml. Esto podría explicar en parte el mayor porcentaje de estudios de localización negativos vistos en nuestra población; o ser un error estadístico debido a que nuestra población de pacientes es chica (error tipo 2). Adicionalmente se ha visto una relación de mayor número de estudios de sestamibi con Tc-99m negativos en pacientes con enfermedad multiglandular.^[80, 84] En un estudio, los pacientes con enfermedad de una sola glándula, el 96% de los estudios fueron positivos y el 4% fueron negativos, comparados con pacientes con enfermedad multiglandular en los que 76% tuvieron un estudio positivo y 24% negativo.^[80] Ambos estudios podrían explicar la mayor tasa de estudios de sestamibi con Tc-99m negativos en nuestra población; sin embargo, se necesitarían más pacientes para corroborar este hallazgo.

La enfermedad multiglandular es más prevalente en pacientes con hiperparatiroidismo primario con una elevación moderada en los niveles de calcio sérico y PTH.^[84-86] Se ha visto una incidencia de enfermedad multiglandular de 20% al 25% en pacientes con elevación moderada de los niveles séricos de calcio y PTH.^[84-86] Esto se observó en poblaciones en las que se realizaron más exploraciones bilaterales (37% vs 12%),^[84] y en las que no se observó una disminución > 50% de la PTHi a los 10 minutos postexcisión.^[85, 86] Nuestros pacientes en promedio presentaron elevaciones moderadas de los niveles de calcio y PTH sérica definidas como un calcio sérico < 11 mg/dl y una PTH < 100 pg/ml. Esto los pondría en la categoría de pacientes más propensos a presentar enfermedad multiglandular. Adicionalmente, la técnica utilizada por nosotros, permite valorar la funcionalidad de cada una de las glándulas y así determinar con exactitud la(s) glándula(s) hiperfuncionante(s).^[3, 49, 50, 59, 61-63] Se corroboró el diagnóstico de glándula(s) alterada(s) por estudio de patología en el cual se vieron alteraciones compatibles con adenoma o hiperplasia que correlacionaron con las medidas por radioactividad sobre la basal en todos los casos. En nuestra población se diagnosticó un adenoma único en un 19.4% de los casos, con el resto de los pacientes presentando enfermedad multiglandular (doble adenoma en un 36.1%, triple adenoma en un 33.3% e hiperplasia en un 11.1%). De haberse utilizado únicamente los métodos de cirugía dirigida descritos en los 90's, hubiéramos presentado un fallo en el manejo quirúrgico de 30.5% por haber realizado una extirpación de una glándula en pacientes con enfermedad multiglandular, y 52.7% hubieran recibido manejo expectante o un exploración bilateral de cuello formal por haber presentado un estudio de sestamibi con Tc-99m negativo. Se necesitan más estudios en los que se realice la exploración bilateral y valoración de la

funcionalidad de las cuatro glándulas en pacientes con hipercalcemia moderada para corroborar esta discrepancia en la incidencia con lo reportado en la literatura.

Nosotros observamos en nuestra población en el estudio radioguiado descrito, que los adenomas corroborados por patología presentaron una radioactividad comparada con la basal de 71%, las glándulas hiperplásicas corroboradas por patología de un 20% de la basal, y 8.77% de la basal de tejido no paratiroideo (tiroides, ganglios linfáticos, grasa). La literatura reporta que una glándula con una cuenta de 18% al 20% sobre la basal debería ser considerado un adenoma, una glándula con 10% al 16% de la basal ser considerada como hiperplásica, una glándula con 1.3% al 2.2% debe ser considerada como normal, tejido que presenta $5.5 \pm 0.7\%$ cuentas sobre la basal ser considerado como tiroideo, y tejido que presenta 1.5-2.2% de cuentas sobre la basal ser considerado como tejido no paratiroideo (ganglio linfático o grasa).^[48, 61, 64] En sus estudios, los autores describieron una cuenta promedio sobre la basal de $56 \pm 9\%$ para adenomas paratiroideos, $7.5 \pm 0.8\%$ (hasta 16%) para glándulas hiperplásicas y un valor menor a 5% para glándulas normales o tejido no paratiroideo.^[48, 61, 64] Con lo descrito en la literatura y observado en nuestro estudio, se elimina la necesidad de estudios de patología o mediciones de PTHi transoperatorias, al tener una medición tangible e inmediata de la(s) glándula(s) hiperfuncionante(s) que debe(n) ser extirpada(s), disminuyendo de esta forma la tasa de fallo de manejo quirúrgico, el tiempo quirúrgico y gastos hospitalarios.

