

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Facultad de Medicina



Departamento de Cirugía y sus Especialidades

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

TESIS DOCTORAL

Utilidad de los índices de Wisconsin y CaPTHUS para la predicción de enfermedad multiglandular en pacientes con hiperparatiroidismo primario programados para paratiroidectomía

Doctorando:

MARIO SERRADILLA MARTÍN

Directores:

JESÚS MARÍA VILLAR DEL MORAL

JUAN IGNACIO ARCELUS MARTÍNEZ

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Mario Serradilla Martín
ISBN: 978-84-1306-916-6
URI: <http://hdl.handle.net/10481/69423>

“El gesto quirúrgico es el que define el oficio, y se constituye por la relación y el equilibrio entre técnica y conocimiento de una disciplina que, desde el punto de vista filosófico, podríamos decir que es la historia misma del corazón y del talento de los hombres”.

DANIEL CASANOVA

“Se debe operar solamente si se tiene alguna probabilidad de éxito; operar sin esta esperanza significa prostituir este magnífico arte y ciencia de la cirugía y hacerlo sospechoso ante los profanos y los colegas”.

THEODOR BILLROTH

“Somos lo que repetidamente hacemos. La excelencia, por lo tanto, no es un acto si no un hábito”.

ARISTÓTELES

“Dentro de veinte años lamentarás más las cosas que no hiciste que las que hiciste. Así que suelta amarras. Navega lejos del puerto seguro. Atrapa los vientos en tus velas. Explora. Sueña. Descubre”.

MARK TWAIN

Agradecimientos

A mis Directores de Tesis, Jesús María Villar y Juan Ignacio Arcelus, por creer en este proyecto a pesar de las dificultades surgidas durante estos años.

A mis maestros y amigos, José Manuel Ramia y Javier Gutiérrez, por ser mi paño de lágrimas y mis consejeros en esta excitante profesión que hemos elegido.

A mis padres, Honorio y Rosalía, y mi hermana Miriam, el pilar sobre el que sustento mis valores, sin cuyo apoyo y ánimo permanente no me hubiera sobrepuesto de las múltiples heridas sufridas.

A mi mujer Ana y mis hijas, Julia (y Martina), por ser mi proyecto de vida, mis amores incondicionales y mi motor en el día a día. Perdonad por todas los instantes robados y gracias por comprender y aceptar todas las horas invertidas en este trabajo y devolvérmelas en forma de sonrisas y cariño.

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ORDEN ALFABÉTICO

1,25-(OH)₂D₃: 1-alfa,25-dihidroxicolecalciferol

25-OH-VitD: 25-hidroxivitamina D

AMPc: Adenosinmonofosfato cíclico

AUC: Área bajo la curva

CaSR: Receptor sensor de calcio renal

CTX: Telopéptido reticulado C-terminal del colágeno tipo I

DBP: Proteína transportadora de vitamina D

DEXA: Densitometría ósea

DMO: Densidad mineral ósea

ECB: Exploración cervical bilateral

ECM: Músculo esternocleidomastoideo

EMG: Enfermedad multiglandular

ESES: Sociedad Europea de Cirujanos Endocrinos

EUG: Enfermedad uniglandular

EUL: Exploración unilateral

HHF: Hipercalcemia hipercalcémica familiar

HPT: Hiperparatiroidismo

HPTP: Hiperparatiroidismo primario

HPTS: Hiperparatiroidismo secundario

HTA: Hipertensión arterial

IC: Intervalo de confianza

IRMA: Análisis inmunoradiométrico

IVAMS: Cirugía mediastínica intercostal videoasistida

kD: Kilodalton

MIBI: Metoxiisobutilisonitrilo

MIVAP: Paratiroidectomía video-asistida mínimamente invasiva

NIR: Próxima a la luz infrarroja

NTX: Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I

OMIP: Paratiroidectomía por cirugía abierta mínimamente invasiva

P1PN: Propéptido N-terminal del protocógeno tipo I

PAAF: Punción aspiración con aguja fina

PET-TC: Tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computerizada

PET: Tomografía por emisión de positrones

PS: Paratiroidectomía selectiva

PTH: Paratohormona

PTHio: Determinación intraoperatoria de paratohormona

PTHrP: Proteína relacionada con la paratohormona

RANK: Receptor activador del factor nuclear kb

RANKL: Ligando del receptor activador del factor nuclear kb

RI: Rango intercuantílico

RM: Resonancia magnética

ROC: Característica operativa del receptor

SPECT: Tomografía por emisión de fotón único

STARD: Estándares para informar sobre la precisión del diagnóstico

TC 4D: Tomografía computerizada en cuatro dimensiones

TC: Tomografía computerizada

TOEPVA: Paratiroidectomía transoral endoscópica por abordaje vestibular

TRPV6: Receptor potencial transitorio vanilloide tipo 6

UI: Unidades internacionales

UV: Ultravioleta

VAPLA: Paratiroidectomía endoscópica con abordaje lateral

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

WIN: Índice de Wisconsin

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	12
1.1.	ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES	13
1.2.	FISIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES	18
1.2.1.	Paratohormona	18
1.2.1.1.	Biosíntesis de la paratohormona	19
1.2.1.2.	Regulación de la secreción de parathormona	19
1.2.1.3.	Metabolismo de la parathormona	20
1.2.1.4.	Receptores de la paratohormona	20
1.2.1.5.	Acción sobre el riñón	21
1.2.1.6.	Acción sobre el hueso	22
1.2.1.7.	Acción sobre el intestino.....	22
1.2.2.	Vitamina D	23
1.2.2.1.	Bioactivación de la vitamina D	23
1.2.2.2.	Transporte de la vitamina D.....	24
1.2.2.3.	Receptor de vitamina D.....	24
1.2.2.4.	Acciones de la vitamina D	25
1.2.2.4.1.	Acción intestinal.....	25
1.2.2.4.2.	Acción ósea	26
1.2.2.4.3.	Acción en las glándulas paratiroides	27
1.2.3.	Calcitonina	27
1.2.3.1.	Biosíntesis, metabolismo y formas circulantes de la calcitonina.....	27
1.2.3.2.	Control de la secreción de la calcitonina	28
1.2.3.3.	Acciones sobre el hueso.....	28
1.2.3.4.	Acciones sobre el riñón	29
1.3.	HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO	30
1.3.1.	Concepto y prevalencia	30
1.3.2.	Formas clínicas de hiperparatiroidismo primario	30
1.3.2.1.	Hiperparatiroidismo primario sintomático o clásico	31
1.3.2.2.	Hiperparatiroidismo primario asintomático	34
1.3.2.3.	Crisis paratirotóxica.....	34
1.3.2.4.	Hiperparatiroidismo normocalcémico	35
1.3.3.	Formas histopatológicas.....	36
1.3.3.1.	Aspecto macroscópico	36
1.3.3.2.	Adenoma único	36
1.3.3.3.	Enfermedad multiglandular	37
1.3.3.4.	Adenoma doble.....	37
1.3.3.5.	Carcinoma paratiroideo	38
1.4.	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO	40
1.4.1.	¿A qué pacientes se les debe solicitar una calcemia?	40
1.4.3.	Diagnóstico diferencial	42
1.4.4.	Diagnóstico de la afectación de los órganos diana	44
1.4.4.1.	Evaluación de la afectación ósea	44
1.4.4.2.	Evaluación de la afectación renal.....	45
1.4.5.	Diagnóstico de localización preoperatoria.....	45
1.4.5.1.	Ecografía cervical	46
1.4.5.2.	Gammagrafía con ^{99m} Tc- ^{99m} Tc-sesta-metoxiisobutilisonitrilo (MIBI).....	46
1.4.5.3.	Otras técnicas de localización preoperatoria.....	48
1.5.	TERAPIAS NO OPERATORIAS.....	50

1.5.3.	Tratamiento médico del hiperparatiroidismo primario	51
1.5.3.1.	Recomendaciones nutricionales	51
1.5.3.2.	Cinacalcet	51
1.5.3.3.	Tratamiento antiresorción ósea.....	52
1.5.4.	Tratamiento de la crisis paratirotóxica.....	52
1.6.	INDICACIONES QUIRÚRGICAS.....	53
1.6.1.	Táctica quirúrgica	54
1.6.3.1.	Exploración unilateral, bilateral y selectiva	54
1.6.1.2.	Cirugía de la enfermedad multiglandular	56
1.6.1.2.1.	Cirugía de la enfermedad multiglandular esporádica	56
1.6.1.2.2.	Cirugía de los síndromes de hiperparatiroidismo primario hereditarios	57
1.6.1.2.3.	Cirugía del carcinoma de paratiroides.....	57
1.6.2.	Tipos de abordaje	58
1.6.2.1.	Abordaje convencional	58
1.6.2.2.	Abordajes mínimamente invasivos cervicales	58
1.6.2.3.	Abordajes extracervicales	59
1.6.3.	Técnicas de apoyo intraoperatorias.....	60
1.6.3.1.	Biopsia intraoperatoria	60
1.6.3.2.	Determinación intraoperatoria de paratohormona	60
1.6.3.3.	Cirugía radioguiada	61
1.6.3.4.	Estudio de la autofluorescencia paratiroidea	61
1.6.3.5.	Angiografía con verde de indocianina.....	62
1.6.3.6.	Neuromonitorización intraoperatoria	63
1.6.3.7.	Modelos pre e intraoperatorios desarrollados para predicción de enfermedad multiglandular	63
1.6.3.7.1.	Modelo de puntuación CAPTHUS	63
1.6.3.7.2.	Índice de Wisconsin	65
1.7.	HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO PERSISTENTE Y RECIDIVADO.....	66
1.8.	RESULTADOS DE LA PARATIROIDECTOMÍA. CRITERIOS DE CALIDAD Y VOLUMEN DE PROCEDIMIENTOS.....	67
2.	JUSTIFICACIÓN.....	69
3.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	71
3.1.	HIPÓTESIS.....	72
3.2.	OBJETIVOS.....	73
4.	PACIENTES Y MÉTODOS.....	74
4.1.	DISEÑO	75
4.2.	DIAGNÓSTICO E INDICACIONES QUIRÚRGICAS	75
4.3.	TÉCNICAS DE LOCALIZACIÓN PREOPERATORIA	77
4.4.	VÍAS DE ABORDAJE Y TIPOS DE EXPLORACIÓN CERVICAL	77
4.5.	SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO	77
4.6.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	78
4.7.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	78
4.8.	SUBGRUPOS DE ESTUDIO	79
4.9.	VARIABLES DEL ESTUDIO	80

4.10.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	80
4.11.	ASPECTOS ÉTICOS	81
4.12.	FINANCIACIÓN	81
5.	RESULTADOS.....	82
5.1.	DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS BASALES.....	83
5.2.	RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN	86
5.3.	DETALLES DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO	87
5.4.	VARIABLES POSTOPERATORIAS	88
5.5.	RESULTADOS DE LA APLICACIÓN DEL MODELO DE PUNTUACIÓN CAPTHUS.....	89
5.6.	RESULTADOS DE LA APLICACIÓN DEL ÍNDICE DE WISCONSIN	92
6.	DISCUSIÓN	95
6.1.	INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS MÁS RELEVANTES Y COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS	96
6.2.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	100
6.3.	FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	101
7.	CONCLUSIONES	102
8.	BIBLIOGRAFÍA	104

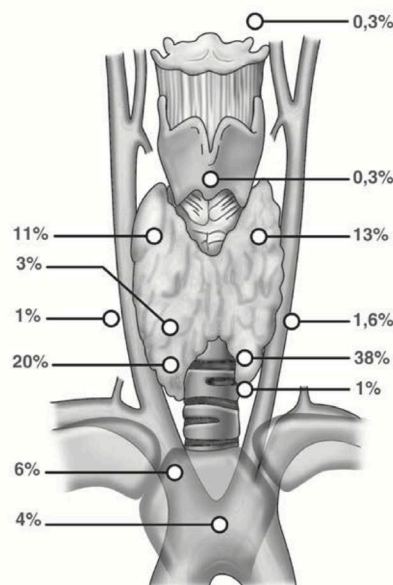
1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES

Las glándulas paratiroides son estructuras nodulares con un peso aproximado de 20-60 mg y un diámetro de 10 x 5-6 mm, derivadas del endodermo, con número y localización variable (1). En general hay cuatro glándulas, pero en casi el 5% de los sujetos sanos y en el 6,3% de los pacientes con hiperparatiroidismo (HPT) es posible encontrar cinco glándulas o más (1,2). Generalmente, están vascularizadas por un único vaso nutricional que procede de la arteria tiroidea inferior aunque, en ocasiones, las paratiroides superiores reciben su vascularización de la arteria tiroidea superior (3).

