

Trabajo Fin de Grado



Universidad Zaragoza

Tratamiento quirúrgico del Hiperparatiroidismo Primario. Revisión bibliográfica

*Surgical treatment of primary hyperparathyroidism.
Bibliographic review*

Autor:

ÁLVARO GARCÍA AGUILERA

Director:

Dr. Alfonso Millera Escartín

Facultad de Medicina

2019

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
PALABRAS CLAVE	4
KEY WORDS	4
INTRODUCCIÓN	4
HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO; ETIOLOGÍA, CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO	6
TRATAMIENTO MÉDICO	19
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	22
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA	32

RESUMEN

Las paratiroides son 4 glándulas endocrinas localizadas en la región cervical (ocasionalmente pueden existir 5 o más). El hiperparatiroidismo primario (HPTP) se define como una producción autónoma de parathormona (PTH), en la cual hay hipercalcemia o calcio sérico normal-alto, con valores de PTH elevados o inapropiadamente normales. Está causado por un adenoma paratiroideo único o múltiple (80% y 4% respectivamente), una hiperplasia de las 4 paratiroides (15%) o un carcinoma paratiroideo (menos de 0,5% de los casos). En los países en que se efectúa de forma sistemática el dosaje de calcio, la mayoría de los pacientes se presentan de forma asintomática o mínimamente sintomática. La paratiroidectomía es en la actualidad la única opción curativa en los pacientes con HPT. Dentro de las distintas técnicas quirúrgicas existentes cabe destacar la importancia que ha adquirido la Paratiroidectomía Radioguiada Mínimamente Invasiva (MI-RP), especialmente en el tratamiento del adenoma único, ya que permite unos porcentajes de curación cercanos al 100% con menores morbilidades postoperatorias y costos. También hay que destacar el papel fundamental en el proceso diagnóstico de la gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi.

ABSTRACT

The parathyroid glands are 4 endocrine glands located in the cervical region (occasionally there may be 5 or more). Primary hyperparathyroidism (PHPT) is characterized by an abnormal regulation of parathormone (PTH) production by calcium, which leads to an inappropriately high production or overproduction of PTH for the degree of calcemia. It is caused by a single or multiple parathyroid adenoma (80% and 4% respectively), a hyperplasia of the parathyroid glands (15%) or a parathyroid carcinoma (less than 0.5% of cases). In countries where calcium dosing is measured systematically, most patients present as asymptomatic or minimally symptomatic. Parathyroidectomy is currently the only curative option in patients with

HPT. Among the different existing surgical techniques, it is worth mentioning the importance of Minimally Invasive Radioguided Parathyroidectomy (MI-RP), especially in the treatment of the single adenoma, since it allows healing percentages close to 100% with lower postoperative morbidities and costs. We must also highlight the fundamental role in the diagnostic process of scintigraphy with ^{99m}Tc -sestamibi.

PALABRAS CLAVE

Hiperparatiroidismo primario; Tratamiento quirúrgico; Gammagrafía; cirugía radioguiada; ^{99m}Tc -MIBI; cirugía mínimamente invasiva; PTH intraoperatoria

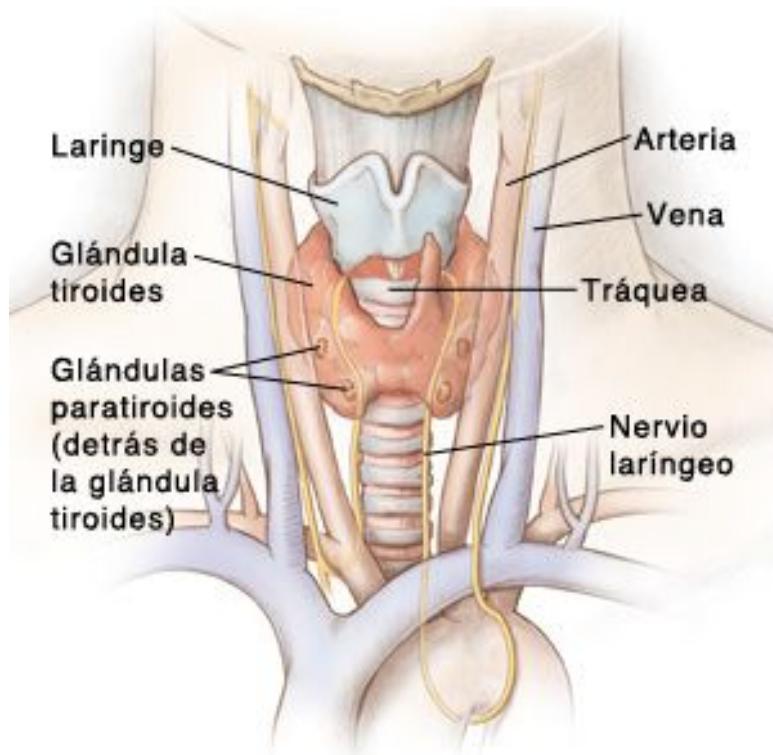
KEY WORDS

Primary hyperparathyroidism; Surgical treatment; Gammagraphy; radioguided surgery; ^{99m}Tc -MIBI; minimally invasive surgery; Intraoperative PTH

INTRODUCCIÓN¹

Las paratiroides son 4 glándulas endocrinas localizadas en la región cervical. Tienen un tamaño aproximado de 5x2x3 mm con un peso que normalmente es menor a los 30 mgr. Su color varía entre rojizo y amarillento en función de la proporción de grasa que contengan y de su vascularización. Ocasionalmente pueden existir 5 glándulas o más. Fueron descritas por primera vez en 1852 por Sir Richard Owen, profesor del Museo del Real Colegio de Médicos de Inglaterra, mientras realizaba la autopsia a un rinoceronte indio adquirido 15 años antes por el zoológico de Londres. Aún así, no fue hasta casi medio siglo después, en 1891, cuando se comprendió el valor funcional de las mismas gracias al fisiólogo francés Eugene Gley, que tras realizar tiroidectomías en perros , describió la relación entre

las glándulas, la hipocalcemia y la tetania. A partir de ese descubrimiento los cirujanos focalizaron su atención en la preservación de las mismas.



La primera paratiroidectomía con acción curativa de la enfermedad la realizó Félix Mandl en Viena en el año 1925, como tratamiento de una osteítis fibrosa quística en un conductor de autobús.

En el desarrollo embrionario, es a partir de la sexta semana cuando se desarrollan como engrosamientos epiteliales del endodermo dorsal de la 3º (paratiroides inferiores) y 4º bolsa branquial (paratiroides superiores). En cuanto a las ectopias, pueden ser de dos tipos:

- Congénitas: consecuencia de las migraciones, suelen afectar a las inferiores.
- Adquiridas: Por migración secundaria y debidas a un mecanismo de gravedad, suelen afectar a las superiores y se ven favorecidas por el aumento del peso por la enfermedad.

Las glándulas ectópicas superiores más frecuentes las vamos a encontrar: retro e infraarteriales, retroesofágicas, retrofaríngeas, intercricotiroideas, adyacentes a la arteria tiroidea superior o intratiroideas (1,5 % de las ectopias). Las glándulas ectópicas inferiores más frecuentes las vamos a encontrar: tímicas, pretraqueles, pretiroideas, intratiroideas, subangulomandibulares, mediastínicas (mediastino anterior y medio).

En cuanto a su vascularización, es de tipo terminal y único. El sistema de la arteria tiroidea inferior es predominante en la mayoría de los casos. Las glándulas superiores pueden estar vascularizadas por la rama más posterior de la arteria tiroidea superior, que suele ser muy corta. Las glándulas inferiores también pueden estar vascularizadas por una rama proveniente del cayado aórtico (arteria tiroidea media), del tronco braquiocefálico o de la arteria torácica interna homolateral. El drenaje venoso se realiza por una red superficial subcapsular que va hacia las venas tiroideas medias en el caso de las superiores, y hacia las venas tiroideas inferiores en el caso de las glándulas inferiores.