En nuestro estudio continuamos utilizando la medición de PTHi antes de la incisión y a los 10, 20 y 30 minutos de la extirpación de la glándula hiperfuncionante como descrito

en la literatura^[47, 54-58] con la finalidad de comparar ambas técnicas quirúrgicas y describir la factibilidad de la exploración bilateral de cuello radio-dirigida en nuestro medio con resultados similares a los reportados en la literatura. Como descrito en la literatura acerca de la cirugía de paratiroides guiada por PTHi, una disminución > 50% comparada con el valor más alto pre-incisión o pre-extirpación, confirma la adecuada extirpación de la enfermedad (criterios de Miami).^[54, 58] En nuestro estudio, el 58.3% cumplieron estos criterios a los 10 minutos, el 75% a los 20 minutos y el 86.1% a los 30 minutos post-extirpación. La adecuada extirpación de las glándulas hiperfuncionantes se verificó basado en la técnica radioguiada descrita en la sección de material y métodos,^[50, 60, 62, 67] y solamente dos pacientes (5.5%) presentaron falla al manejo quirúrgico. De haberse utilizado los criterios de PTHi, un 13.9% de los pacientes hubieran requerido una exploración formal bilateral de cuello, o hubiera existido una mayor tasa de falla al manejo quirúrgico. Esta potencial falla al manejo quirúrgico hubiera sido similar a la reportada en la literatura de 10% para la técnica de exploración unilateral o dirigida basada en estudios de localización y PTHi.^[46, 52, 55] La técnica utilizada por nosotros en la que se localizan la(s) glándula(s) hiperfuncionante(s) permitió disminuir la tasa de falla al tratamiento a un 5.5% comparable con la reportada en la literatura con esta técnica^[3, 49, 50, 59, 61-63] y a la de las exploraciones bilaterales de cuello tradicionales.^[45] De los pacientes que presentaron falla al tratamiento, en uno solamente se localizaron tres de las cuatro glándulas posterior a una exploración bilateral de cuello formal, y otro paciente tuvo el diagnóstico de hiperplasia y presenta hiperfuncionamiento del remanente reimplantado en el brazo. Todos los demás pacientes presentaron una disminución de los valores de PTH y calcio sérico a niveles de normalidad desde el primer día postoperatorio y durante el seguimiento a las ocho semanas y primer año postoperatorio.

Además de presentar una falla al tratamiento quirúrgico de 5.5% similar a lo reportado en la literatura para esta técnica quirúrgica (3% al 5%) [3, 49, 50, 61-63] y la exploración bilateral de cuello tradicional (0% al 5%),^[45] y por debajo de la falla al tratamiento quirúrgico descrito para cirugía dirigida o unilateral guiada por estudios de localización con sestamibi Tc-99m y PTHi (5% al 10%), nuestros pacientes presentaron tasas de complicaciones postoperatorias similares a las reportadas en la literatura, y ningún paciente presentó una complicación grave. La tasa de mortalidad en nuestra población fue del 0%. No tuvimos pacientes con hematomas en cuello ni infección de herida quirúrgica, lo reportado en la literatura es de 0.3% a 1% de hematomas y hasta 3% de infección de herida quirúrgica.^[87, 88] En la literatura está reportado un 25% al 40% de hipocalcemia transitoria sintomática y un 2% al 5% de hipocalcemias transitorias sintomáticas que requieren manejo con calcio intravenoso.^[88-90] El 13.8% de nuestros pacientes presentaron hipoparatiroidismo transitorio y solamente 2 pacientes (5.5%) requirieron de manejo con calcio intravenoso. Ninguno de nuestros pacientes presentaron hipoparatiroidismo permanente, lo reportado en la literatura posterior a tiroidectomías totales es de 2%.^[88, 91] La parálisis del nervio laríngeo ha sido reportada hasta en un 14% de los pacientes a los que se les realiza exploración bilateral de cuello.^[88, 92, 93] Nosotros presentamos una tasa de 5.5% de parálisis transitoria del nervio laríngeo recurrente y ningún caso de parálisis permanente del nervio laríngeo recurrente.