Su localización más frecuente es en torno al polo inferior tiroideo para las paratiroides inferiores, y la cara posterior tiroidea (en el 94,7% de los sujetos sanos y el 82,5% de pacientes con hiperparatiroidismo) (1,2,4) (Figura 1). El desarrollo embrionario explica las localizaciones ectópicas (15,9%), tanto a nivel cervical (11,6%) como en el mediastino (4,3%). Las ectopias cervicales más frecuentes son la posición para o retroesofágica, la intratiroidea, la vaina carotídea, el ligamento tirotímico y el surco traqueoesofágico. Otras posiciones más infrecuentes son adyacentes al cartílago tiroides, el espacio retrofaríngeo o el hueso hioides. La localización mediastínica más frecuente es el timo (3,5).

Figura 1. Ubicación de las glándulas paratiroides según su frecuencia.



Las glándulas superiores descienden de la IV bolsa branquial hasta su posición en el polo superior del tiroides, próximas al cruce entre el nervio laríngeo recurrente y la arteria tiroidea inferior. Las ectopias más complejas a este nivel son la intercricotiroidea o la para/retroesofágica, junto con la intratiroidea o la ventana aortopulmonar, siendo estas dos últimas muy poco frecuentes (3,6).

Las paratiroides inferiores migran desde la III bolsa branquial junto con el timo hasta su posición habitual, en torno al polo inferior tiroideo. Al ser este recorrido más largo, su localización es menos constante que la de las glándulas superiores, llegando al mediastino. Sus ectopias más frecuentes incluyen el paratimo (glándula inferior no descendida acompañada de restos tímicos, a nivel de la bifurcación carotídea), la posición intratiroidea y el timo mediastínico hasta el pericardio. Los adenomas tienden a situarse en el mediastino (anterior los inferiores, posterior los superiores) conforme aumentan de tamaño por la acción de la gravedad y a la presión intratorácica negativa (5,7,8). La localización más frecuente de los adenomas paratiroides se muestra en la [Tabla 1](#).

Tabla 1. Localización más frecuente de los adenomas paratiroides (7).

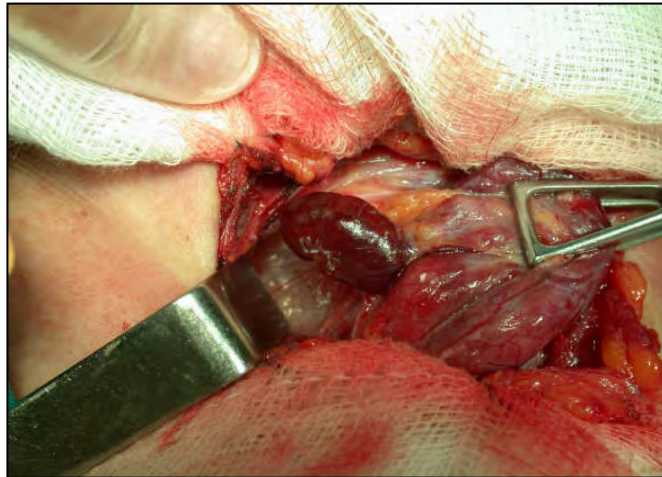
Localización	%
Normal superior	35
Normal inferior	39
Surco traqueoesofágico	21
Retroesofágico / retrofaríngeo	3
Intratímico	9
Intratiroideo	2-3
Ectopias excepcionales: <ul style="list-style-type: none"> - Vago / vaina carotídea - Ventana aortopulmonar - Bifurcación carotídea (paratimos) 	< 1

Macroscópicamente, las glándulas normales son de color pardo y ligeramente más firmes que el tejido graso, lo que ayuda a su identificación intraoperatoria. Están separadas del tejido circundante por una cápsula fibrosa laxa.

La forma de las paratiroides normales es muy variada, dependiendo de su localización. Habitualmente, cuando se hallan en tejido laxo, suelen adoptar una forma oval; cuando su localización es subcapsular sobre el tiroides, adoptan un aspecto aplanado con bordes más agudos, llegando incluso a tener forma tubular cuando son desplazadas por nódulos tiroideos. Como su forma y tamaño son tan variables, el parámetro más fiable es su volumen. El peso medio de una glándula normal está ligeramente por debajo de 50 mg y el 95% de las paratiroides normales pesan entre 10 y 60 mg. Es posible sobrestimar el peso de las glándulas paratiroides cuando se hallan rodeadas de grasa o subestimarlo cuando no están completamente disecadas de los tejidos circundantes (1–3).

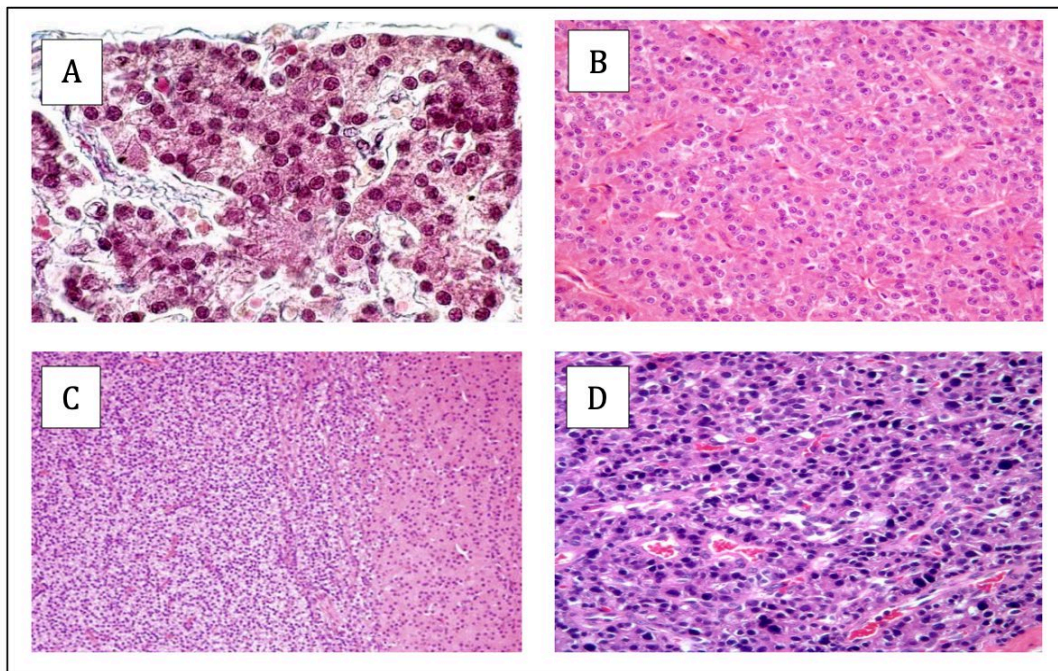
En el HPT son más grandes y tienen un color rojo vinoso secundario a la hipervascularización (Figura 2). Microscópicamente, el parénquima de una glándula paratiroides normal está constituido por *células principales* y adipocitos y, entre ellas, nidos de *células oxifílicas*, ricas en mitocondrias. Los *adenomas* son tumoraciones monoclonales benignas con poca grasa estromal rodeados de un anillo de tejido paratiroideo normal. Habitualmente son de células principales (raramente oxifílicas), dispuestas en trabéculas o cordones bien delimitados. En la *hiperplasia* hay hiper celularidad de células principales, las cuales tienen poca grasa citoplasmática. Más raramente se presenta la hiperplasia de células claras (1,9).

Figura 2. Aspecto macroscópico de un adenoma paratiroideo por hiperparatiroidismo primario.



La diferenciación entre un adenoma, un adenoma atípico y un cáncer de paratiroides es complicada desde el punto de vista anatomopatológico, pues se superponen los hallazgos. En el cáncer puede haber gruesas bandas fibrosas, atipia nuclear, mitosis, necrosis e invasión capsular, linfática o vascular (10). Los únicos datos inequívocos de malignidad son la invasión vascular y la presencia de metástasis, aunque no son constantes. Las distintas formas histológicas se pueden observar en la [Figura 3](#). La infiltración de los tejidos circundantes no se considera específica de carcinoma paratiroideo porque la fibrosis existente puede ser producida por una biopsia de una lesión benigna. Entre los marcadores tumorales asociados al cáncer paratiroideo se han descrito Ki-67, parafibromina, gen del retinoblastoma y la proteína p27 que, aunque no son altamente sensibles o específicos, pueden apoyar el diagnóstico como marcadores histoquímicos (3,10,11).

Figura 3. Aspecto microscópico de una glándula paratiroides normal, un adenoma, una hiperplasia y un carcinoma de paratiroides.



Tinción con hematoxilina-eosina: A) Paratiroides normal: células principales yaciendo sobre un estroma laxo y con arquitectura conservada. B) Adenoma: aumento de la densidad celular con células de aspecto monomorfo, sin hiperchromasia y sin desproporción marcada entre la relación núcleo/citoplasma. C) Hiperplasia: la histología es similar al adenoma; el diagnóstico reside en que no hay una lesión única, si no una hiperplasia del conjunto de las paratiroides. D) Carcinoma: proliferación epitelial densamente celular con marcada atipia citológica, en la que se observan células de talla grande con núcleos hiperchromáticos y desproporción de la relación núcleo/citoplasma. *Cortesía del Dr. Carlos Hörndler.*

1.2. FISIOLÓGÍA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES

La principal función de las glándulas paratiroides es la secreción de paratohormona (PTH) que, junto con el 1-alfa,25-dihidroxicolecalciferol [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - metabolito activo de la vitamina D] y la calcitonina, integran un sistema endocrino complejo que controla la homeostasis del calcio y del fósforo (12,13).

Las glándulas paratiroides están compuestas básicamente por células principales que secretan la mayoría de PTH y un moderado número de células oxifílicas cuya función no está clara, si bien se cree que son células principales modificadas o que ya no secretan hormona (1,9).

1.2.1. Paratohormona

La PTH representa un importante mecanismo para el control de las concentraciones extracelulares de calcio y fosfato al regular la reabsorción intestinal, la excreción renal y el intercambio de estos iones entre el líquido extracelular y el hueso. La producción excesiva de PTH causa una reabsorción rápida de sales de calcio a nivel óseo produciendo, por consiguiente, una hipercalcemia en el líquido extracelular; por el contrario, la hipofunción de las paratiroides da lugar a hipocalcemia (12,13).