Histológicamente las células más importantes de la glándula paratiroides son las células principales, responsables de la síntesis y secreción de la PTH, que se organizan habitualmente en cordones o finas capas en el interior de la glándula.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO; ETIOLOGÍA, CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El hiperparatiroidismo (HPT) se define como la hiperfunción de las glándulas paratiroides. Según la causa inicial de esta hiperfunción se clasifica en primario, secundario o terciario.²

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) se caracteriza por una regulación anormal en la producción de parathormona (PTH) por el calcio, lo que conduce a

una sobreproducción o producción inapropiadamente alta de PTH para el grado de calcemia. El aumento en los valores de PTH determina un aumento en la reabsorción renal de calcio, fosfaturia, aumento en la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D3 [1,25(OH)2D3], y un aumento en la resorción ósea. Como consecuencia, los pacientes con HPTP presentan generalmente hipercalcemia, hipofosforemia, hipocalciuria y valores aumentados de PTH en plasma con valores normales de proteína relacionada con la parathormona (PTHrp). El correcto funcionamiento de numerosos procesos intracelulares y extracelulares depende del mantenimiento de las concentraciones séricas de calcio iónico dentro de un límite muy estrecho. En el HPTP, las células paratiroideas anormales tienen una inhibición deficiente por el calcio.³

En el hiperparatiroidismo secundario (HPTS) la glándula paratiroides responde adecuadamente a los niveles bajos de calcio extracelular. La PTH aumenta, y aumenta el calcio procedente de la resorción ósea y del aumento en la absorción intestinal vía calcitriol, pero las cifras de calcio son normales o bajas a pesar de la PTH elevada. Las principales causas de HPTS son: la insuficiencia renal, la malabsorción del Ca, la ingesta disminuida de Ca, las pérdidas renales, los fármacos inhibidores de la resorción ósea y el síndrome de hueso hambriento. Algunos fármacos producen HPTS como los diuréticos tiazídicos que reducen la excreción renal de calcio, y el litio que reduce la sensibilidad de la paratiroides a las concentraciones de calcio.⁴

El hiperparatiroidismo terciario (HPTT) ocurre en un 2-25% de los pacientes trasplantados renales con función renal normal, debido a la proliferación autónoma de las glándulas paratiroides. La hipercalcemia deteriora la funcionalidad renal por vasoconstricción y provoca calcificaciones tubulointersticiales, lo cual limita la supervivencia del injerto a largo plazo.⁵

Además de estos tres tipos de hiperparatiroidismo aislado podemos encontrar aquellos cuya etiología es de origen hereditaria como son los presentes en los síndromes de Neoplasia Endocrina Multiple 1 y 2 (MEN 1 y 2) que se caracterizan

por ser una afectación multiglandular.⁶ También está el HP Familiar Aislado que se considera una entidad autónoma no sindrómica o una expresión incompleta de uno de los síndromes genéticos causantes de HPTP.⁷

Por último recordar que también existe entre las causas hereditarias el HPT asociado a Tumor maxilar; una enfermedad hereditaria autosómica dominante relacionada con el cromosoma 1 (1q25-q31), que origina tumores paratiroides, fibroma osificante de la maxila, como manifestaciones más frecuentes, y diversas lesiones renales (quistes, el tumor de Wilms, hamartoma, adenoma cortical, carcinoma de células papilares) y otros tumores (adenocarcinoma pancreático, tumor testicular, tumor de células de Hürthle del tiroides, pólipos adenomiatosos del útero).⁸

ETIOLOGÍA

El HPTP está causado por un adenoma paratiroides único o múltiple (80% y 4% respectivamente), una hiperplasia de las 4 paratiroides (15%) o un carcinoma paratiroides (menos de 0,5% de los casos).⁹ Entre los principales factores desencadenantes se encuentran los expuestos a continuación:

- Radiaciones ionizantes En algunos pacientes puede darse el antecedente de irradiación en cabeza y cuello 3-4 décadas antes del diagnóstico de HPTP. Dosis bajas como 0,5 Gy recibidas antes de los 16 años se asocian con un riesgo mayor, aunque sigue siendo un riesgo bajo: 1% a los 35 años y 5% a los 50 años de seguimiento. ¹⁰
- Factores genéticos: Se han observado múltiples delecciones cromosómicas en las células de adenomas paratiroides. El 25-30% de los casos afectan al cromosoma 11 (11q). La anomalía genética más frecuente descrita en los adenomas paratiroides afecta al oncogén ciclina D1 (CCND1)/PRAD1 (11q13) que codifica la proteína ciclina D1. La sobreexpresión de la proteína

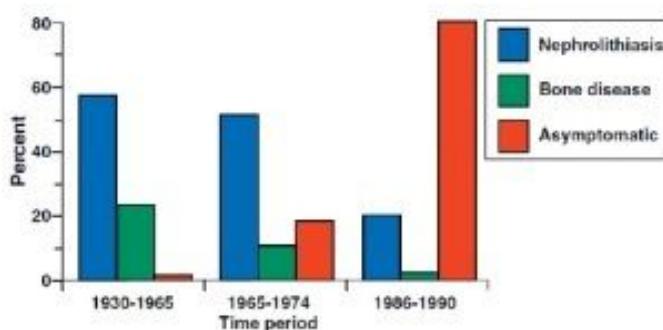
ciclina D1 se encuentra en el 20-40% de los adenomas paratiroideos esporádicos. La segunda anomalía afecta al gen MEN1 (11q13). [...]. El síndrome MEN1 tiene herencia autosómica dominante y asocia HPTP en el 90% de los casos (hiperplasia). La mutación del gen MEN1 se ha encontrado también en el 16% de los adenomas paratiroideos esporádicos. Las mutaciones del protooncogén RET (10q11.2) son la causa del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2). Los pacientes con MEN2A presentan HPTP en el 20-30% de los casos.¹¹

- Proteína Klotho: La proteína tipo I de membrana Klotho desempeña un papel importante en la homeostasis del calcio. El gen Klotho se expresa en tejidos que requieren abundante transporte de calcio, como las glándulas paratiroideas, el riñón y el plexo coroideo. Klotho parece regular la concentración de calcio sérico tanto en el ámbito renal como paratiroideo. Klotho puede estimular la secreción de PTH por las células principales paratiroideas a través de ATPasas Na⁺/K⁺. Además, puede inhibir la secreción de PTH a través de la vía del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). La expresión de la proteína Klotho está disminuida o es indetectable en muestras de adenomas paratiroideos. La expresión del ARNm de Klotho se correlaciona de forma inversa con la calcemia sérica. No está claro si esta menor expresión de Klotho tiene un papel etiopatogénico en el HPTP o es la consecuencia de la hipercalcemia típica del HP.¹²
- Vitamina D: No se han identificado mutaciones en el gen del VDR que apoyen el hecho de que pudiera comportarse como un gen supresor tumoral. Sin embargo, sí hay relación entre la deficiencia de vitamina D y la expresión fenotípica de los adenomas paratiroideos, aunque no está claro si se trata de relación causa-efecto o mera asociación. Se ha descrito una asociación entre la deficiencia de vitamina D y la gravedad del HPTP, con adenomas más grandes y lesiones óseas más graves.¹³

- Otros factores: Las tiazidas disminuyen la excreción urinaria de calcio y pueden producir hipercalcemia leve. Además, pueden desenmascarar un HPTP subyacente, que es más probable si la hipercalcemia persiste después de suspender el tratamiento o si la calcemia inicial es mayor de 12 mg/dl.¹⁴ Un 15% de los pacientes en tratamiento con litio pueden desarrollar hipercalcemia e hipocalciuria, y un porcentaje menor elevación de los valores de PTH. El litio disminuye la sensibilidad de las paratiroides al calcio, aunque se desconoce el mecanismo exacto por el que interfiere con la señalización del sensor-receptor de calcio.¹⁵

CLÍNICA

Desde 1970 la mayoría de los pacientes se presentan de forma asintomática o mínimamente sintomática en los países en que se efectúa de forma sistemática el dosaje de calcio.¹⁶ El 75-80% de los pacientes se encuentran asintomáticos. Sin embargo, pueden presentar síntomas inespecíficos como fatiga, debilidad, parestesias, síntomas digestivos y alteraciones mentales leves. En muchos de estos pacientes el hecho de que la fatiga y la debilidad sean síntomas del hiperparatiroidismo se hace evidente sólo después de la paratiroidectomía cuando los síntomas se resuelven.¹⁷



N Engl J Med 1966 - 274:1174
 Heath, H III, et al, N Engl J Med 1980 - 302:189
 Silverberg, SJ, et al, - Am J Med 1990; 89:327.

Figura 1¹⁸. Evolución de la presentación clínica del hiperparatiroidismo.