CONCLUSIONES

El HPTP es una enfermedad benigna con potencial maligno con repercusiones sistémicas que afectan la calidad de vida y disminuye la expectativa de vida de los pacientes. Se debe de reconocer a esta enfermedad como una enfermedad característicamente sintomática y buscar intencionadamente cada uno de los síntomas “inespecíficos” particulares en todos los pacientes. El estándar de oro de tratamiento para estos pacientes es quirúrgico. La exploración bilateral de cuello radioguiada para medir la funcionalidad de las cuatro glándulas paratiroides ex-vivo y así extirpar toda(s) la(s) glándula(s) hiperfuncionante(s) ofrece una tasa de curación similar a la de la exploración bilateral de cuello clásica y mayor a la descrita para cirugía dirigida o unilateral. Además de presentar una tasa de curación de 95%, ofrece una morbilidad y mortalidad similar a la reportada para cirugía dirigida o unilateral. Apoyamos a los grupos que realizan esta técnica quirúrgica y lo proponemos como una técnica segura, eficaz, asociada a menores gastos hospitalarios, para ser realizada en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Norman J, Goodman A, Politz D. Calcium, parathyroid hormone, and vitamin D in patients with primary hyperparathyroidism: normograms developed from 10,000 cases. *Endocr Pract.* 2011;17(3):384-394.
2. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132(3):359-372.
3. Norman J, Lopez J, Politz D. Abandoning Unilateral Parathyroidectomy: Why We Reversed Our Position after 15,000 Parathyroid Operations. *J Am Coll Surg.* 2012; 214(3):260-269.
4. Arrangoiz R, Ridge JA. Parathyroid Carcinoma, in *Textbook of Uncommon Cancer.* Raghavan D, Blanke CD, Johnson DH, Moots PL, Reaman GH, Rose PG, Sekeres MA, John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, NJ, USA. 2012.
5. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, Melton LJ 3rd. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res.* 2006;21(1):171-177.
6. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, Haigh PL, Adams AL. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1122-1129.
7. Zanoocco K, Sturgeon C. How should age at diagnosis impact treatment strategy in asymptomatic primary hyperparathyroidism? A cost-effectiveness analysis. *Surgery.* 2008;144(2):290-298.
8. Zanoocco K, Heller M, Sturgeon C. Cost-effectiveness of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2011;Suppl 1:69-74.
9. Richert L, Trombetti A, Herrmann FR, Triponez F, Meier C, Robert JH, Rizzoli R. Age and gender distribution of primary hyperparathyroidism and incidence of surgical treatment in a European country with a particularly high life expectancy. *Swiss Med Wkly.* 2009;139(27-28):400-404.
10. Fraser W. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2009;374:145-158.
11. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, Jacobs TP, Siris ES, Cafferty M, Parisien MV. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 1989;4(3):283.
12. Nussbaum SR, Zahradnik RJ, Lavigne JR, Brennan GL, Nozawa-Ung K, Kim LY, Keutmann HT, Wang CA, Potts JT Jr, Segre GV. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem.* 1987;33(8):1364.
13. Macfarlane DP, Yu N, Leese GP. Asymptomatic and mild primary hyperparathyroidism. *Annales d'Endocrinologie.* 2015;76(2):120-127.
14. Harrison BJ, Wheeler MH. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1991;15(6):724-729.
15. Nilsson IL, Yin L, Lundgren E, Rastad J, Ekblom A. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe-- nationwide cohort analysis on mortality from nonmalignant causes. *J Bone Miner Res.* 2002;17(Suppl 2):N68.
16. Eigelberger MS, Cheah WK, Ituarte PH, Streja L, Duh QY, Clark OH. The NIH criteria for parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism: are they too limited? *Ann Surg.* 2004;239(4): 528-535.
17. Perrier ND. Asymptomatic hyperparathyroidism: a medical misnomer? *Surgery.* 2005;137(2):127-131.
18. Perrier ND, Balachandran D, Wefel JS, Jimenez C, Busaidy N, Morris GS, Dong W, Jackson E, Weaver S, Gantela S, Evans DB, Grubbs EG, Lee JE. Prospective,