La forma activa de la PTH está constituida por una cadena de 84 aminoácidos con una semivida de entre 2 a 4 minutos y un peso molecular de aproximado de 9300 kD, con un residuo aminoterminal serina y carboxiterminal glutamina. La secuencia 1-34 es fundamental en la actividad biológica de la hormona. El gen de la PTH se localiza en el brazo corto del cromosoma 11, en la banda 11p15, junto a los genes que codifican la calcitonina, la catalasa y la b-globulina (14).

1.2.1.1. Biosíntesis de la paratohormona

Como se ha comentado anteriormente, la PTH se sintetiza en las células principales paratiroides, en forma de un precursor polipeptídico de 115 aminoácidos en los ribosomas, que recibe el nombre de prepro-PTH. La conversión de prepro-PTH a pro-PTH ocurre durante el transporte del polipéptido en la cisterna del retículo endoplasmático rugoso (14). La escisión de otro hexapéptido permite la conversión de la pro-PTH en PTH madura a los 15 min de haberse iniciado la síntesis de la primera. En este punto, la PTH es empaquetada en vesículas secretoras para su depósito y posterior liberación. En algunos de estos gránulos la hormona intacta sufre otra escisión por proteasas (catepsinas B y H) para generar fragmentos inactivos carboxiterminales que pueden ser liberados con la hormona intacta a la circulación. Ambos precursores (prepro-PTH y pro-PTH) no tienen actividad biológica y no pueden ser detectados en la circulación (14,15).

1.2.1.2. Regulación de la secreción de parathormona

El principal regulador de la secreción de PTH es la concentración de calcio sérico. Su elevación suprime la secreción de PTH, mientras que concentraciones bajas inducen su liberación. Las características secretoras de las células paratiroides determinan una respuesta mediante una curva sigmoide a la calcemia, siendo la respuesta secretora más importante y efectiva cuando existe hipocalcemia, especialmente cuando el descenso del calcio sérico es brusco, lo que infiere una protección adicional contra esta situación. Sin embargo, la secreción de PTH, aunque desciende, no se suprime completamente cuando la calcemia es elevada (16,17).

Las células paratiroides responden a cambios en el calcio extracelular gracias a un receptor sensible al calcio que pertenece a la familia de proteínas G y que existe también en los túbulos renales, las células C tiroideas, los osteoclastos y la placenta y que interviene en la regulación de diversos sistemas de segundos mensajeros que incluyen enzimas como la adenilciclase, fosfolipasa C y A₂ y canales de iones. El efecto del *magnesio* sobre la secreción de PTH es complejo. La hipermagnesemia aguda inhibe

la secreción de PTH, mientras que la hipomagnesemia aguda estimula su secreción. En cambio, paradójicamente la hipomagnesemia crónica disminuye la secreción de PTH (18,19). El $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se comporta como un inhibidor de la transcripción génica de la PTH. El fosfato estimula la secreción de PTH porque induce un descenso del calcio ionizado (19,20).

1.2.1.3. Metabolismo de la parathormona

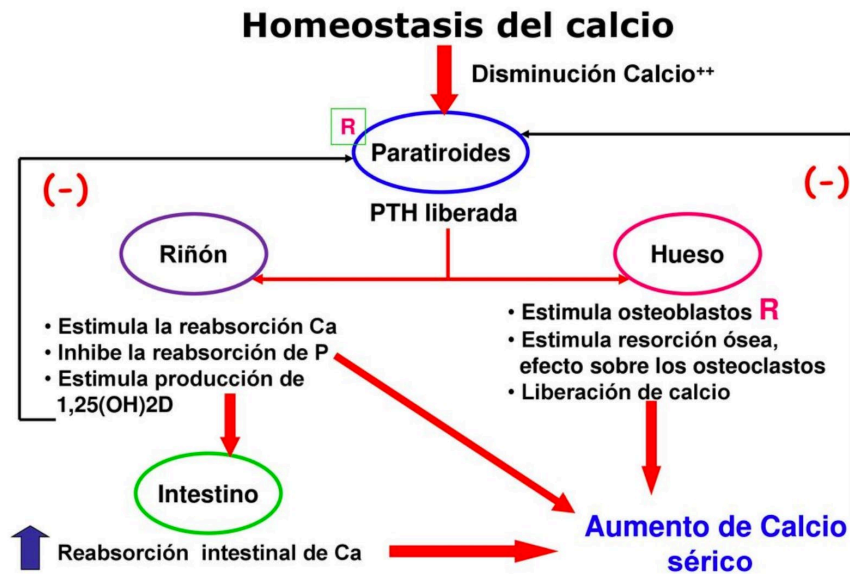
La PTH intacta es catabolizada inicialmente en las células paratiroides antes de ser liberada y posteriormente sufre un nuevo catabolismo en hígado y riñón. Esto ocasiona que la PTH circulante sea heterogénea, dificultando su determinación. Los fragmentos aminoterminales con actividad biológica son degradados a nivel hepático y eliminados rápidamente. Los producidos en las células principales también son degradados y, al no ser segregados en cantidades significativas, apenas se detectan. La mayoría de los fragmentos circulantes corresponden a los mediorregionales y carboxiterminales derivados del metabolismo hepático, renal y óseo y tienen una semivida mayor que la PTH intacta, estimada en 20 - 40 minutos en pacientes con función renal conservada. Se ha demostrado que existe un proceso de recaptación tubular de PTH que afecta sobre todo los fragmentos aminoterminales. En presencia de hipercalcemia, la célula paratiroidea suprime prácticamente la secreción de PTH intacta, mientras que sus fragmentos pueden continuar liberándose desde las glándulas (15,21,22).

1.2.1.4. Receptores de la parathormona

Como ya se ha dicho, la PTH es, junto con la forma activa de la vitamina D, la principal hormona reguladora de la homeostasis del calcio (Figura 4), controlando el flujo de dicho mineral a nivel óseo, renal e intestinal. Estos efectos los lleva a cabo a través del receptor transmembrana PTH/PTHrP (proteína relacionada con la PTH), perteneciente a la familia de receptores ligados a proteínas G. Este receptor liga a ambos péptidos, PTH y PTHrP, con igual afinidad. La PTHrP fue inicialmente estudiada en la

génesis de la hipercalcemia tumoral, pero también se ha demostrado que estimula el receptor PTH/PTHrP en los condrocitos favoreciendo la diferenciación y elongación óseas, principalmente en edad infantil (23,24).

Figura 4. Homeostasis del calcio.



1.2.1.5. Acción sobre el riñón

La PTH aumenta la reabsorción tubular de calcio y disminuye la de fósforo. De la misma manera, aumenta la reabsorción de magnesio e hidrogeniones al tiempo que reduce la reabsorción de sodio, potasio y aminoácidos. La mayor parte de la absorción de calcio ocurre en el tramo final de los túbulos distales y en la parte proximal de los conductos colectores, y con una menor contribución de las ramas ascendentes del asa de Henle (15). De no ser por el efecto de la PTH sobre los riñones para aumentar la reabsorción de calcio, la eliminación continua de este por la orina implicaría la desaparición del calcio óseo y del líquido extracelular (15).

En situaciones de hipercalcemia crónica puede predominar la hipercalciuria a pesar de la elevación de la PTH, lo que se explica porque la acción de la hormona sobre

el túbulo distal sólo afecta al 10% del calcio que se reabsorbe en el mismo. Aproximadamente, entre el 70 y el 90% del calcio filtrado es reabsorbido por un proceso independiente de la PTH no saturable y ligado al transporte del sodio en el túbulo proximal y porción gruesa ascendente del asa de Henle (25).

Otra de las acciones de la PTH a nivel del túbulo proximal es la estimulación de la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, siendo este efecto más tardío que el del transporte de calcio. En el mecanismo de la fosfaturia inducida por la PTH está implicado el adenosinmonofosfato cíclico (AMPC). La PTH se liga a un receptor en la célula tubular, activando una subunidad catalítica a través del AMPC que fosforila proteínas de la membrana celular inhibiendo el transporte de sodio y fosfato hacia el interior celular. Se cree que mecanismos similares podrían estar implicados en otras acciones de la PTH, como la inhibición de la reabsorción tubular proximal de bicarbonato, sodio y agua (15,25).

1.2.1.6. Acción sobre el hueso

La PTH estimula la reabsorción ósea incrementando la actividad y el número de osteoclastos. También estimula la formación de hueso nuevo, pero su efecto neto es aumentar la liberación de calcio y fosfato a la sangre. A pesar de que el efecto principal se produce sobre los osteoclastos, la PTH actúa inicialmente sobre los osteoblastos y sus precursores, los que a su vez por efecto indirecto ponen en marcha una cascada de señales para el reclutamiento y activación de los osteoclastos. No obstante, la administración intermitente de PTH es capaz de aumentar la formación ósea, efecto en el que posiblemente intervienen factores del crecimiento liberados directamente por los osteoblastos. Se ha demostrado que la PTH es menos efectiva para promover la reabsorción ósea en ausencia de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (26,27).

1.2.1.7. Acción sobre el intestino

La PTH no actúa de forma directa sobre el intestino. Sin embargo, al estimular la

síntesis renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, favorece indirectamente la absorción intestinal de calcio y fósforo (28,29).

1.2.2. Vitamina D

La *vitamina D* se transporta unida a su proteína transportadora al hígado, donde la 25-hidroxilasa la convierte en 25-OH-VitD, la forma circulante más abundante de esta vitamina. El paso final de la activación tiene lugar en el riñón, donde la 1α -hidroxilasa añade un segundo grupo hidroxilo, dando lugar a la $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$. Dicha enzima está regulada de forma positiva por la PTH y la hipofosfatemia, mientras que la hiperfosfatemia y la $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ la inhiben. La mayor parte de $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ circula unida a la proteína transportadora de vitamina D (29,30).

La $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ actúa tras unirse a su receptor intracelular y el complejo afecta a la expresión genética celular mediante la interacción con los elementos de respuesta a la vitamina D. A nivel intestinal esto se traduce en un aumento marcado de la absorción de calcio, que depende en gran medida de la $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$. También aumenta la absorción de fósforo, pero de forma menos significativa porque la mayor parte de la absorción de fósforo de la dieta es independiente de la vitamina D. También ejerce una acción directa sobre el hueso, mediando en su resorción, al mismo tiempo que suprime de forma directa la secreción de PTH por las glándulas paratiroides y completa el circuito negativo de retroalimentación. La secreción de PTH también se suprime por un aumento de la calcemia mediado por $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$. Este compuesto también inhibe su propia síntesis a nivel renal, aumentando la síntesis de sus metabolitos inactivos (31,32).

1.2.2.1. Bioactivación de la vitamina D

La vitamina D se puede obtener a través de la dieta o por la acción de los rayos ultravioleta (UV) en la piel. El 7-dehidrocolesterol presente en la membrana plasmática absorbe los fotones de rayos UV que atraviesan la epidermis. Esto lo transforma en previtamina D3 que al isomerizarse se transforma en vitamina D3. Esta es expulsada de

la membrana plasmática hacia el espacio extracelular y llevada por su proteína transportadora a la red capilar dérmica. Cualquier factor que ejerza influencia en el número de rayos UV que penetren la piel o la cantidad de 7-dehidrocolesterol en la misma altera la producción de vitamina D: momento del día, estación, altitud y latitud, melanina, uso de protectores solares y edad (31).