Los principales signos, síntomas y manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo primario se deben a principalmente dos factores, el exceso de producción de PTH y la hipercalcemia consecuente. A continuación se exponen en la **Tabla 1** de manera resumida.¹⁹

Tabla 1²⁰. Manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo primario

Signos y síntomas debidos al exceso de parathormona	Manifestaciones debidas a la hipercalcemia
Signos y síntomas de hipercalcemia Hipofosforemia Enfermedad ósea Disminución del filtrado glomerular Nefrolitiasis Aumento de producción de calcitriol Acidosis tubular renal proximal Hipomagnesemia Hiperuricemia y gota Anemia	Nefrolitiasis Disfunción del sistema nervioso central Debilidad muscular Estreñimiento Aumento de la secreción de gastrina Pancreatitis Insuficiencia renal aguda y crónica Diabetes insípida nefrogénica Acidosis renal tubular distal Acortamiento del intervalo QT Queratopatía en banda

Manifestaciones óseas: La disminución de la densidad mineral ósea (DMO) es diferente a la de la osteoporosis y afecta más a los huesos ricos en hueso cortical, tercio distal del radio y, después, a la cadera y las vértebras. Por lo tanto, las fracturas son más frecuentes en huesos con predominio cortical.²¹

Manifestaciones nefrológicas: Las más importantes es la nefrolitiasis (15-20% de los casos) que, además, en el 5% de los pacientes con nefrolitiasis se debe a HPTP. La mayoría de los cálculos están compuestos de oxalato cálcico, a veces, fosfato cálcico, y un factor determinante de ella es la hipocalciuria, que se observa en el 35-40% de los casos con HPTP. También puede contribuir a ello el aumento de síntesis de calcitriol inducido por la PTH.²²

Hipofosfatemia: se presenta en algunos pacientes debido a la disminución en la reabsorción del fosfato con hiperfosfaturia, a causa de la reducción de la actividad del cotransportador de sodio-fosfato en la membrana luminal.²³

Magnesio: es estimulado en su reabsorción por la PTH e inhibido por la hipercalcemia, con lo cual suele estar algo elevado, pero en algunos casos también se puede observar hipomagnesemia.²⁴

Influencia en el pH: La PTH inhibe la reabsorción tubular proximal de bicarbonato con tendencia a la acidosis metabólica, parcialmente compensada por la liberación de sustancias alcalinas desde el hueso y por el aumento de reabsorción de bicarbonato inducida por la hipercalcemia²⁵

Crisis hipercalcémica o crisis paratiroidea: es rara y se cataloga como tal cuando la calcemia es superior a 15 mg/dl, el PTH se halla aumentado alrededor de 20 veces de lo normal y se observan síntomas múltiples, sobre todo en el sistema nervioso central en pacientes que generalmente presentan enfermedad ósea y nefrolitiasis. Como desencadenantes suelen estar presentes una enfermedad intercurrente, depleción de volumen o infarto del adenoma paratiroides, sin que se haya demostrado una relación clara con el tamaño tumoral. Debe tratarse con corrección rápida de la hipovolemia y plantearse paratiroidectomía con urgencia, dado que es una situación médica grave. Además, previamente se pueden administrar fármacos como furosemida, pamidronato y zolendronato.²⁶

DIAGNÓSTICO

La sospecha de un HPTP requiere la realización de un triple diagnóstico: Diagnóstico bioquímico de hiperparatiroidismo, diagnóstico del grado de afectación y diagnóstico etiológico y de localización.

Diagnóstico bioquímico²⁷

El diagnóstico de HPTP se confirmará cuando haya hipercalcemia, o calcio corregido en rango normal-alto, en presencia de PTH elevada. Otros datos de laboratorio que se deben considerar son: el fósforo sérico, que tiende a estar bajo o en límites bajos de la normalidad; la calciuria, que se encuentra elevada en un 40%

de pacientes; la 25 hidroxivitamina D, que suele estar más baja de lo normal y puede asociarse con enfermedad severa, y la hiperclorolemia con acidosis metabólica secundaria a una inhibición de la reabsorción de bicarbonato por la PTH, así como el aumento de los marcadores de turnover óseo.

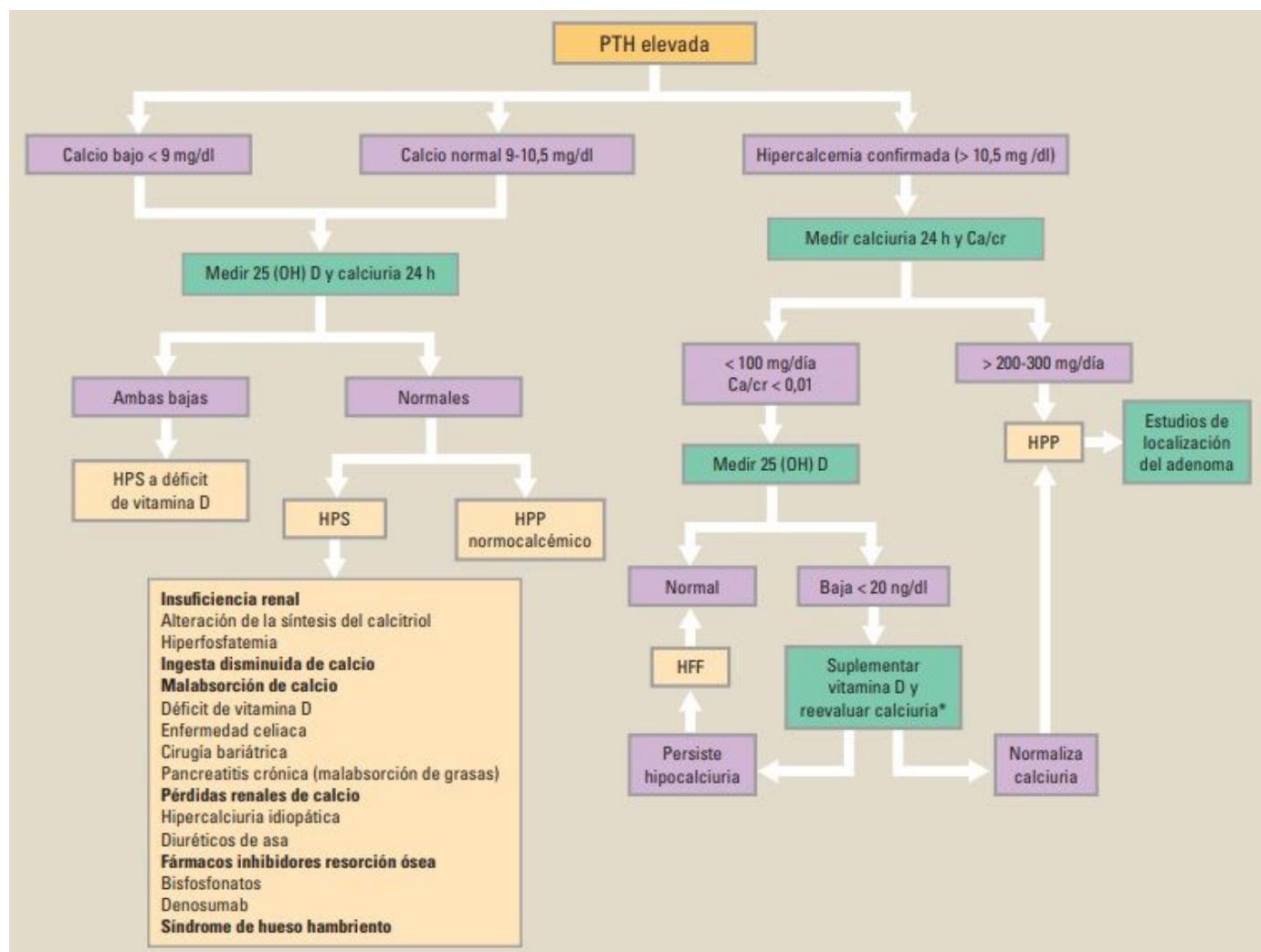
Ante una elevación de PTH, se realizará una medición de las cifras de calcio sérico, y posteriormente, la calciuria en orina de 24 h. Si esta última es normal, el cuadro sugiere un HPTP normocalcémico. En cambio, si se encuentra elevada, se tratará, muy probablemente, de un HPTP. En aquellos casos en los que la calciuria esté disminuida, se deberán repleccionar los niveles de vitamina D y se medirán, posteriormente, las cifras de calcio sérico y PTH. Si estos valores se normalizan, el cuadro es compatible con HPT por hipovitaminosis D. En cambio, si persisten elevados, el cuadro orientará a un HPTP con déficit de vitamina D.

Deberá establecerse un diagnóstico diferencial con otras entidades. Es importante reseñar que el HPTP y los procesos malignos son las dos causas más frecuentes de hipercalcemia (90%). Además, la hipercalcemia tumoral es la causa más prevalente de hipercalcemia en pacientes hospitalizados, siendo habitualmente grave y de evolución rápida, ya que suele tratarse de neoplasias en estadio avanzado y, por tanto, con mal pronóstico. En la hipercalcemia de origen tumoral, la PTH suprimida (excepto en los raros casos de tumores productores de PTH donde esta se encuentra elevada), junto con la clínica, orientan al diagnóstico.

Hay dos fármacos que merecen especial consideración cuando se evalúa a un paciente con hiperparatiroidismo: los diuréticos tiazídicos y el litio. Los diuréticos tiazídicos, reducen la excreción renal de calcio pudiendo ocasionar una leve hipercalcemia. Deberán ser retirados, siempre que sea posible, debido a que pueden enmascarar un HPTP, y se reevaluará al paciente en 3 meses. El litio puede también disminuir la excreción urinaria de calcio, ocasionando hipocalciuria e hipercalcemia, y en un pequeño porcentaje de pacientes, elevación de PTH. La pauta que se debe seguir, de la misma manera, pasará por suspender el tratamiento si la clínica lo permite, y reevaluar a los 3 meses.

La presencia de concentraciones elevadas de PTH con calcemias inferiores a 9,5 mg/dl debe hacer pensar en un hiperparatiroidismo secundario cuyo origen más frecuente es insuficiencia renal, malabsorción o déficit de vitamina D.