- randomized, controlled trial of parathyroidectomy versus observation in patients with "asymptomatic" primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2009;146(6):1116-1122.
19. Kouvaraki MA, Greer M, Sharma S, Beery D, Armand R, Lee JE, Evans DB, Perrier ND. Indications for operative intervention in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism: practice patterns of endocrine surgery. *Surgery*. 2006;139(4):527-534.
 20. Bargren AE, Repplinger D, Chen H, Sippel RS. Can biochemical abnormalities predict symptomatology in patients with primary hyperparathyroidism? *J Am Coll Surg*. 2011; 213(3):410-414.
 21. Prager G, Kalaschek A, Kaczirek K, Passler C, Scheuba C, Sonneck G, Niederle B. Parathyroidectomy improves concentration and retentiveness in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2002;132(6):930-935.
 22. Solomon BL, Schaaf M, Smallridge RC. Psychologic symptoms before and after parathyroid surgery. *Am J Med*. 1994;96(2):101-106.
 23. Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. *Annals of Surgery*. 1995;222(3):402-414.
 24. Efremidou EI, Liratzopoulos N, Papageorgiou MS, Karanikas M, Pavlidou E, Romanidis K, Manolas KJ. Peptic ulcer perforation as the first manifestation of previously unknown primary hyperparathyroidism. *Case Rep Gastroenterol*. 2007;1(1):21-26.
 25. Broulik PD, Haas T, Adámek S. Analysis of 645 patients with primary hyperparathyroidism with special references to cholelithiasis. *Intern Med*. 2005;44(9):917-921.
 26. Bess MA, Eddis AJ, van Heerden JA. Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association? *JAMA*. 1980;243(3):246-247.
 27. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, Emmolo I, Ugleingo G, Cesario F, Borretta G. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol*. 1999;50:321-328.
 28. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J, Lind L. Left ventricular systolic and diastolic function and exercise testing in primary hyperparathyroidism-effects of parathyroidectomy. *Surgery*, 2000;128(6): 895-902.
 29. 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.
 30. Almquist M, Manjer J, Bondeson L, Bondeson AG. Serum calcium and breast cancer risk: results from a prospective cohort study of 7,847 women. *Cancer Causes Control*. 2007;18:595-602.
 31. Norenstedt S, Granath F, Ekbom A, Bergh J, Lambe M, Adolfsson J, Warnberg J, Zedenius J, Nilsson IL. Breast cancer associated with primary hyperparathyroidism: a nested case control study. *Clin Epidemiol*. 2011;25:103-106.
 32. Almquist M, Bondeson AG, Bondeson L, Malm J, Manjer J. Serum levels of vitamin D, PTH and calcium and breast cancer risk-a prospective nested case-control study. *Int J Cancer*. 2010;127(9):2159-2168.
 33. Nilsson IL, Zedenius J, Yin L, Ekbom A. The association between primary hyperparathyroidism and malignancy: nationwide cohort analysis on cancer incidence after parathyroidectomy. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(1):135-140.
 34. Michels KB, Xue F, Brandt L, Ekbom A. Hyperparathyroidism and subsequent incidence of breast cancer. *Int J Cancer*. 2004;110(3):449-451.
 35. Skinner HG, Schwartz GG. Serum calcium and incident and fatal prostate cancer in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(9):2302-2305.

36. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement for the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:335-339.
37. Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. *Ann Surg.* 1995;222(3): 402-412.
38. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J, Lind L. Maintained normalization of cardiovascular dysfunction 5 years after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2005;137(6):623-638.
39. Pasieka JL, Parsons L, Jones J. The long-term benefit of parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a 10-year prospective surgical outcome study. *Surgery.* 2009;146(6):1006-1013.
40. Babińska D, Barczyński M, Stefaniak T, Oseka T, Babińska A, Babiński D, Sworczak K, Lachiński AJ, Nowak W, Sledziński Z. Evaluation of selected cognitive functions before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397(5):825-831.
41. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenström J, Lundgren E, Tørring O, Varhaug JE, Baranowski M, Aanderud S, Franco C, Freyschuss B, Isaksen GA, Ueland T, Rosen T. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1687-92.
42. Silverberg SJ, Bilezikian JP. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2(9):494-503.
43. Doppman JL, Miller DL. Localization of parathyroid tumors in patients with asymptomatic hyperparathyroidism and no previous surgery. *J Bone Miner Res.* 1991;6(Suppl 2):S153-15.
44. Rogers-Stevane J, Kauffman G. A historical perspective on surgery of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin N Am.* 2008;41:1059–1067.
45. Delbridge LW, Younes NA, Guinea AI, Reeve TS, Clifton-Bligh P, Robinson BG. Surgery for primary hyperparathyroidism 1962-1996: indications and outcomes. *Med J Aust.* 1998;168(4):153-6.
46. Greene AB, Butler R, McIntyre S, Barbosa GF, Mitchell J, Berber E, Siperstein A, Milas M. National Trends in Parathyroid Surgery from 1998 to 2008: A Decade of Change. *J Am Coll Surg.* 2009;209(3):332-343.
47. Irvin GL 3rd, Prudhomme DL, Deriso GT, Sfakianakis G. A new approach to parathyroidectomy. *Ann Surg.* 1994;219:574–579.
48. Norman J. Parathyroid surgery in 2004. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37:63-688.
49. Flynn MB, Bumpous JM, Schill K, McMasters KM. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy. *J Am Coll Surg.* 2000;191(1):24-31.
50. Goldstein RE, Billheimer D, Martin WH, Richards K. Sestamibi Scanning and Minimally Invasive Radioguided Parathyroidectomy Without Intraoperative Parathyroid Hormone Measurement. *Ann Surg.* 2003;237(5):722–731.
51. Goldstein RE, Blevins L, Delbeke D, Martin WH. Effect of minimally invasive radioguided parathyroidectomy on efficacy, length of stay, and costs in the management of primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2000;231(5):732-42.
52. Norman J, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery.* 1997;122:998–1004.
53. Angelos P. An initial experience with radioguided parathyroid surgery. *Am J Surg.* 2000; 180(6):475-477.
54. Carneiro DM, Irvin GL 3rd. New point-of-care intraoperative parathyroid hormone assay for intraoperative guidance in parathyroidectomy. *World J Surg.* 2002;26:1074-1077.