1.2.2.2. Transporte de la vitamina D

La vitamina D es una molécula lipofílica con baja solubilidad acuosa que necesita ser transportada unida a proteínas por la circulación. La más importante es la DBP (proteína transportadora de vitamina D) a la que se une con gran afinidad. Sin embargo, otras proteínas como la albúmina y las lipoproteínas también pueden contribuir a su transporte. Solamente la vitamina D libre entra en las células diana y ejerce su acción. Los niveles de DBP no están regulados por la vitamina D (33).

La entrada de 25-OH-VitD a las células del túbulo proximal renal no es por difusión a través de la membrana basolateral como se creía, sino mediada por un receptor DBP. La megalina pertenece a un grupo de proteínas que facilitan la endocitosis del complejo 25-OH-VitD/DBP junto con la cubilina y la proteína asociada a receptor (33).

1.2.2.3. Receptor de vitamina D

El receptor de la vitamina D (VDR) es un factor de transcripción que regula la expresión de los genes responsables de su actividad biológica. Se trata de un péptido de 427 aminoácidos de la familia de receptores nucleares hormonales que incluye a los receptores de glucocorticoides, mineralocorticoides, hormonas sexuales, hormonas tiroideas y metabolitos de la vitamina A o retinoides. Un mismo receptor media todas las acciones de la vitamina D, incluidas las no genómicas. Estas acciones se producen tras la unión al VDR ubicado en la membrana plasmática dando origen a distintas señales o segundos mensajeros (31,33). Se ha demostrado la presencia de VDR en 36 tejidos

diferentes.

1.2.2.4. Acciones de la vitamina D

El calcitriol aumenta y mantiene la calcemia mediante tres mecanismos. El primero es inducir las proteínas involucradas en la absorción intestinal de calcio. El segundo es la habilidad de mover el calcio del hueso, lo que permite proteger la calcemia incluso cuando se realiza una dieta hipocalórica. Tanto la PTH como la vitamina D se necesitan para este segundo evento de movilización. De esta manera, para quitar calcio del esqueleto se necesitan dos llaves. Y el tercer mecanismo es la interacción con la PTH para reabsorber el 1% de la carga filtrada renal de calcio, actuando de nuevo sinérgicamente (29,34).

1.2.2.4.1. Acción intestinal

La absorción intestinal de calcio es una de las acciones primeras y mejor conocidas de la vitamina D. Ocurre principalmente en el duodeno. La hormona se vale de varias proteínas para lograr su objetivo como la calbindina, el canal epitelial de calcio TRPV6 (receptor potencial transitorio vanilloide tipo 6), la bomba de calcio ATPasa y la calmodulina, entre otras. El calcio ingresa al enterocito a través de los canales TRPV6. Este primer paso ocurre en la membrana plasmática del borde en cepillo intestinal pasivamente favorecido por el gradiente electroquímico. Una vez dentro de la célula es captado por la calmodulina, que a su vez se encuentra unida a una miosina específica intestinal (miosina 1 del borde en cepillo). Esta unión a la miosina facilita el movimiento del complejo calcio/calmodulina por la vellosidad hasta el encuentro en el citoplasma terminal con la calbindina. El movimiento de calcio a través de la célula ocurre con mínima elevación de la concentración de calcio libre intracelular. Esto es de fundamental importancia para no interrumpir el funcionamiento normal intracelular. La calbindina tiene mayor afinidad por el calcio que la calmodulina. La distribución diferencial de la calmodulina en la microvellosidad y la calbindina en el citosol

combinada con su diferente afinidad por el calcio permite que este fluya de la calmodulina en la microvellosidad hacia la calbindina en el citosol con mínimo cambio en la concentración de calcio libre en cada lugar. Finalmente, la salida hacia el espacio extracelular a través de la membrana basolateral sí debe trabajar contra gradiente, el mismo que facilitó su entrada. Este último paso se logra gracias a la bomba de calcio ATPasa (29).

1.2.2.4.2. Acción ósea

La acción ósea de la vitamina D es directa sobre los osteoblastos y, a través de estos, indirecta sobre los osteoclastos.

El VDR se encuentra en los osteoblastos. El calcitriol promueve la diferenciación de los mismos y regula la producción de proteínas como el colágeno, la fosfatasa alcalina y la osteocalcina. Además de su rol en la promoción de la formación ósea, la 1,25-(OH)₂D₃ también promueve la resorción al aumentar el número y la actividad de los osteoclastos. La estimulación de la osteoclastogénesis está mediada por los osteoblastos. Estos producen una proteína de membrana conocida como RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear kb) que se une al RANK (receptor activador del factor nuclear kb) en los osteoclastos y sus precursores hematopoyéticos. Este contacto célula a célula estimula la diferenciación de los precursores de osteoclastos y promueve su actividad. La 1,25-(OH)₂D₃ regula este proceso induciendo RANKL como también lo hacen la PTH, prostaglandina 2 y la interleucina 11 (32).

Cuando no hay suficiente ingesta de calcio para satisfacer los requerimientos corporales, la 1,25-(OH)₂D₃ estimulada por la PTH, interactúa con la VDR en los osteoblastos para inducir la estimulación osteoclástica y de esta manera disolver la matriz mineral y liberar calcio a la circulación. Por lo tanto, la vitamina D actuaría tanto en la formación como en la resorción ósea (32,34).

1.2.2.4.3. Acción en las glándulas paratiroides

El sistema endocrino de la vitamina D es un potente modulador de la función paratiroidea (30). Mientras que su deficiencia resulta en una hiperplasia paratiroidea y aumento de la síntesis y secreción de PTH, la administración de calcitriol inhibe la síntesis de PTH y el crecimiento de las células paratiroides, siendo un tratamiento efectivo en el HPT producido por la enfermedad renal crónica.

Además de la represión directa del gen de la PTH, el calcitriol regula los niveles de su propio receptor en la glándula paratiroidea y contribuye a la respuesta de esta glándula al calcio. Esta última acción la realiza aumentando la transcripción del gen CaSR (receptor sensor de calcio renal) (29–31).

1.2.3. Calcitonina

Es una hormona secretada por las células parafoliculares del tiroides en respuesta a la hipercalcemia. Esta hormona se encarga de reducir los niveles de calcio inhibiendo la reabsorción osteoclástica. Estas células predominan en la parte media interna y superior de los lóbulos tiroideos. Su origen neuroendocrino está en la cresta neural y en su migración caudal, durante la embriogénesis (35).

1.2.3.1. Biosíntesis, metabolismo y formas circulantes de la calcitonina

La calcitonina es un péptido de 32 aminoácidos, con un puente disulfuro 1-7 y un grupo amino en el aminoácido prolina carboxiterminal (36). Su peso molecular es de 3,4 kD y para su actividad biológica requiere la secuencia total de aminoácidos, así como la integridad del puente disulfuro y el grupo prolinamida. Esta hormona se forma a partir de una preprocalcitonina con 141 aminoácidos de la que se escinde otro péptido (procalcitonina) de 116 aminoácidos.

La semivida de la calcitonina es de unos 10 minutos y su degradación se produce principalmente por vía renal, hepática y ósea. Existe un proceso de filtración,

reabsorción tubular y degradación renales, con eliminación de cantidades muy pequeñas.

1.2.3.2. Control de la secreción de la calcitonina

La calcitonina es segregada en respuesta al aumento de las concentraciones plasmáticas de calcio. La disminución de calcio inhibe la secreción de calcitonina, por lo que existe una correlación lineal entre la calcemia y su secreción. La hipercalcemia o hipocalcemia agudas provocan una liberación o frenación rápida de la hormona, mientras que cuando estos estímulos son crónicos los efectos son menos patentes. La PTH, el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, la secretina y las prostaglandinas no parecen modificar su secreción (37–39).

1.2.3.3. Acciones sobre el hueso

La calcitonina inhibe la reabsorción ósea disminuyendo el número y actividad de los osteoclastos, actuando por dos vías: por un lado, causa la retracción y pérdida de los bordes rugosos de los osteoclastos, favoreciendo la separación de estas células de la superficie ósea; por otro lado, inhibe su producción de ácido clorhídrico y enzimas proteolíticas, mecanismo por el que los osteoclastos reabsorben el tejido óseo (26).

Cuando se administra calcitonina de manera prolongada, los osteoclastos pueden escapar de sus efectos, debido a una pérdida del número y/o de la capacidad de afinidad de los receptores de la hormona. En condiciones normales, la acción inhibidora de la reabsorción ósea no se acompaña de cambios en el calcio sérico. Este efecto óseo es mayor cuando hay incremento del remodelado óseo (fase de crecimiento, enfermedad de Paget, etc.) o si previamente ha habido estimulación con vitamina D o PTH, pero siempre sin provocar reducciones de la calcemia en adultos (36–38).

1.2.3.4. Acciones sobre el riñón

La calcitonina aumenta la excreción urinaria de calcio, fósforo, sodio, cloro, potasio y magnesio. Cuando la calcitonina es muy elevada, la excreción de calcio puede disminuir, probablemente en relación con la hipocalcemia transitoria que induce.

La importancia fisiológica de la calcitonina se desconoce. La calcitonina sólo tiene un efecto débil en la concentración plasmática de calcio. Esto puede explicarse por dos razones: en primer lugar, cualquier reducción de calcio causada por la calcitonina lleva a una intensa estimulación de PTH, que supera el efecto de la primera (40-42); en segundo lugar, en el adulto, los ritmos diarios de resorción y depósito de calcio son bajos e incluso, aunque la calcitonina reduzca la velocidad de absorción, el efecto sobre la concentración plasmática de calcio seguirá siendo escaso (36,43).

1.3. HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

1.3.1. Concepto y prevalencia

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es un trastorno endocrino provocado por la secreción autónoma de PTH por parte de una o más glándulas paratiroides alteradas. Se considera la primera causa de hipercalcemia en la comunidad (2,44–46). Aunque puede ser de origen genético, suele ser una enfermedad esporádica (90% de los casos) que, si bien puede aparecer en cualquier etapa de la vida, aumenta su frecuencia con los años, con un pico máximo entre los 50-65 años (2,47–49). Su incidencia alcanza el 27-30 por 100.000 personas/año en estudios europeos y norteamericanos (47–49). La prevalencia estimada es de 1 por 1.000 varones y 2-3 por 1.000 mujeres, y del 1% en mujeres postmenopáusicas, siendo por tanto esta diferencia entre géneros más evidente al aumentar la edad. La mayoría de los HPTP son causados por un solo adenoma (80-85%). Sin embargo, la afectación de más de una glándula no es infrecuente, en forma de hiperplasia paratiroidea (14-20%) o adenomas múltiples (3%) (44,50–52).

1.3.2. Formas clínicas de hiperparatiroidismo primario

Desde su descripción por Mandl en 1925 (35), el espectro clínico de la enfermedad ha cambiado mucho, variando desde las formas más graves hasta su descubrimiento incidental en análisis rutinarios. Los síntomas y signos del HPTP son el resultado tanto de la hipercalcemia (anorexia, estreñimiento, poliuria, polidipsia, náuseas) como de la elevación de la PTH (enfermedad ósea, nefrolitiasis), estando además influenciados por los niveles de vitamina D. En aquellos casos en los que el HPTP se asocia a déficit de vitamina D la enfermedad ósea es más grave y el peso glandular es mayor. Los órganos diana clásicamente afectados son el riñón y el hueso, pero además hay otra serie de síndromes asociados.