En la imagen expuesta a continuación (**Figura 2**) podemos ver el algoritmo diagnóstico de un paciente que presenta unos valores de PTH elevados y los distintos diagnósticos diferenciales que se deben llevar a cabo a lo hora de realizar el estudio bioquímico de cada paciente.



hiperparatiroidismo secundario; PTH: parathormona. *Si calciuria > 100 pero > 200 mg/día, valorar test genético CaSR.

Diagnóstico del grado de afectación²⁹

Una vez que se ha diagnosticado el cuadro de hiperparatiroidismo primario, tanto los datos recogidos en la historia clínica, como los estudios radiológicos y analíticos pondrán de manifiesto las posibles complicaciones óseas, renales o de otro tipo asociadas. Los signos radiológicos típicos son resorción subperióstica de falanges medias y distales, afinamiento distal de las clavículas, cráneo con aspecto moteado o patrón «en sal y pimienta», quistes óseos y tumores pardos en los huesos largos y pelvis. En nuestro entorno, cerca del 90% de mujeres postmenopáusicas con HPTP presenta osteopenia u osteoporosis (tanto femoral como en columna vertebral) frente un 30% de la población control. Un índice T < -2,5 DE en columna lumbar, fémur o radio es en la actualidad uno de los criterios de indicación quirúrgica en los HPTP asintomáticos (**Tabla 2**). La disminución de la masa ósea afecta tanto al hueso cortical como al hueso trabecular.

Tabla 2³⁰

Criterios absolutos para indicar cirugía en pacientes con HPTP asintomático

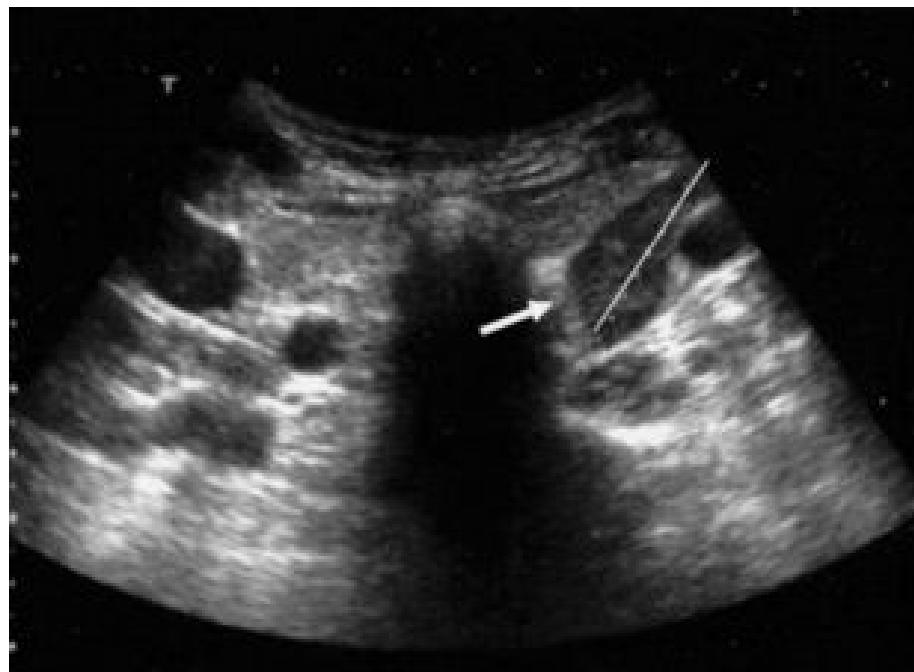
Pacientes menores de 50 años
Hipercalcemia > 1 mg por encima del límite alto de la normalidad
Osteoporosis (índice T < -2,5 DE en cadera, columna o antebrazo)
Filtrado glomerular menor de 60 ml/min
Imposibilidad de un seguimiento médico

Diagnóstico etiológico y de localización

Ecografía cervical: con frecuencia detecta la glándula paratiroides patológica, orienta sobre el estado de la glándula tiroides y permite detectar enfermedad

nodular de la misma para evitar confusiones cuando coexiste con enfermedad paratiroides.³¹ Las glándulas paratiroides normales suelen ser menores de 5 mm e isoecoicas respecto al tejido tiroideo, por lo que habitualmente no se identifican con ecografía. Por el contrario, los adenomas son casi siempre hipoeicos y homogéneos y se detectan fácilmente en las imágenes de escala de grises cuando son mayores de 1 cm (**Figura 3**). Según estudios recientes, que abarcan a un gran número de pacientes, la exploración ecográfica preoperatoria tiene una sensibilidad media del 77-80% para detectar adenomas, pero sólo del 35% (30-40%) para hiperplasias y del 16% (4-28%) para adenomas dobles.³²

Figura 3.³³ Ecografía paratiroides. Adenoma paratiroido inferior izquierdo. Lesión sólida, hipoecoica respecto al tejido tiroideo.



Gammagrafía con ^{99m}Tc sestamibi: con adquisición de imágenes a los 10 min. y 2 horas, que da información acerca de captación única, captación múltiple, donde la sensibilidad es pobre, o una captación ectópica, en cuyo caso es de gran utilidad porque evita exploraciones innecesarias del cuello y la cirugía va dirigida al sitio de la captación ectópica.³⁴

La gammagrafía paratiroidea con MIBI-Tc99m es considerada por muchos autores, de elección en la valoración preoperatoria del hiperparatiroidismo primario. Para el diagnóstico de adenomas en el hiperparatiroidismo primario se basa en las diferentes cinéticas de lavado de trazador, tiroidea y paratiroidea, para identificar el tejido paratiroideo hiperfuncionante y presentan una exactitud diagnóstica aproximada del 80-90%. Uno de los problemas de la gammagrafía paratiroidea en dos fases es la cinética irregular de lavado del tejido tiroideo y de los adenomas paratiroideos. Por un lado, están descritos adenomas que presentan una cinética de lavado muy rápida, no permitiendo ser identificados en la imagen tardía. Por otro lado, la experiencia nos muestra que, en ciertos casos, en la fase tardía de la exploración, nos encontramos una glándula tiroidea con una captación persistente y muy pobre lavado. Estos dos tipos de problemas podrían solucionarse por medio de la realización de proyecciones laterales que identifican los posibles adenomas en el espacio posterior a la glándula tiroidea. Otra de las ventajas de la adición de proyecciones laterales es la de aportar información de forma sencilla y rápida al cirujano acerca de la profundidad de la lesión. Esta información puede orientar el acto quirúrgico disminuyendo tiempos de quirófano, morbilidad y, por tanto, costes. Su ventaja sobre las proyecciones planares convencionales es la posibilidad de advertir de la situación anómala de glándulas en el espacio retrotiroideo profundo, situación que con las proyecciones anteriores convencionales no podría ser advertida. Además, permite identificar captaciones intratiroideas que en la mayoría de los casos corresponden a adenomas tiroideos que con la técnica planar convencional podrían ser identificados como adenomas paratiroideos.³⁵

A continuación en la **Figura 4** podemos ver distintas imágenes de las glándulas paratiroideas obtenidas con Gammagrafía.

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), aunque también localizan de forma efectiva los adenomas paratiroideos, no se utilizan como técnicas de primera elección, ya que son menos coste-efectivas y suelen reservarse para los casos en los que la primera cirugía falló o cuando las exploraciones con ecografía y gammagrafía son discordantes o indeterminadas.³⁶