55. Carneiro DM, Solorzano CC, Nader MC, Ramirez M, Irvin GR 3rd. Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: Which criterion is the most accurate? *Surgery*. 2003;134(6):973-979.
56. Di Stasio E, Corrozza C, Pio Lombardi C, Raffaelli M, Traini E, Bellantone R, Zuppi C. Parathyroidectomy monitored by intra-operative PTH: the relevance of the 20 min end-point. *Clin Biochem*. 2007;40(9-10):595-603.
57. Irvin GL 3rd, Carneiro DM, Rapid parathyroid hormone assay guided exploration. *Operative Tech Gen Surg*. 1999;1(1):18-27.
58. Irvin GL, Solorzano CC, Carneiro DM. Quick intraoperative parathyroid hormone assay: Surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate and predict outcome. *World J Surg*. 2004;28:1287-1292.
59. Norman J. Controversies in parathyroid surgery: The quest for a "mini" unilateral parathyroid operation seems to have gone too far. *J Surg Oncol*. 2012;105(1):1-3.
60. Norman J, Politz D. Prospective study in 3,000 consecutive parathyroid operations demonstrates 18 objective factors that influence the decision for unilateral versus bilateral surgical approach. *J Am Coll Surg*. 2010;211(2):244-249.
61. Norman J, Politz D. 5,000 Parathyroid operations without frozen section or PTH assays: measuring individual parathyroid gland hormone production in real time. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:656-666.
62. Stack BC. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy. *Operative Techniques in Otolaryngology*. 2009;20:54-59.
63. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2002;235(5):665-670.
64. Murphy C, Norman J. The 20 percent rule: a simple instantaneous radioactivity measurement defines cure and allows elimination of frozen section and hormone assays during parathyroidectomy. *Surgery*. 1999;126:1023-1029.
65. Gordon I, Murray IPC. Paediatric aspect of radionuclides in nephrourology in Nuclear Medicine in Clinical, Diagnosis and treatment. *Edinburgh Scotland Churchill Livingstone*. 1994;E11 PJ:259-70.
66. Rubello D, Giannini S, Martini C, Piotto A, Rampin L, Fanti S, Armigliato M, Nardi A, Carpi A, Mariani G, Gross MD, Pelizzo MR. Minimally invasive radio-guided parathyroidectomy. *Biomed Pharmacother*. 2006;60(3):134-138.
67. Norman J, Murphy C. Minimally invasive radio-guided parathyroidectomy. *Operative Tech Gen Surg*. 1999;1(1):28-33.
68. Vasher M, Goodman A, Politz D, Norman J. Postoperative calcium requirements in 6,000 patients undergoing outpatient parathyroidectomy: easily avoiding symptomatic hypocalcemia. *J Am Coll Surg*. 2010;211(1):49-54.
69. Wells SA Jr, DeBenedetti MK, Doherty GM. Recurrent or persistent hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2002;17(Suppl 2): N158-62.
70. Bussey AD, Bruder JM. Urinary calcium excretion in primary hyperparathyroidism: relationship to 25-hydroxyvitamin d status. *Endocr Pract*. 2005;11(1):37-42.
71. Barraclough BM, Barraclough BH. Ultrasound of the thyroid and parathyroid glands. *World J Surg*. 2000;24(2):158-165.
72. Adler JT, Chen H, Schaefer S, Sippel RS. , *Does routine use of ultrasound result in additional thyroid procedures in patients with primary hyperparathyroidism?* . *J Am Coll Surg*. , 2010. **211**(4): p. 536-539.
73. Milas M, Stephen A, Berber E, Wagner K, Miskulin J, Siperstein A. Ultrasonography for the endocrine surgeon: a valuable clinical tool that enhances diagnostic and therapeutic outcomes. *Surgery*. 2005;138(6):1193-200; discussion 1200-1.