1.3.2.1. Hiperparatiroidismo primario sintomático o clásico

El HPTP fue descrito inicialmente en función de las complicaciones graves que comportaba en las fases más avanzadas de la enfermedad: *osteítis fibrosa quística*, *nefrocalcinosis* y *litiasis renal recidivante* (46,53). Las dos primeras son muy poco frecuentes en la actualidad, pero seguimos viendo una serie de formas clínicas relacionadas específicamente con la enfermedad:

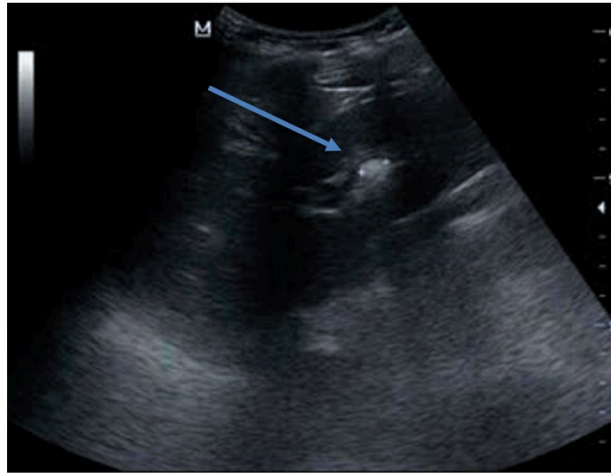
- **Enfermedad ósea.** La *osteoporosis*, efecto directo del aumento de la remodelación ósea por el exceso de PTH, es la forma de presentación más frecuente del HPTP sintomático (54) (Figura 5). El aumento de la resorción provoca la pérdida de hueso cortical y el aumento de la fragilidad ósea y de la predisposición a fracturas traumáticas y patológicas. El riesgo de fracturas es 2-3 veces superior al de la población sana, sobre todo a nivel vertebral, radio distal y pelvis, acentuándose en mujeres postmenopáusicas al sumarse el efecto derivado de la ausencia de estrógenos (26,55,56). La manifestación más severa es la *osteítis fibrosa quística* (inferior al 5%) donde la desmineralización ósea es difusa. Los pacientes tienen dolor y radiológicamente se observan signos de resorción ósea subperióstica en las caras radiales de las falanges, estrechamiento distal de las clavículas, cráneo en “sal y pimienta”, quistes óseos y tumores pardos en los huesos largos. Éstos son acúmulos de osteoclastos mezclados con tejido fibroso, hueso poco mineralizado y depósitos de hemosiderina, que le originan el color. La *condrocalcinosis* (calcificación de los cartílagos articulares) es poco común, también propia de HPTP evolucionado (57).

Figura 5. Signos de osteoporosis de columna vertebral en paciente con HPTP (fecha azul).



- **Enfermedad renal.** La *litiasis renal* es la complicación más frecuente del HPTP, afectando al 15-20% de los pacientes, con un riesgo cuatro veces superior al de la población general (58). El HPTP es responsable del 2-5% de los episodios recidivantes. Un 7% cursan de forma indolente, poniéndose de manifiesto sólo tras estudio ecográfico (Figura 6). Los factores predisponentes son: la hipercalciuria, la deshidratación, dietas hiperproteicas y el aumento del calcitriol sérico. La mayoría de los cálculos renales son de oxalato cálcico. La *nefrocalcinosis* se debe a depósitos cálcicos intraparenquimatosos que predominan en las papilas renales (59). Puede evolucionar hacia la insuficiencia renal crónica. Debe distinguirse del síndrome de Cacci-Ricci, que cursa sin hipercalcemia y con calcificaciones papilares más que claramente intraparenquimatosas. Finalmente, en la evolución del HPTP puede aparecer una insuficiencia renal crónica. Otros síntomas son la poliuria y la polidipsia (55).

Figura 6. Imagen de litiasis renal en ecografía abdominal (flecha azul).



- **Síntomas neuromusculares.** Con mucha frecuencia, estos pacientes presentan fatiga y debilidad generalizada, y en casos severos atrofia muscular (46).
- **Síntomas neuropsiquiátricos.** Su prevalencia es desconocida, pero afectan mucho la calidad de vida, y suelen mejorar tras una cirugía exitosa. Los síntomas son muy variados incluyendo fatiga, depresión, labilidad emocional, alteración del sueño, pérdida de memoria o dificultad para la concentración. Más raramente puede haber letargia, psicosis o disfunción cognitiva (53).
- **Síntomas cardiovasculares.** Lo más frecuentemente es la hipertensión arterial (HTA) pero también arritmias, hipertrofia ventricular y calcificaciones vasculares y valvulares (60).
- **Síntomas gastrointestinales.** La hipercalcemia puede dar lugar a cierto grado de atonía intestinal y provocar síntomas poco específicos como dolor abdominal (hasta en el 30% de los casos), estreñimiento o anorexia. También se ha asociado a úlcera péptica, pero los estudios al respecto son anteriores a los inhibidores de la bomba de protones. Por último, hay una relación con la pancreatitis aguda y crónica, afectando a 1-10% de los pacientes (46).

Debido a la rareza actual del cuadro florido de HPTP, la presencia de enfermedad ósea o sistémica grave con hipercalcemia superior a 13 mg/dl debe hacer pensar,

particularmente si el paciente es varón, en un carcinoma de paratiroides (44).

1.3.2.2. Hiperparatiroidismo primario asintomático

Es la forma clínica más habitual países desarrollados. Son pacientes con HPTP en los que no está presente ninguno de los síntomas o signos específicos tradicionalmente asociados a la enfermedad. Se detectan incidentalmente tras controles analíticos. Aunque pueden permanecer estables durante un tiempo variable, el 37-62% de los casos acaban tendiendo algún efecto en los órganos diana a los 5 años del diagnóstico (46,61,62).

1.3.2.3. Crisis paratirotóxica

Alrededor de un 5% de pacientes con HPTP presentan un cuadro clínico grave en el que predominan los trastornos de la conciencia y una astenia extrema acompañados de poliuria, polidipsia, deshidratación e insuficiencia renal prerrenal (55). En este contexto, puede asimismo aparecer una pancreatitis aguda (63,64). En el 50% de las crisis paratirotóxicas no hay antecedentes sugestivos de HPTP. Si no se efectúan un diagnóstico y un tratamiento a tiempo, el cuadro evoluciona hacia el coma y la insuficiencia renal aguda. Estos síntomas están asociados a una hipercalcemia marcada (mayor a 14 mg/dL) que es causa de deterioro neurológico y de deshidratación grave, especialmente en pacientes de edad avanzada. La crisis paratirotóxica puede aparecer como complicación final de un curso subagudo o bien bruscamente, a veces tras un periodo de inmovilización forzada (enfermedad intercurrente, intervención quirúrgica, etc.). Es posible observar acortamiento del intervalo QT en el electrocardiograma (64).

Excepcionalmente el HPTP se presenta como sangrado cervical espontáneo por rotura de un adenoma. En estos casos debe realizarse el diagnóstico diferencial con la rotura de un nódulo, quiste o neoplasia del tiroides. Las calcemias repetidas, la determinación de PTH y una tomografía computerizada (TC) posterior permiten llegar al diagnóstico correcto (54).

1.3.2.4. Hiperparatiroidismo normocalcémico

En casos excepcionales, pueden darse imágenes radiológicas típicas de HPTP evolucionado junto a una elevación marcada de fosfatasas alcalina sin que exista hipercalcemia o esta sea leve (menor a 11 mg/dl). Estos pacientes presentan una deficiencia grave de vitamina D (el calcitriol puede ser indetectable en plasma), producida en parte por su propia enfermedad (consumo de 25-OH-D por activación de la alfa-hidroxilasa renal) y en parte por su estilo de vida (institucionalización, falta de insolación, dieta inapropiada). La determinación de los metabolitos de la vitamina D (calcidiol y calcitriol) conduce a un diagnóstico correcto (53,65,66).

En fechas más recientes, un grupo sueco ha descrito formas de hiperparatiroidismo normocalcémico con PTH en el límite alto de la normalidad, sin déficit de vitamina D, en el contexto de cribaje del cáncer de mama en una población de mujeres postmenopáusicas. Ello sugiere que la estrategia diagnóstica clásica basada en una hipercalcemia con PTH elevada puede ser incorrecta en el caso del HPTP incipiente (67).

En este sentido, cabe destacar que la determinación simultánea, cada vez más habitual, de la PTH y la calcemia identifica cuadros bioquímicos complejos. Para el cirujano endocrino es importante saber reconocer aquellos HPTP incipientes (en los que muy probablemente la PTH se eleva antes que la calcemia) y diferenciarlos de las elevaciones más o menos significativas de la PTH secundarias a deficiencia de vitamina D. Por este motivo es fundamental interpretar los datos bioquímicos del metabolismo fosfocálcico de forma global, sin fijarse únicamente en la calcemia y en las concentraciones plasmáticas de PTH (68).

Aún más raro y discutible es la existencia del HPT normohormonal, definido por niveles elevados de calcio sérico en presencia de una PTH inapropiadamente normal (no elevada). Estos pacientes, son raramente derivados a cirugía por la dificultad diagnóstica y su controvertido enfoque terapéutico (53).

1.3.3. Formas histopatológicas

1.3.3.1. Aspecto macroscópico

Raramente una glándula paratiroides normal rebasa los 10 mm de longitud y los 5-6 mm en alguno de sus diámetros transversales. El peso paratiroideo normal no ayuda al cirujano, ya que sólo puede determinarse si se extirpa la glándula. Sin embargo, es pertinente recordar que las glándulas normales nunca rebasan los 60 mg de peso, lo que puede aportar una información complementaria en casos en que se ha remitido al patólogo una glándula dudosa (3,5).

Las glándulas patológicas presentan un tamaño aumentado y una coloración vinoso. La compresión suave con una pinza roma de una glándula paratiroides patológica suele producir un empalidecimiento de la misma, lo cual permite apreciar más claramente el color pardo típico de un parénquima, constituido fundamentalmente por células principales. Las glándulas paratiroides patológicas se hallan adheridas a las estructuras vecinas por un tejido fibroadiposo laxo que permite una disección roma. Por este motivo, raramente existen dificultades técnicas durante la enucleación de un adenoma, a menos que este se encuentre en una posición de difícil acceso, en el seno del tiroides o en íntimo contacto con el nervio laríngeo recurrente. Frecuentemente existe sólo un vaso nutricio mayor que será preciso ligar. En casos de degeneración quística del adenoma o en algunos casos de hiperplasia nodular, las glándulas patológicas pueden encontrarse más adheridas a las estructuras vecinas (9).

Las glándulas paratiroides patológicas deben extirparse evitando la rotura capsular, ya que se han producido casos de recidiva benigna local por siembra de células paratiroides viables en el tejido graso o muscular (paratiromatosis) o restos de cápsula abandonados inadvertidamente (9).