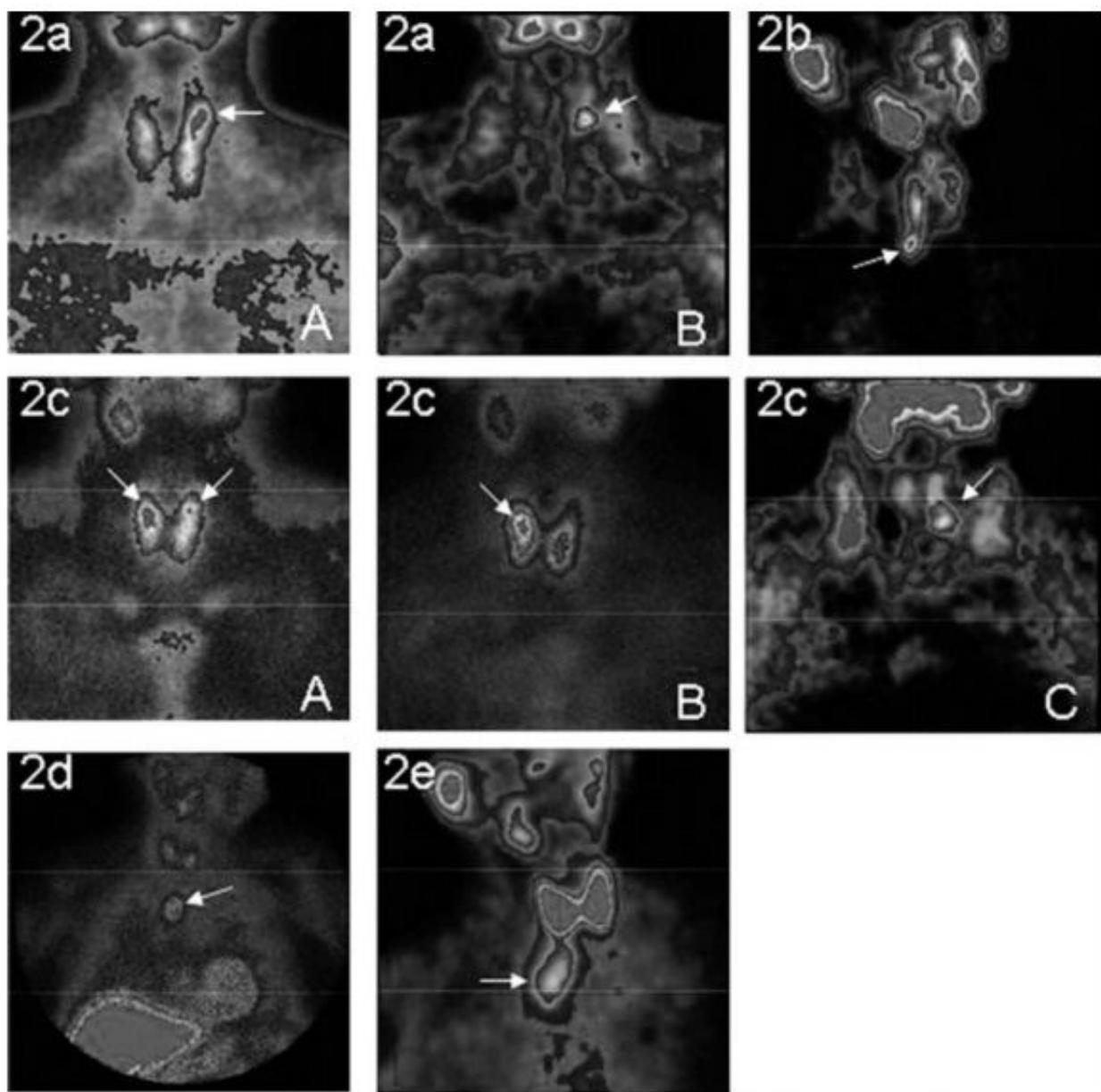


Figura 4.³⁷ Gammagrafía de paratiroides con ^{99m}Tc -sestamibi. 2aA. Estudio gammagráfico de doble fase. Temprano (en los primeros 20 min postinyección). 2aB. Tardío (a las 3 h postinyección). Se identifica un adenoma superior izquierdo. 2b. Estudio en proyección oblicua derecha. Se identifica un adenoma inferior derecho. 2c. Estudio con sustracción tiroidea. Paciente con nódulo tiroideo superior derecho y adenoma paratiroideo superior izquierdo. 2cA. MIBI. Hipercaptación en ambos polos superiores, más evidente en el derecho. 2cB. Gammagrafía tiroidea. Hipercaptación en el polo superior derecho. 2cC. Estudio de sustracción (A-B): foco hipercaptador en el polo superior izquierdo correspondiente con el adenoma paratiroideo. 2d. Adenoma paratiroideo ectópico situado en mediastino anterior. 2e. Proyección oblicua derecha con adenoma paratiroideo inferior derecho desplazado hacia las regiones posteriores e inferiores.

Tabla 3.³⁸ Sensibilidad, valor predictivo positivo y coste de las distintas técnicas empleadas en el diagnóstico del hiperparatiroidismo

	Sensibilidad	VPP	Coste (€)
Ecografía	40-80	50	290
Sestamibi	60-90	90	800
TC	40-80	50	1.700
RM	60-80	50	2.500
Muestreo venoso	70-90	80	1.200-4.000
PAAF	70	90	900

PAAF: punción aspirativa con aguja fina; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; VPP: valor predictivo positivo.

TRATAMIENTO MÉDICO³⁹

La paratiroidectomía es en la actualidad la única opción curativa en los pacientes con HPT. Sin embargo, hay pocas alternativas válidas de tratamiento médico para los pacientes a los que no se cura con el tratamiento quirúrgico, tienen contraindicaciones para la cirugía o rechazan la intervención.

Las alternativas al tratamiento quirúrgico incluyen medidas preventivas y de estilo de vida, suplementos de fosfato, tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres, raloxifeno, bisfosfonatos y, más recientemente, fármacos que actúan en los receptores sensibles al calcio (CaRS) de las paratiroides denominados calcimiméticos. De estos últimos, cinacalcet tiene aprobada la indicación para determinados casos de HP.

Medidas generales preventivas: A los pacientes no tratados quirúrgicamente se les debe indicar un conjunto de medidas preventivas para evitar complicaciones relacionadas con su enfermedad:

- Es importante una hidratación adecuada y evitar la inmovilización para disminuir el riesgo de nefrolitiasis, disminuir la resorción ósea y prevenir el agravamiento de la hipercalcemia

- El tratamiento con diuréticos tiazídicos y carbonato de litio debe evitarse por su capacidad para aumentar las concentraciones séricas de calcio
- La ingesta de calcio debe ser moderada, en torno a los 800-1.000 mg/día ya que una dieta baja en calcio puede favorecer un aumento en la secreción de PTH con efectos negativos en el hueso. Asimismo, una ingesta de calcio excesivamente alta, cuando las concentraciones de calcitriol están elevadas, puede exacerbar la hipercalcemia
- Se aconseja que los valores de 25(OH)D sean superiores a 20 ng/ml, ya que existe cierta evidencia de que la deficiencia de vitamina D puede hacer que el HPP sea más sintomático. Por esto, puede recomendarse la suplementación con dosis de 600-1.000 UI/día.⁴⁰

Suplementos orales de fosfato La administración de fosfato oral puede disminuir las concentraciones de calcio entre 0,5 y 1 mg/dl en pacientes con HPT . El fosfato actúa mediante 3 mecanismos:

- a) interferencia con la absorción del calcio de la dieta
- b) inhibición de la resorción ósea
- c) disminución de la producción renal de calcitriol.

Sin embargo, esta intervención no se recomienda generalmente por el riesgo de calcificaciones ectópicas en tejidos blandos al aumentar el cociente calcio-fósforo. Además, la administración de fosfato puede favorecer que aumenten las concentraciones de PTH y su tolerancia digestiva suele ser deficiente.

Tratamiento sustitutivo estrogénico y raloxifeno. El tratamiento sustitutivo estrogénico con progestágenos es beneficioso en mujeres con HPT por su capacidad para reducir la resorción ósea. No debe considerarse de primera línea para las mujeres con HPT por los riesgos significativos que se asocian a esta intervención, entre los que destacan el cáncer de mama, la enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular. El raloxifeno puede disminuir el calcio sérico y el recambio óseo.⁴¹

Bifosfonatos: En varios estudios, al administrar bisfosfonato se han conseguido ganancias de densidad mineral ósea de hasta el 7-8% en la columna lumbar y del 4-5% en cuello de fémur después de 2 años de tratamiento. Menos consistentes son los cambios observados en las concentraciones de calcio y PTH. Los datos parecen mostrar descensos mínimos y transitorios de la calcemia y elevaciones modestas de PTH.

Receptores sensibles al calcio y calcimiméticos: El descubrimiento de los receptores sensibles al calcio (CaRS), que regulan la secreción de PTH en función de las concentraciones de calcio extracelular, ha permitido diseñar fármacos antiparatiroides específicos denominados calcimiméticos. Cinacalcet es un modulador alostérico de los CaRS que ha demostrado eficacia y seguridad para controlar los valores séricos de calcio y reducir los valores de PTH en pacientes con HPT.

Los CaRS son receptores acoplados a la proteína G, del cual su ligando fisiológico primario es el calcio extracelular. Este receptor de superficie celular permite a las células paratiroides detectar y responder a pequeños cambios en las concentraciones de calcio extracelular. Estos receptores son el elemento clave en el mecanismo fisiológico que regula la secreción de PTH (activan o suprime su secreción). Los ligandos calcimiméticos son los que imitan o potencian la acción del calcio extracelular en los CaRS. Estos ligandos son agonistas o activadores alostéricos del receptor.