74. Javadi H, Jallat S, Farrokhi S, Semnani S, Mogharrabi M, Riazi A, Nabipour I, Moshtagi D, Assadi M. Concurrent papillary thyroid cancer and parathyroid adenoma as a rare condition: a case report. *Nuclear Med Rev.* 2012;15(2):153-155.
75. dell'Erba L, Baldari S, Borsato N, Bruno G, Calò-Gabrieli G, Carletto M, Ciampolillo A, Dondi M, Erba P, Gerundini P, Lastoria S, Marinelli P, Santoro M, Scarano B, Zagni P, Bagnasco M, Mariani G. Retrospective analysis of the association of nodular goiter with primary and secondary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2001;145(4):429-434.
76. Cinamon U, Levy D, Marom T. Is primary hyperparathyroidism a risk factor for papillary thyroid cancer? An exemplar study and literature *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2015;19(1):42-45.
77. Phillips DJ, Kuttler DI, Kuhel WI. Incidental thyroid nodules in patients with primary hyperparathyroidism. *Head Neck.* 2014;36(12):1763-1765.
78. Sloan DA, Davenport DL, Eldridge RJ, Lee CY. Surgeon-driven thyroid interrogation of patients presenting with primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg.* 2014;218(4):674-683.
79. Lee JK, Obrzut SL, Yi ES, Deftos LJ, Bouvet M. Incidental finding of metastatic papillary thyroid carcinoma in a patient with primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2007;13(4):380-383.
80. Chiu B, Sturgeon C, Angelos P. What is the link between nonlocalizing sestamibi scans, multigland disease, and persistent hypercalcemia? A study of 401 consecutive patients undergoing parathyroidectomy. *Surgery.* 2006;140(3):418-422.
81. 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.
82. Lal A, Chen H. The negative sestamibi scan: is a minimally invasive parathyroidectomy still possible? *Ann Surg Oncol.* 2007;14(8):2363-2366.
83. Amin AL, Wang TS, Wade TJ, Yen TW. Normal PTH levels in primary hyperparathyroidism: still the same disease? *Ann Surg Oncol.* 2011;18(12):3437-3442.
84. Parikh PP, Allan B, Lew JI. Surgical treatment of patients with mildly elevated parathormone and calcium levels. *World J Surg.* 2014;38(6):1289-1295.
85. Clark MJ, Pellitteri PK. Assessing the impact of low baseline parathyroid hormone levels on surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Laryngoscope.* 2009;119(6):1100-1105.
86. Miller BS, England BG, Nehs M, Burney RE, Doherty GM, Gauger PG. Interpretation of intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with baseline parathyroid hormone levels of <100 pg/mL. *Surgery.* 2006;140(6):883-889.
87. 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.
88. Nettekville JL, Aly A, Ossoff RH. Evaluation and treatment of complications of thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 1990;23(3):529-552.
89. Mittendorf EA, Merlino JI, McHenry CR. Post-parathyroidectomy hypocalcemia: incidence, risk factors, and management. *Am Surg.* 2004;70(2):114.
90. 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.
91. Almquist M, Hallgrímsson P, Nordenström E, Bergenfelz A. Prediction of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *World J Surg.* 2014;38(10):2613-2620.
92. Zakaria HM, Al Awad NA, Al Kreedes AS, Al-Mulhim AMA, Al-Sharway MA, Hadi MA, Al Sayyah AA. Recurrent Laryngeal Nerve Injury in Thyroid Surgery. *Oman Med J.* 2011;26(1):34-38.

93. Steurer M, Passler C, Denk DM, Schneider B, Niederle B, Bigenzahn W. Advantages of recurrent laryngeal nerve identification in thyroidectomy and parathyroidectomy and the importance of preoperative and postoperative laryngoscopic examination in more than 1000 nerves at risk. *Laryngoscope*. 2002;112(1):124-133.