1.3.3.2. Adenoma único

El 80-85% de los casos de HPTP son debidos a un adenoma paratiroideo único. Los adenomas no tienen preferencia por ninguna glándula en concreto, aunque

predominan ligeramente en las glándulas inferiores. En estos casos las otras tres glándulas son macroscópicamente normales. Aunque existe controversia entre patólogos, puede decirse que hay un consenso creciente sobre el hecho de que, histológicamente, una glándula adenomatosa o hiperplásica son indistinguibles (9–11). La mayor parte de ellos opinan que la presencia de una región comprimida de tejido normal no es criterio fiable de diagnóstico de adenoma y, por ello, suelen requerir el estudio de una glándula adicional para confirmar con mayor grado de certeza que se trata de una enfermedad uni o multiglandular.

1.3.3.3. Enfermedad multiglandular

La enfermedad multiglandular (EMG) representa entre el 2 y el 20% de los casos de HPTP (9,11) y, de estas, hasta el 26% son de origen hereditario (69). Dentro de las esporádicas cabe destacar la asociada a ingesta crónica de litio. En la actualidad se prefiere la denominación de EMG a la de *hiperplasia*, debido a que desde el punto de vista clonal las proliferaciones paratiroides multiglandulares suelen ser monoclonales y, por tanto, corresponden a adenomas múltiples.

1.3.3.4. Adenoma doble

La presencia de dos glándulas patológicas asociadas a dos glándulas normales es un caso particular de EMG que se da en un 2-4% de casos de HPTP, generalmente en pacientes de edad avanzada (70). Es importante en estos casos estar seguro de que no se trate de una EMG asimétrica o en curso en un paciente con HPTP hereditario (69). Ocasionalmente, la gammagrafía paratiroidea puede poner de manifiesto una captación doble, pero en más de la mitad de los casos de adenoma doble la gammagrafía pone en evidencia una sola captación. Por este motivo, el adenoma doble es una causa relativamente frecuente (20-30%) de HPTP persistente y supone uno de los factores de riesgo de fracaso más importante de la paratiroidectomía selectiva (PS) (71).

Como se ha mencionado anteriormente, macro y microscópicamente una

glándula hiperplásica es indistinguible de un adenoma solitario. Por tanto, el diagnóstico diferencial entre lesión uni o multiglandular se realiza en el acto quirúrgico cuando el cirujano encuentra dos o más glándulas aumentadas de tamaño (44,69). Existe una cierta confusión en la literatura que engloba el espectro de lesiones complejas que van desde el *adenoma doble* a la *hiperplasia simétrica* de cuatro glándulas pasando por *el triple adenoma* o la *hiperplasia asimétrica*. Mientras para unos autores la afectación de más de una glándula debería englobarse en el capítulo de EMG y requerir una resección subtotal, para otros la exéresis quirúrgica debe ceñirse a las glándulas macroscópicamente afectadas (68). Caso aparte lo conformaría el HPTP hereditario sobre el que existe consenso en que la resección subtotal (o total con autotrasplante) es obligada independientemente de los hallazgos intraoperatorios (69).

1.3.3.5. Carcinoma paratiroideo

El carcinoma paratiroideo supone menos del 1% de todos los HPTP. Un 3% de estos tumores no son funcionantes. Afecta por igual a hombres y mujeres, sobre todo mayores de 70 años, y los síntomas no difieren de los de la enfermedad benigna, confirmándose el diagnóstico en no pocas ocasiones tras recidiva local o a distancia durante el seguimiento (11). El carcinoma de paratiroides se ha de sospechar en casos de rápida presentación, hipercalcemia severa (mayores 14 mg/dL) y cifras muy elevadas de PTH (superiores a 500 pg/mL). Hasta el 45% de los pacientes tienen una masa palpable cervical, aunque no suele haber síntomas compresivos o por invasión local (disfonía). El tamaño medio de los cánceres paratiroides es de 3,3 cm, por lo que este puede ser un criterio de sospecha. Ni la citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF) ni la biopsia intraoperatoria son útiles para el diagnóstico (10).

Sólo de forma excepcional se diagnostica preoperatoriamente sobre la base de una evolución clínica rápida, hipercalcemia marcada y tumoración cervical dura. En general, la sospecha de carcinoma de paratiroides se suscita durante el acto quirúrgico cuando se identifica una tumoración paratiroidea única, consistente, que invade estructuras vecinas (tiroides, tráquea o nervio laríngeo recurrente). Ante la sospecha de cáncer de paratiroides, el cirujano debe realizar una resección radical (paratiroidectomía

de la glándula afecta, hemitiroidectomía homolateral, vaciamiento cervical del compartimento central y, frecuentemente, sacrificio del nervio laríngeo recurrente) (72–74).

El diagnóstico histopatológico de cáncer de paratiroides en ausencia de infiltración de los tejidos vecinos o de metástasis a distancia es conflictivo y en ciertas instituciones con amplia experiencia no se admite. El gen HRPT2 (también conocido como CDC73), un gen supresor responsable del síndrome de HPTP-tumoración mandibular, que codifica la *parafibromina*, se ha implicado en la patogénesis del carcinoma paratiroideo. Su estudio puede tener implicaciones relevantes para su diagnóstico histológico, siempre difícil (75,76).

1.4. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

1.4.1. ¿A qué pacientes se les debe solicitar una calcemia?

En muchos perfiles bioquímicos, tanto en el entorno ambulatorio como a nivel hospitalario, la calcemia se incluye de forma rutinaria. Este hecho ha sido de capital importancia para el incremento del diagnóstico de HPTP en las últimas décadas. En aquellos entornos en los que la calcemia no se determina rutinariamente, esta se debe solicitar cuando existan síntomas de sospecha o pacientes con probabilidades de sufrir un HPTP. Los principales grupos de riesgo a los que debiera realizarse una calcemia de manera sistemática se indican en la [Tabla 2](#) (49).

[Tabla 2.](#) Grupos de riesgo a los que se debería solicitar una calcemia.

PRINCIPALES GRUPOS DE RIESGO A LOS QUE DEBERÍA SOLICITARSE UNA CALCEMIA
Mujeres postmenopáusicas que acuden a visita médica por cualquier causa
Pacientes con litiasis renal
Pacientes con síndrome tóxico o constitucional de causa no filiada
Pacientes con osteoporosis o fracturas óseas no traumáticas
Pacientes con HTA
Pacientes con síndromes asociados frecuentemente a HPTP:
Pseudogota (condrocalcinosis)
Pancreatitis aguda o crónica
Úlcera péptica
Pacientes con coma de posible origen metabólico
Pacientes con tumores endocrinos:
Carcinoma medular de tiroides (MEN 2a)
Feocromocitoma (MEN 2a)
Tumores endocrinos de páncreas (MEN 1)
Tumores hipofisarios (MEN 1)
Pacientes en tratamiento con litio
Enfermos con un hematoma cervical espontáneo

1.4.2. Diagnóstico del hiperparatiroidismo primario

El diagnóstico del HPTP es siempre bioquímico y aúna hipercalcemia (salvo HPTP normocalcémico) con niveles elevados de PTH. Tras el diagnóstico sindrómico se valorará la afectación de los órganos diana y, si se indica tratamiento quirúrgico, se completará con el diagnóstico de localización. En caso de sospecha clínica se debe solicitar (54):

- **Calcio sérico.** Preferentemente corregido con albúmina o proteínas totales, ya que el 40% del calcio total circula ligado a proteínas, principalmente albúmina (90%). Se considera normal entre 2,1 y 2,6 mmol/L (8,5-10,1 mg/dL). Son necesarias varias determinaciones porque la hipercalcemia no es constante. La determinación del calcio iónico (50% del total circulante) es algo más compleja pero necesaria si se sospecha un HPTP normocalcémico.
- **PTH.** Sus niveles estarán altos o inapropiadamente normales (no suprimidos) en caso de hipercalcemia. Si es posible, se deben retirar diuréticos tiazídicos y el litio y repetir su determinación en 1-3 meses. Si los valores de PTH se mantienen sin cambios se pueden reintroducir pues no son la causa de la enfermedad.
- **25-hidroxitamina D.** Los niveles de 25-OH-vitD y los de PTH están inversamente relacionados, por lo que es necesaria su determinación en todos los casos de HPTP. La recomendación es mantener cifras iguales o superiores a 30 ng/mL.
- **Orina de 24 horas.** Se debe incluir calcio, creatinina, aclaramiento de creatinina y si hay hipercalciuria severa (superior a 400 mg/dL) el perfil de riesgo de litiasis renal.
- **Otras determinaciones:**
 - *Creatinina sérica y estimación del filtrado glomerular.* Los pacientes con filtrado glomerular inferior a 60 cc/min (enfermedad renal crónica grado 3) tienen más altos tanto la PTH como los parámetros de resorción ósea.

- *Fósforo sérico.* Se detectan valores inferiores o iguales a 2,5 mg/dL en la mitad de los pacientes con HPTP.
- *Fosfatasa alcalina.* Facilita información acerca del grado de afectación ósea, estando elevada en caso de mayor lesión ósea.
- *Magnesio.* Aparece hipomagnesemia leve en algunos pacientes.
- Opcionalmente se pueden incluir *marcadores de remodelado óseo:* actividad de fosfatasa alcalina específica ósea, osteocalcina, P1NP (propéptido N-terminal del protocógeno tipo I), CTX (telopéptido reticulado C-terminal del colágeno tipo I) o el NTX urinario (telopéptido N-terminal del colágeno tipo I).
- Se aconseja estudio genético en pacientes con HPTP y menos de 40 años en el momento del diagnóstico, sobre todo si hay EMG y/o historia familiar de HPT.

1.4.3. Diagnóstico diferencial

Se deben descartar tanto un *hiperparatiroidismo secundario (HPTS)* como otras causas de hipercalcemia. En el primer caso, los niveles de calcio suelen ser inferiores a 9 mg/dL, con concentraciones de PTH elevadas. Las causas más frecuentes son el déficit de vitamina D, la insuficiencia renal, la hipercalciuria idiopática o la malabsorción. Las causas extraparatiroides de hipercalcemia se acompañan de niveles bajos/suprimidos de PTH (46,77).

Una historia clínica adecuada será determinante para el diagnóstico de sospecha. Debe incluir antecedentes familiares de HPT y personales de irradiación cervical, toma de litio, tiazidas, vitamina D o teofilinas. Se debe investigar también sobre una posible coexistencia de:

- *Enfermedades endocrinas:* tirotoxicosis, feocromocitoma, insuficiencia adrenal.

- *Cáncer*: mieloma múltiple u otros tumores primarios óseos, cáncer de pulmón, renal (hiper nefroma), metástasis (sobre todo de mama y próstata), síndrome paraneoplásico por producción de proteína asociada a la PTH (78).
- *Otras*: síndrome leche-alcalinos, rabiomiolisis.

Es muy importante diferenciarlo de la *hipercalcemia hipercalcúrica familiar (HHF)*. Es una enfermedad benigna autosómica dominante causada por mutaciones en el CaSR que cursa con hipercalcemia e hipercalcúria de por vida. Raramente necesita tratamiento, pero puede ser causa de paratiroidectomía innecesaria. A diferencia del HPTP, la calciuria es inferior 100 mg/24 h y el cociente aclaramiento de calcio/aclaramiento de creatinina es inferior a 0,01. Valores de este cociente superiores a 0,05 descartan HHF. Para valores intermedios se investigarán otras causas de hipocalciuria: tiazidas, déficit de vitamina D e insuficiencia renal (79).