Cinacalcet es un fármaco calcimimético de segunda generación que reduce directamente las concentraciones de PTH al incrementar la sensibilidad de los CaRS al calcio extracelular. En la actualidad, su indicación está aprobada para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario con insuficiencia renal crónica en diálisis, en el carcinoma paratiroides y para reducir la hipercalcemia en pacientes con HPTP en los que estaría indicada la paratiroidectomía, pero está contraindicada o no es adecuada clínicamente.⁴²

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico del HPTP es curativo en el 95% de los casos. Las indicaciones actuales de la cirugía están bien estandarizadas:

- En todos los pacientes menores de 50 años (con o sin síntomas).
- En los mayores de 50 años cuando haya síntomas y en los asintomáticos que presenten alguna de las condiciones indicadas en la tabla 4.⁴³

Tabla 4.⁴⁴

Indicaciones quirúrgicas del hiperparatiroidismo primario

Niveles de calcio sérico (> sobre el rango superior de referencia del laboratorio)	> 1 mg/dl (0,25 mmol/l)
Óseas	DMO por DXA: T-score ≤ 2,5 o Z-score ≤ 2,5 en mujeres premenopáusicas y hombres < 50 años* Fractura vertebral**
Renales	Aclaramiento de creatinina ≥ 30% o GFR/IFG índice de filtración glomerular < 60 ml/min Calciuria > 400 mg en 24 horas (> 10 mmol/d) Litiasis renal o nefrocalcinosis, aunque sea asintomática***
Edad	< 50 años

DMO: densidad mineral ósea; DXA: densitometría por absorciometría radiológica de doble energía.

*En una de las 3 localizaciones: columna lumbar, cadera total o 1/3 radio distal.

**Identificada por radiografía, tomografía computadorizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN).

***Identificada por radiografía, ecografía o TAC.

En los casos de HPTP normocalcémico, algunos evolucionan hacia la hipercalcemia, mientras que la mayoría (más del 75%) no lo hacen. Se recomienda un seguimiento anual con determinación de calcemia y PTH y medición de masa ósea por densitometría por absorciometría radiológica de doble energía (DXA). Se recomienda igualmente monitorizar la incidencia de fracturas vertebrales sintomáticas y no sintomáticas o subclínica. Los pacientes con HPTP asintomático que no reúnen criterios (Tabla 2) de cirugía deben realizar un seguimiento similar al recomendado para el HPTP normocalcémico.⁴⁵

El objetivo de la cirugía es la curación del hiperparatiroidismo primario, evidenciado clásicamente por la normalización de la calcemia en el postoperatorio. Sin embargo, debe considerarse que existen pacientes que, a pesar de demostrarse normocalcemia en el postoperatorio inmediato (72 h postcirugía), pueden presentar hipercalcemia posteriormente. Si esto ocurre hasta 6 meses después de la cirugía, se define como hiperparatiroidismo primario persistente, es decir, cirugía fallida para remover la o las paratiroides anormales. En caso que la hipercalcemia se presente después de este período, esta situación se denomina hiperparatiroidismo primario recurrente, es decir, desarrollo de otras paratiroides anormales.⁴⁶

TIPOS DE ABORDAJE QUIRÚRGICO

Abordaje Bilateral: La primera cervicotomía con exploración bilateral de las 4 glándulas data de 1928. Esta estrategia quirúrgica ha estado vigente durante muchos años como gold standard del tratamiento del HPTP.⁴⁷ En 1960, Oliver Cope proponía las reglas de la exploración paratiroidea, que según la evolución embriológica, debían ser buscadas primero las eutópicas y luego las ectópicas y era el cirujano experto el encargado de distinguir una glándula normal de otra patológica y de llevar a cabo la cirugía más adecuada en función de los hallazgos.⁴⁸ La exploración bilateral en manos de un cirujano experto tiene tasa de curación por encima del 95 % pero no está exenta de morbilidad (sobre todo la hipocalcemia).⁴⁹

Abordaje Unilateral: La paratiroidectomía a través de una incisión en el lado señalado por las técnicas de imagen con identificación de las dos glándulas ipsilaterales fue propuesta a principio de la década de los 80, cuando las técnicas de localización aún eran rudimentarias. Ha sido el paso intermedio entre las exploraciones bilaterales y la paratiroidectomía selectiva.⁵⁰

Paratiroidectomía selectiva o mínimamente invasiva (MIP): Se define como la exéresis del adenoma sin identificación de la glándula normal ipsilateral. Existen varios trabajos en la literatura que comparan las tasas de curación con una

cirugía bilateral y con una cirugía selectiva encontrando que no existen diferencias estadísticamente significativas. Aunque sí aparecen diferencias en cuanto a la tasa de hipocalcemias postoperatorias o al tiempo quirúrgico, que son mayores en la exploración bilateral.⁵¹ Tiene además como ventajas incisiones más pequeñas, operaciones más cortas, disminución del tiempo de estancia y menos complicaciones y mejoría en la calidad de vida postoperatoria (menor dolor postoperatorio y mayor satisfacción estética).⁵² Dentro de las MIP vemos:

- Paratiroidectomía Radioguiada Mínimamente Invasiva (MI-RP): Se denomina cirugía radioguiada a las cirugías asistidas por un método radioisotópico, que utiliza un detector gamma, para ubicar un tejido patológico que acumula selectivamente un radiofármaco administrado y así poder realizar la extirpación precisa del mismo.⁵³ Se utiliza una sonda gamma portátil para facilitar la localización intraoperatoria, la identificación y disección de la glándula patológica (s), y para confirmar la eliminación de todo el tejido paratiroideo hiperfuncionante. Este enfoque necesita la inyección intravenosa de tecnecio-99m sestamibi 2-4 horas antes de la cirugía. Una radiactividad 20% mayor a la del fondo identifica con seguridad las glándulas paratiroideas anormales (regla de Norman).⁵⁴ **Figura 5.**



Figura 5.⁵⁵ Exploración cervical mediante sonda gammadetectora para localización exacta del sitio de mayor radiación.

Tiene como ventaja sobre la exploración quirúrgica cervical la localización de glándulas ectópicas. Además permite la realización del procedimiento con anestesia local y de forma ambulatoria.⁵⁶

- Paratiroidectomía abierta mínimamente invasiva (OMIP): Es la técnica mínimamente invasiva más comúnmente utilizada. La paratiroidectomía enfocada, realizada a través de una pequeña (2.5-5 cm) incisión central o lateral (sobre el sitio del adenoma y sobre el borde anterior del músculo esternocleidomastoideo). Principal limitación de las técnicas de OMIP: visualización de las estructuras del cuello, debido al pequeño tamaño de la incisión de la piel, o por el contrario, la necesidad de una incisión en la piel más grande en comparación con las técnicas vídeo-asistidas y / o endoscópicas. Puesto que la enfermedad nodular tiroidea coexistente es relativamente común, la resección tiroidea asociada también se puede realizar.⁵⁷
- Paratiroidectomía endoscópica (“Endoscopic Parathyroidectomy”): Además de esta técnica, que emplea acceso cervical, se han descrito otros procedimientos con un enfoque endoscópico extracervical (accesos extracervical de la pared torácica, de mama y la axila). Todas las técnicas endoscópicas se caracterizan por insuflación de CO₂ continuo o retracción mecánica externa para mantener el espacio quirúrgico para la disección y colocación del trócar.

Ventajas: Óptimos resultados estéticos

Desventajas: Difíciles de reproducir en diferentes entornos, sobre todo por cirujanos endoscópicos no cualificados, ya que son técnicamente exigentes. Acceso extracervical, aumenta el riesgo de complicaciones y la invasividad del procedimiento. El tiempo quirúrgico prolongado es otra limitación

importante que ha limitado la difusión de estos enfoques. Riesgos relacionados con la absorción de CO₂ no se eliminan por completo.⁵⁸

- Paratiroidectomía Mínimamente invasiva video-asistida: reproduce todos los pasos de una intervención convencional, y el endoscopio es sólo una herramienta que permite la misma operación a través de una incisión en la piel más pequeña. Posee una serie de contraindicaciones como son:
 - Cirugía previa cervical convencional
 - Hiperparatiroidismo persistente o recurrente
 - Adenomas mediastínicos
 - Bocio grande concomitante
 - Adenomas de paratiroides mayores de 3 cm

Su principal ventaja es que en pacientes seleccionados puede realizarse bajo anestesia locorregional permitiendo una reducción significativa del tiempo de operación, ocupación de la sala, asocia menor dolor postoperatorio, mejores resultados estéticos.⁵⁹

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS INTRAOPERATORIAS⁶⁰

Sonda gammadetectora: La sonda gamma es un detector de radiación que mediante señales auditivas y medición de cuentas indica al cirujano donde se localiza el tejido a extirpar. El principio se basa en la detección intraoperatoria del tejido paratiroideo hiperfuncionante, el cuál presenta captación del radiofármaco administrado previamente a la cirugía. El éxito de la técnica depende de la diferencia de avidez del tejido tiroideo y paratiroideo por el 99mTc-MIBI. Se mirarán las cuentas del posible adenoma, del tejido tiroideo y la actividad basal del campo. Luego se sacará la pieza y se comprobará ex vivo la captación del adenoma y la disminución de captación en el lecho. Los nódulos tiroideos pueden dar lugar a falsos positivos por lo que no estaría indicado en pacientes con patología tiroidea asociada.