La mayoría de los laboratorios consideran 10,5 mg/dL (2,62 mmol/L) como el límite superior de los valores de referencia para el calcio sérico. Sin embargo, una tercera parte de los HPTP presentan ocasionalmente o de forma continuada calcemias entre 10,2 y 10,5 mg/dL. Ello implica, especialmente en el caso de pacientes sintomáticos, que el umbral de sospecha clínica debe situarse ante calcemias corregidas iguales o superiores a 10,2 mg/dL (2,52 mmol/L). La determinación repetida del calcio iónico puede contribuir al diagnóstico en pacientes con una calcemia total en el límite de la normalidad (80).

En la actualidad, el diagnóstico definitivo de HPTP se establece mediante la determinación de la PTH intacta circulante mediante inmunoradiometría (IRMA) (79,81). La presencia de hipercalcemia con PTH elevada o en el límite alto de la normalidad es virtualmente diagnóstica de HPTP. La presencia de concentraciones elevadas de PTH con calcemias inferiores a 9,5 mg/dL debe hacer pensar en un HPTS cuyo origen más frecuente es insuficiencia renal, malabsorción o déficit de vitamina D.

1.4.4. Diagnóstico de la afectación de los órganos diana

Los órganos diana son el riñón y el esqueleto, debiendo valorarse el grado de afectación de ambos.

1.4.4.1. Evaluación de la afectación ósea

La densidad mineral ósea (DMO) se mide con la densitometría ósea (DEXA o absorciometría de rayos X de energía dual). En caso de HPTP, la pérdida ósea típica es mayor en el tercio distal del radio, compuesto por hueso cortical (Figura 7) (82). La pérdida es menor a nivel vertebral, donde el hueso es trabecular. La DEXA debe incluir tres zonas: columna lumbar, cadera y tercio distal del radio, en los primeros dos años del diagnóstico. Se define *osteopenia* como la reducción en la densidad mineral ósea de 1 a 2,5 desviaciones estándar por debajo del pico de masa ósea (T-score entre -1 y -2,5), mientras que se habla de *osteoporosis* cuando esta desviación es mayor a 2,5 (T-score inferior a -2,5) (43,83–85).

Figura 7. Imagen de absorciometría con rayos X de doble energía en el antebrazo.

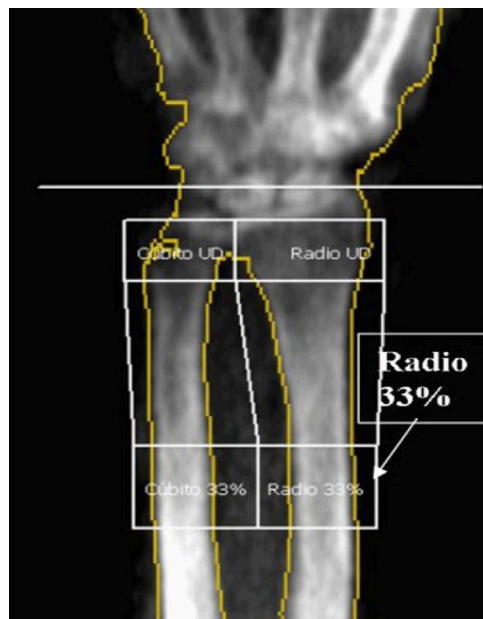


Imagen cortesía del Dr. Pablo Navarro

1.4.4.2. Evaluación de la afectación renal

Aún en pacientes asintomáticos se recomienda estudio de imagen renal para descartar enfermedad silente mediante ecografía renal y/o TC sin contraste.

1.4.5. Diagnóstico de localización preoperatoria

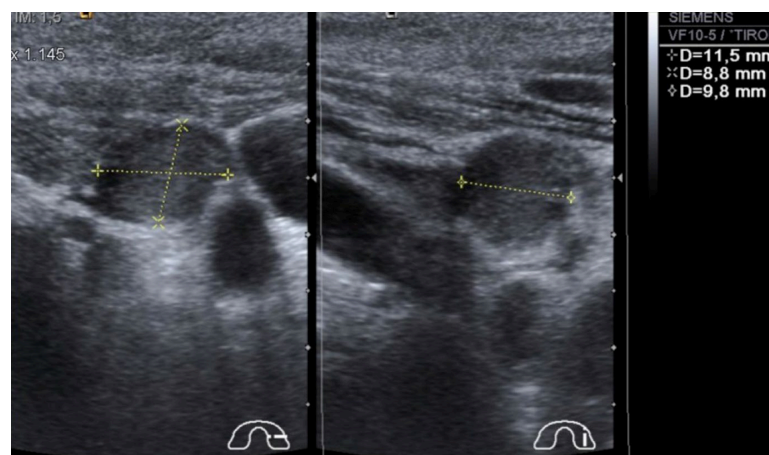
Hasta principios de los años ochenta del siglo pasado no se disponía de ninguna técnica fiable para localizar correctamente las glándulas paratiroides patológicas y la identificación de la lesión recaía sobre el cirujano durante el acto quirúrgico. Ello requería una experiencia notable en cirugía paratiroidea y, a pesar de todo, entre un 2 y un 8% de pacientes presentaba un HPTP persistente o recurrente por no haberse identificado correctamente todo el tejido patológico. En manos de cirujanos con experiencia esto sucedía fundamentalmente en pacientes con EMG y/o glándulas patológicas ectópicas (63).

En la actualidad, disponemos de técnicas de localización preoperatoria precisas que ayudan a determinar qué pacientes se podrían intervenir mediante un acceso selectivo, con menor disección y menor riesgo de complicaciones. En consecuencia, estas técnicas sólo deben solicitarse una vez obtenido el diagnóstico de HPTP y establecida la indicación quirúrgica. También son útiles para descartar ectopias, valorar patología tiroidea concomitante y muy valiosas en caso de reintervención por enfermedad persistente o recurrente. La decisión de qué estudios realizar debe tomarla un médico experto y en función de la experiencia del centro, recomendándose que el cirujano revise las imágenes pertinentes para planificar la intervención. Los candidatos con estudios de localización negativos o discordantes deberían ser enviados a un cirujano endocrino para su valoración. La repetición de las pruebas de imagen en centros de alto volumen aumenta la sensibilidad de la localización (54).

1.4.5.1. Ecografía cervical

Es la prueba de localización de menor coste pero su sensibilidad es variable (72%-89%) y más baja en caso de EMG (Figura 8). El resultado positivo está relacionado con el conocimiento del radiólogo de la anatomía cervical, la posible localización de las glándulas y sus características ecográficas (aspecto, vascularización y ecogenicidad). Esto justifica la ecografía realizada por el cirujano endocrino en centros de alto volumen (sensibilidad para localización de adenomas del 77%-87%) (9,52). Con la ecografía, además se puede evaluar la glándula tiroides, afectada en el 20%-30% de los pacientes con HPTP, y realizar citología por punción con aguja fina (PAAF) en caso necesario.

Figura 8. Ecografía cervical preoperatoria para localización de adenoma paratiroideo (marcado entre líneas).



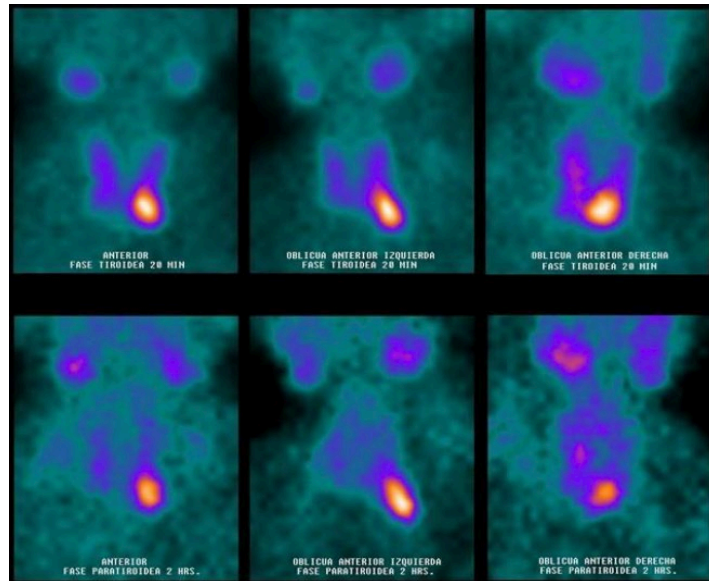
Cortesía del Dr. Luis Sarría

1.4.5.2. Gammagrafía con ^{99m}tecnecio-sesta-metoxiisobutilisonitrilo (MIBI)

Se trata de una exploración funcional en doble fase en la que, después de una primera captación en tiroides y paratiroides (20 minutos), el trazador finalmente queda retenido en las células oxifílicas paratiroides (120 minutos). Es una imagen planar con poca información anatómica, pero al combinarla con imágenes tridimensionales como la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) fusionadas con imágenes de TC (MIBI-

SPECT/TC) mejora tanto en la capacidad diagnóstica como en la precisión de la información anatómica (Figura 9) (9,86). Es especialmente útil con glándulas de localización cervical profunda o ectópica, incluyendo las mediastínicas.

Figura 9. Gammagrafía paratiroidea con sestamibi con estudio positivo para adenoma inferior izquierdo.



Cortesía del Dr. Pablo Navarro

Los falsos negativos alcanzan hasta el 25% de los casos, sobre todo a costa de EMG, adenomas pequeños (de peso inferior a 500 mg), glándulas con baja celularidad oxifílica o en pacientes tratados con inhibidores de los canales del calcio. La patología tiroidea asociada puede dar tanto falsos negativos como positivos.

La combinación de MIBI-SPECT/TC con ecografía aumenta la sensibilidad de ambas pruebas por separado, aunque en la EMG la sensibilidad sigue sin llegar al 60% (54).

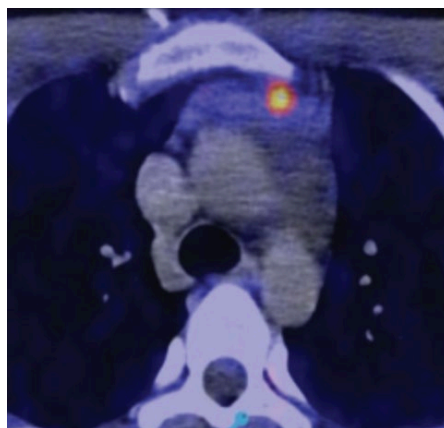
Es oportuno señalar que una gammagrafía paratiroidea negativa no contraindica la paratiroidectomía, pero implica siempre una exploración bilateral que debe ser realizada por un cirujano con experiencia y buen conocedor de la anatomía normal y patológica de las glándulas paratiroides.

1.4.5.3. Otras técnicas de localización preoperatoria

Entre estas técnicas, podemos encontrar las siguientes:

- **TC en cuatro dimensiones (TC 4D).** Su mayor ventaja es que fusiona una exploración funcional con otra anatómica muy precisa (cortes de 1 mm), mejorando la sensibilidad de la localización incluso en EMG (62,5%-85,7%) (87). Su mayor inconveniente es la alta dosis de radiación que requiere junto con el coste y la curva de aprendizaje. Es especialmente útil cuando el MIBI previo es negativo y en caso de reintervenciones. La ecografía, la MIBI y la TC 4D pueden ser usados preoperatoriamente de forma indistinta, solas o en combinación, en función de la experiencia del centro.
- **Resonancia magnética (RM).** Restringida a casos que exigen una prueba de imagen no invasiva y sin exposición a radiación o contrastes yodados. La intensidad de señal de glándulas paratiroides patológicas en T1 es media-baja y alta en T2. Sus falsos positivos se deben a adenopatías cervicales, que tienen el mismo comportamiento (88–90).
- **Tomografía por emisión de positrones (PET) combinada con TC (PET/TC).** Hay buenos resultados usando ¹¹C-metionina y especialmente la ¹⁸F-colina en la localización de glándulas patológicas en caso de ecografía o MIBI negativos. Suelen ser la segunda línea de localización (88–90) (Figura 10).