Las principales ventajas de esta técnica son que sirve de guía al cirujano en la localización de la patología, confirmar la extirpación completa del tejido paratiroides hipercaptante (cuentas ex vivo), haciendo que la anatomía intraoperatoria deje de ser necesaria y que además confirmar la ausencia de tejido paratiroides hiperfuncionante en el lecho quirúrgico. Tiene un papel muy importante tanto en el tratamiento del adenoma único como en el de las recidivas.

En cuanto a los problemas de esta técnica esta que es complejo, en ocasiones, discernir la localización del tejido hipercaptante cuando hay mucha captación de base, la existencia de tejido hiperfuncionante no nos confirma que estemos ante un adenoma y pueden existir falsos positivos por nódulos tiroideos como ya se ha comentado previamente.

PTH intraoperatoria (PTHio): La vida media de la PTH es de 5 minutos, por lo que la curva trazada por los niveles de PTH durante la cirugía, permite confirmar la extirpación del tejido hiperfuncionante. El grupo de la Universidad de Miami ha descrito que los mejores resultados clínicos se obtienen cuando la PTHio, en la muestra extraída a los 10 minutos tras la extirpación de la glándula patológica, disminuye más del 50% con respecto a las tomas previas. Según los criterios de Viena la disminución debe de ser mayor del 50% de la determinación basal. No existe una clara recomendación según la Sociedad Europea de Cirujanos Endocrinistas de cuál es el criterio intraoperatorio que define que la cirugía está finalizada, pero sí indica, que los criterios más utilizados son los del grupo de Miami. En el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, los criterios seguidos son los de Viena, con análisis de la PTHio a los 10 y 20 minutos de la extirpación quirúrgica, requiriendo una disminución de al menos el 60% del valor basal.

Se recomienda su uso en todos los HPTP que solamente tengan una prueba de localización positiva. En los casos en los que tenemos un HPTP con gammagrafía y ecografía positivos y coincidentes, según los últimos estudios y según las recomendaciones de la sociedad europea de cirujanos endocrinistas, no haría falta realizar las determinaciones de PTHio.

Según varios estudios la medición de PTHio predice eficientemente la curación quirúrgica del hiperparatiroidismo primario. Estos resultados son especialmente aplicables como respaldo para el uso de cirugía mínimamente invasiva en pacientes con adenoma único como causa del hiperparatiroidismo primario.⁵⁵

En la enfermedad multiglandular está discutida ya que su sensibilidad y especificidad se reduce considerablemente. Se han publicado resultados confusos sobre su uso. En los pacientes renales, al existir un retraso en el aclaramiento renal de la PTH, su monitorización es compleja. Por lo tanto es cuestionable que los niveles de PTH, en estos paciente, deban volver a la normalidad tras la cirugía. La mayoría de los autores coinciden es en que deben realizarse más estudios prospectivos para validar los criterios y valorar su utilidad en estos casos.

Gammagrafía portátil: A diferencia de la sonda detectora gamma, la gammacámara portátil permite obtener imágenes planares y oblicuas, que junto con la identificación de estructuras funcionales permiten una mejor localización del tejido hiperfuncionante. Además tiene las mismas ventajas que la sonda ya que permite hacer una imagen de la pieza para comprobar que existe captación en la misma y luego se puede tomar otra imagen del campo quirúrgico para comprobar la desaparición del punto hipercaptante. Por otro lado, puede ser beneficiosa, aplicada junto a la PTHio, como criterio de curación mediante imagen intraoperatoria.

A continuación exponemos en una tabla las diferencias entre las tres técnicas descritas anteriormente (**Tabla 5**).

Tabla 5.⁶²

GAMMAGRAFÍA	SONDA GAMMA-DETECTORA	ioPTHi
Alta Sensibilidad (85,3%) y VPP (87,9%) para localización patología glandular.	La menos esencial para el éxito de la intervención	Equipamiento complejo
	Necesita coordinación con Servicio Medicina Nuclear	Mucho mayor coste que sonda
	Requiere cierto adiestramiento	
	Dosis radiológica mayor que gammagrafía	
	Simplicidad y bajo coste (alta rentabilidad)	Mayor disponibilidad que sonda, pero se necesita un mayor número de pacientes para su rentabilidad).
	Especialmente útil en Reintervenciones	Util si falla gammagrafía y sonda
	Mejora resultados de Gammagrafía	Mejora resultados de Gammagrafía
	Combinada con ioPTHi aumenta beneficio	
	Ligeramente superior a la ioPTHi en subgrupo de Cirugía limitada (100% resultados sonda + ioPTHi).	
	Mejor en pacientes SIN patología tiroidea	Mejor en pacientes CON patología tiroidea
Peores resultados en Cirugía Bilateral		Peores resultados en Cirugía Bilateral

CONCLUSIONES

- En la actualidad, la mayoría de los pacientes que sufren un hiperparatiroidismo primario se presentan de forma asintomática y su enfermedad es descubierta debido al dosaje de los niveles de calcio que se realiza de manera rutinaria.
- Más del 80% de los casos de hiperparatiroidismo primario se deben a un adenoma único de paratiroides.
- La paratiroidectomía es en estos momentos la única opción curativa en los pacientes con hiperparatiroidismo, alcanzando una tasa de curación de casi el 100% en los casos que se deben a un adenoma único.
- La Paratiroidectomía Radioguiada Mínimamente Invasiva (MI-RP) es la técnica quirúrgica más efectiva para el tratamiento del adenoma único de paratiroides. Además tiene como ventaja sobre la exploración quirúrgica cervical la localización de glándulas ectópicas. Disminuye la morbilidad postquirúrgica (vaciamiento ganglionar selectivo, incisión mínima) y costos (reducción del tiempo de internación, inserción laboral más rápida).
- La gammagrafía secuencial con ^{99m}Tc -MIBI es la técnica diagnóstica Gold Standard para el diagnósticos de localización de las glándulas paratiroideas en casos de adenoma e hiperplasia. Se utiliza para planificar adecuadamente la cirugía y establecer el intervalo dosis/ cirugía óptimo para cada paciente.
- La sonda gammadetectora es una técnica localizadora, particularmente útil en la detección de glándulas ectópicas y en las reintervenciones quirúrgicas.
- La finalidad de la PTHio es la detección de tejido hiperfuncionante paratiroideo residual permitiéndonos así descartar la posible existencia de una hiperplasia o un segundo adenoma..
- Cuando las técnicas de imagen detectan un adenoma único de paratiroides se podría plantear un abordaje limitado, con empleo de la PTHio y la sonda gammadetectora, con un éxito de casi el 100%.

- Existe una mayor exactitud diagnóstica en la localización del adenoma que en la hiperplasia tanto en la gammagrafía como en la ecografía.
- Cuando debido al diagnóstico clínico de la paciente (MEN...) o por las técnicas de imagen se sospecha la existencia de enfermedad multiglandular, debe realizarse exploración cervical bilateral. En estos casos, no sólo las técnicas de imagen preoperatorias tienen menos sensibilidad y, en ocasiones, no detectan todas las glándulas implicadas, sino que también la sonda intraoperatoria y la PTHio, presentan más fallos. Aún así, en la exploración cervical bilateral, ambas técnicas son de ayuda, ya que la sonda facilita la localización de glándulas ectópicas y la PTHio puede detectar hiperfunción de una glándula patológica no detectada preoperatoriamente.
- Aunque no aumenta significativamente la sensibilidad diagnóstica, añadir una prueba de imagen morfológica (Ecografía, TAC, RMN) podría ser de utilidad para confirmar el diagnóstico gammagráfico, detectar enfermedad multiglandular, localizar la glándula patológica, en caso de gammagrafía negativa, o para precisar la situación de una paratiroides ectópica.

BIBLIOGRAFÍA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS CITADAS

- 1, 47, 49, 50, 51, 60 García López, M. A., Vázquez Rojas, J. L., Balsalobre Salmerón, M. D., & Escuela Internacional de Doctorado. (2016). Utilidad de la gammacámara portátil en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario.
- 2, 17, 18, 27, 29, 30, 31, 34 Martos Martínez, J. M., Durán Muñoz-Cruzado, V. M., Pérez Andrés, M., Sacristán Pérez, C., Pino Díaz, V., Perea del Pozo, E., . . . Padillo Ruiz, F. J. (2014). Hiperparatiroidismo. Puesta al día. Unidad de Cirugía Endocrina. Nodo Virgen del Rocío. Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario Virgen Macarena-Virgen del Rocío. Sevilla, 25 17–28. Recuperado de <https://www.asacirujanos.com/admin/upfiles/revista/2014/2014-vol25-n1-act2.pdf>.
- 3, 10, 12, 14 Martínez Díaz-Guerra, G., & Hawkins Carranza, F. (2009). Concepto, etiología y epidemiología del hiperparatiroidismo primario. Endocrinología Y Nutricion, 56 (Supplement 1), 2.
- 4, 9, 28, 43, 44, 45 Moro Álvarez, M. J., & Muñoz Rivas, N. (2016). Protocolo de diagnóstico y tratamiento del hiperparatiroidismo primario y secundario : Diagnostic and treatment protocol for primary and secondary hyperparathyroidism. Medicine: Programa De Formación Médica Continuada Acreditado, (. 16), 915.
- 5 Ruiz, J., Ríos, A., Rodríguez, J. M., Llorente, S., Jimeno, L., & Parrilla, P. (2017). Los calcimiméticos no han tenido impacto en la cirugía del hiperparatiroidismo terciario / calcimimetics have had no impact on the indications for surgery of tertiary hyperparathyroidism. Nefrología (Madrid), 37 (6), 651.
- 6 Balsalobre Salmeron, M., Rodriguez Gonzalez, J. M., Ríos, A., Febrero, B., & Parrilla Paricio, P. (2018). Primary hyperparathyroidism associated with

MEN 1: Experience in 71 cases. Cirugía Española (English Edition), 96 (10), 627.

- ⁷ Luján, D., Sánchez, A., Meoro, A., Albarracín, A., & Candel, M. F. (2018). Hiperparatiroidismo familiar aislado asociado al gen HRPT2. Endocrinología, Diabetes Y Nutrición, 65 (8), 470.
- ⁸ Barroso, L., Marcelino, J. P., Jiménez Romero, L., Amado, I., Ferreira, A., & Ribeiro, C. A. (2008). Hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial , 30 (4).
- ^{11, 13, 15} Rodríguez Jiménez, C., Guadalix Iglesias, S., & Sánchez Windt, R. (2012). Actualización: Hiperparatiroidismo primario e hipoparatiroidismos. Medicine Programa De Formación Médica Continuada Acreditado, 11 (16), 951.
- ¹⁶ Perinetti, H. A. (2005). Hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario : Actualización Universidad Nacional de Cuyo. Facultad de Ciencias Médicas. Retrieved from https://www.openaire.eu/search/publication?articleId=od_____3056::c4e27ffd0f46a93edc7d85b740ad33c9
- ^{19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26} Gómez Sáez, J. M. (2009). Manifestaciones clínicas y formas asintomáticas del hiperparatiroidismo primario. Endocrinología Y Nutricion, 56 (Supplement 1), 8.
- ^{32, 33, 36, 37, 38} Marazuela, M., Domínguez-Gadea, L., Manuel Bravo-Linfante, J., & Larrañaga, E. (2009). Tratamiento quirúrgico y técnicas de localización en el hiperparatiroidismo primario. Endocrinología Y Nutricion, 56 (Supplement 1), 20.
- ³⁵ Serrano Vicente, J., Rayo Madrid, J. I., Luengo Pérez, L. M., & Díaz Pérez de Madrid, J. (2003). Gammagrafía con sestamibi-Tc99m en el hiperparatiroidismo primario. importancia de las proyecciones laterales con colimador pin-hole. Revista Espanola De Medicina Nuclear, 22 (6), 403.
- ³⁹ Muñoz Torres, M., & García Martín, A. (2009). Medical treatment of primary hyperparathyroidism: Role of calcimimetics. Endocrinología Y Nutricion, 56 (SUPPL. 1), 29.

- ^{40, 42} Muñoz-Torres, M., & García-Martín, A. (2018). Hiperparatiroidismo primario. *Medicina Clinica*, 150 (6), 226.
- ⁴¹ Hómez de Delgado, B. (2008). Actualización en el tratamiento del hiperparatiroidismo. Revisión. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 6(3), 6–12. Recuperado de <http://www.saber.ula.ve/handle/123456789/28767>
- ^{46, 61} Domínguez, J. M., Velasco, S., Goñi, I., León, A., González, H., Claure, R., . . . González, G. (2009). Utilidad de la PTH intraoperatoria como predictor de curación quirúrgica en hiperparatiroidismo primario / usefulness of intraoperative parathormone measurement to predict surgical cure in primary hyperparathyroidism. *Revista Médica De Chile*, 137 (12), 1591.
- ⁴⁸ Cope, O. (1960). Hyperparathyroidism: Diagnosis and management. *The American Journal of Surgery*, 99 (4), 394.
- ^{52, 54, 57, 58, 59} Camacho Aroca, A., Bernal Sánchez, Enriqueta (dir.), Suárez García, Angel (dir.), & Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de Cirugía. (2014). Exploración cervical bilateral y cirugía mínimamente invasiva en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario: Exposición y comparación de resultados de una serie de 100 casos.
- ⁵³ Cabrejas, R. C., Falco, J., Anchezar, J. P., & Parizzia, P. (2001). Cirugías radioguiadas: presente y futuro de la medicina nuclear intervencionista. Comisión Nacional de Energía Atómica, , 21–23.
- ⁵⁵ Fuentes Valdés, E., López Díaz, A., Escarpanter González, J. C., Alfonso Trujillo, Y., Infante Amorós, A., Dominguez Álvarez, C. A., & Palau San Pedro, A. (2014). Cirugía paratiroidea radioguiada: experiencia inicial. *Revista Cubana de Cirugía*, 53 (1), 1–11. Recuperado de <http://www.revcirugia.sld.cu/index.php/cir/article/view/124/40>
- ⁵⁶ Maffuz Aziz, A., Gallegos Hernández, J. F., Pichardo Romero, P. A., Cravioto Villanueva, A. C., Reséndiz Colisa, J., & Flores Díaz, R. (2004). Citugía radioguiada en las glándulas paratiroideas. *Academia Mexicana de Cirugía*, 72(3), 183–187.

OTRAS FUENTES BIBLIOGRÁFICAS CONSULTADAS

- Betancourt Piñeres, A. F., Bonnet Palencia, I. I., López Polo, D. P., Contreras Borrego, E. E., & Arias Altamar, C. M. (2012). Hiperparatiroidismo primario: Adenoma o Hiperplasia. *Revista Ciencias Biomédicas*, , 350–354. Recuperado de <https://revistas.unicartagena.edu.co/index.php/cienciasbiomedicas/article/view/1122/1032>
- Encinas Bascones, A., González Corchón, A., Narvaez Pozuelo, B., Fernández Martín, E., Millón Cruz, A., Martín-Granizo, R., & Calatayud Gastardi, J. (2013). Brown tumor of the mandible as first presentation of hyperparathyroidism. *Revista Espanola De Cirugia Oral Y Maxilofacial*,
- Familiar, C., Antón, T., Moraga, I., Ramos, A., & Marco, Á. (2011). A propósito de un caso de neoplasia endocrina múltiple tipo 1. revisión de algunas manifestaciones clínicas y controversias en el tratamiento. *Endocrinología Y Nutricion*, 58(2), 84.
- González Parra, E., Rapado Errazti, Aurelio (dir.), Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Medicina, & UAM. Departamento de Medicina. (2014). Evolución a largo plazo del hiperparatiroidismo primario con tratamiento quirúrgico o médico. bases para la indicación terapéutica.
- Jácome Roca, A. (2016). Historia de las glándulas paratiroides. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*, 3(3), 11–24. Recuperado de <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/download/37/65/>
- Muñoz Torres, M., & Jódar Gimeno, E. (2009). [Update on primary hyperparathyroidism. editorial]. *Endocrinología Y Nutrición : Órgano De La Sociedad Española De Endocrinología Y Nutrición*, 56 Suppl 1, 1.
- Paillahueque, G., Massardo, T., Barberán, M., Ocares, G., Gallegos, I., Toro, L., & Araya, A. V. (2017). Análisis de falsos negativos en la cintigrafía SPECT de paratiroides con sestamibi en pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a cirugía entre 2008-2015 en hospital universitario / false negative

- spect parathyroid scintigraphy with sestamibi in patients with primary hyperparathyroidism. *Revista Médica De Chile*, 145(8), 1021.
- Ponce, J. L., Meseguer, M., & Sebastián, C. (2003). Avances en el tratamiento del hiperparatiroidismo primario. *Revista de Cirugía Española*, 74(1), 4–9.
 - Reyes García, R., & Muñoz-Torres, M. (2015). Trabecular bone score y tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario / trabecular bone score and surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Revista De Osteoporosis Y Metabolismo Mineral*, 7(1), 5.
 - Sitges Serra, A. (1981). *Hiperparatiroidismo primario : Epidemiología, clínica y tratamiento quirúrgico : (Resumen de tesis doctoral)*
 - Tardin, L., Prats, E., Andrés, A., Razola, P., Deus, J., Gastaminza, R., . . . Banzo, J. (2011). Adenoma ectópico de paratiroides: detección gammográfica y cirugía radioguiada. *Revista Española de Medicina Nuclear*, 30(1), 19–23.
 - Una causa rara de hipercalcemia : Carcinoma sincrónico de dos paratiroides en el contexto del síndrome de hiperparatiroidismo familiar-tumor mandibular. (2010). *Endocrinología Y Nutrición: Órgano De La Sociedad Española De Endocrinología Y Nutrición*, 57(. 8), 391.