Figura 10. Imagen de PET/TC con ¹⁸F-colina para detección de adenoma paratiroideo mediastínico.



Cortesía del Dr. Pablo Navarro

- **Gammagrafía de sustracción tiroidea.** Ha perdido vigencia a favor de la gammagrafía con Tc sestamibi (91,92).
- **PAAF con determinación de PTH en el aspirado.** No está recomendada como exploración rutinaria por el riesgo de complicaciones y su baja rentabilidad. Por esto y por el riesgo de diseminación está contraindicada si se sospecha carcinoma. Sin embargo, es muy específica si se determina la PTH en el aspirado. Se reserva para situaciones complejas como localizaciones intratiroideas y reintervenciones (Figura 11).

Figura 11. Realización de PAAF asistida mediante ecografía.



PAAF: punción aspiración con aguja fina

- **Muestreo venoso.** Al ser una técnica invasiva con posibles complicaciones graves se reserva su uso a casos de reintervención por recidiva/persistencia, con todas las demás pruebas de localización negativas. Se requiere un radiólogo intervencionista experimentado. Hay dos opciones, el *muestreo venoso selectivo* (comparación de valores de PTH en muestras venosas de diversas zonas de drenaje venoso cervical con los de venas periféricas) y la

arteriografía selectiva. Esta última es muy compleja, pues combina el muestreo venoso con provocación mediante hipocalcemia inducida por vía transarterial, tras lo cual se realiza la arteriografía (6,93).

1.5. TERAPIAS NO OPERATORIAS

Sabiendo que el tratamiento quirúrgico es el más coste-efectivo, este puede en ocasiones no ser posible por diversos motivos: alto riesgo quirúrgico/anestésico, preferencia del paciente, primer trimestre de embarazo, limitación importante para el acceso cervical, parálisis previa de cuerda vocal o corta esperanza de vida (77).

Los pacientes no operables deben ser evaluados regularmente ya que muchos de ellos experimentarán progresión de la enfermedad. Se hará un control analítico anual (calcio, creatinina y filtrado glomerular) y DEXA cada 1-2 años (Tabla 3). En caso de síntomas óseos sugerentes de fracturas patológicas o compatibles con litiasis renal, se realizarán los estudios pertinentes (79,94).

Tabla 3. Seguimiento del HPTP asintomático no intervenido (46).

Parámetro	Periodicidad
Calcio sérico	Anual
Afectación ósea	DEXA cada 1-2 años Radiografía si se sospecha fractura vertebral (pérdida de altura, dolor de espalda)
Afectación renal	Creatinina sérica y filtrado glomerular anual Si sospecha nefrolitiasis: perfil bioquímico de litiasis, radiografía, ecografía o TC

En caso de diagnóstico durante el embarazo, si la hipocalcemia es leve, se hará un seguimiento estricto, con especial atención a la hidratación de la paciente. Si la

hipercalcemia es grave o empeora durante la gestación, se programará la cirugía en el 2º trimestre (77,79,95).

1.5.3. Tratamiento médico del hiperparatiroidismo primario

El objetivo es normalizar la calcemia, la calciuria y la DMO, además del resto de síntomas asociados. Ninguna medicación existente cumple este triple objetivo por lo que la elección del fármaco se hará en función de lo que se quiera mejorar.

1.5.3.1. Recomendaciones nutricionales

La primera es mantener una hidratación adecuada, que en casos de hipercalcemia moderada podría ser efectiva y suficiente. Cualquier situación de deshidratación empeorará la hipercalcemia. La dieta pobre en calcio puede exacerbar la hipersecreción de PTH por lo que no se debe restringir la ingesta del mismo. Por último, es necesario corregir el déficit de vitamina D, tanto para el tratamiento conservador como previo al quirúrgico. Se recomienda una dosis de 800-1000 UI de colecalciferol diarias (o su equivalente semanal o mensual). Su normalización se asocia a una disminución de PTH circulante y al aumento de la DMO, sin modificar los niveles séricos y urinarios de calcio (96).

1.5.3.2. Cinacalcet

Es un fármaco calcimimético, modulador alostérico del CaSR, al que hace más sensible a los niveles de calcio extracelular. Por este mecanismo, disminuye la síntesis y secreción de PTH y la reabsorción renal de calcio reduciéndose la calcemia, sin disminución de la PTH circulante y sin mejorar la DMO. En el HPTP está indicado en cáncer paratiroideo o en pacientes con hipercalcemia benigna severa no candidatos a cirugía o para control previo a la intervención. No se ha aprobado su utilización en la

edad pediátrica ni en el embarazo. Habitualmente dosis de 30 a 60 mg suelen ser suficientes, pero esta se debe ajustar en función de los resultados analíticos, al principio semanalmente. Los efectos adversos son principalmente digestivos (náuseas, vómitos), además de cefalea, parestesias, hipocalcemia y fracturas óseas (94).

1.5.3.3. Tratamiento antiresorción ósea

La inhibición de la resorción ósea disminuye el remodelado y, finalmente, aumenta la DMO (77,81). El tratamiento con *raloxifeno* (modulador del receptor estrogénico) parece mejorar el hueso sin alterar el nivel de PTH y podría ser útil en mujeres recientemente posmenopáusicas (97). Los *bifosfonatos* se usan para tratar la osteoporosis en hombres y en mujeres posmenopáusicas (98). Su administración intravenosa reduce la calcemia en casos graves. De los bifosfonatos utilizados (pamidronato, risedronato y alendronato) sobre el que hay la mejor evidencia es el alendronato. Este consigue una disminución transitoria de la calcemia y la PTH, favoreciendo el aumento de la DMO. El *denosumab* (anticuerpo monoclonal) disminuye y suprime el remodelado óseo en pocos días y finalmente aumenta la DMO en pacientes con osteoporosis. No necesita ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal (99).

1.5.4. Tratamiento de la crisis paratirotóxica

Es una urgencia médica que puede poner en riesgo la vida del paciente. El tratamiento debe incluir una buena hidratación, diuréticos de asa para aumentar la excreción de calcio y medicamentos antiresortivos (81,94). La administración intravenosa de pamidronato o zolendronato y el denosumab pueden ser de utilidad. Este tratamiento es también adecuado para cáncer paratiroideo con hipercalcemia sin posibilidad de tratamiento quirúrgico. Además de lo ya mencionado, puede recurrirse a cinacalcet y sorafenib (inhibidor multicitinasa) que recientemente ha demostrado capacidad para normalizar el calcio sérico, disminuir la PTH y, en algún caso, controlar la enfermedad metastásica (99).

1.6. INDICACIONES QUIRÚRGICAS

La paratiroidectomía es el tratamiento definitivo del HPTP. En manos de un cirujano con experiencia, entre el 97 y el 99% de pacientes queda curado tras la primera intervención sin apenas morbilidad postoperatoria ni secuelas permanentes. El tratamiento quirúrgico es la única opción curativa del HPTP sintomático y de elección en todos los pacientes de este grupo, independientemente del nivel de calcio sérico (100–102).

Respecto al HPTP asintomático, los criterios quirúrgicos para estos pacientes se enumeran en la [Tabla 4](#) (46). No obstante, son orientativos, pues están basados en opiniones de expertos, sin una evidencia científica de máximo nivel. La mayoría de estos pacientes se beneficiarán de la intervención quirúrgica aún fuera de protocolo: deseo de un tratamiento definitivo por parte del paciente, mayores de 50 años, en caso de dificultad para el seguimiento, con presencia de síntomas vagos o neuropsiquiátricos y necesidad de tiroidectomía concomitante.

[Tabla 4.](#) Indicaciones quirúrgicas orientativas del HPTP asintomático (46).

Parámetro	Criterio para paratiroidectomía
Edad	Menores de 50 años
Calcio sérico	Mayor de 1 mg/dL por encima del límite superior de la normalidad
Manifestaciones esqueléticas	DMO reducida por DEXA a T-score inferior a -2,5 en cualquier sitio (columna lumbar, cadera o tercio distal del radio) Fractura vertebral por radiografía, TC o RM
Manifestaciones renales	Aclaramiento de creatinina menor a 60 mL/min Litiasis renal o nefrocalcinosis en pruebas de imagen Hipercalciuria (superior a 400 mg/día) acompañado de un perfil bioquímico de riesgo de cálculos que ponga al paciente en riesgo de cálculos renales

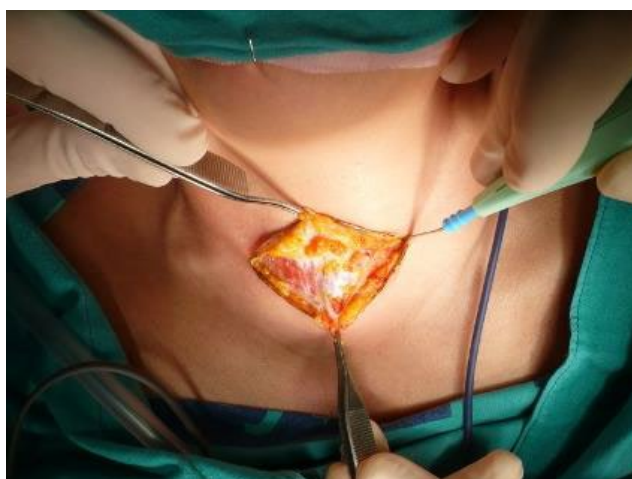
1.6.1. Táctica quirúrgica

El cirujano experto en este tipo de intervenciones debe conocer la anatomía y áreas de distribución paratiroidea y realizar una exploración cervical adecuada en busca de las posibles glándulas patológicas para obtener buenos resultados.

1.6.3.1. Exploración unilateral, bilateral y selectiva

El abordaje estándar clásico es la *exploración cervical bilateral (ECB)*, definida como la búsqueda e identificación de las cuatro glándulas con exéresis de aquellas aumentadas de tamaño y eventual biopsia de las restantes (100). Con esta estrategia, la tasa de curación es superior al 90%. Se realiza a través de una cervicotomía transversa de 3-5 cm de longitud (Figura 12).

Figura 12. Cervicotomía transversa de Kocher.



Tras entrar en la celda tiroidea a través de la línea media, separando los músculos infrahioideos, se debe disecar el borde interno y cara posterior de los músculos esternotiroideos y separarlos de los ligamentos tiroíticos, para la correcta disección de estas estructuras y de las paratiroides inferiores. El abordaje comenzará por el lado

con mayor sospecha de albergar la glándula patológica, en función de las pruebas de imagen, pues así en caso de realizar biopsia intraoperatoria el patólogo puede confirmar la naturaleza paratiroidea de la lesión resecada mientras se explora el lado contralateral. Esta táctica también proporciona tiempo para a recibir los resultados de la determinación intraoperatoria de PTH (PTHio), si se lleva a cabo (103). Tras la ligadura de la vena tiroidea media se puede movilizar el lóbulo tiroideo con ayuda de tracción para explorar el área de localización habitual de las paratiroides superiores. Una vez identificada como patológica (color y tamaño) la glándula debe ser disecada y extirpada ligando sus vasos nutricios evitando la rotura capsular. La identificación del nervio durante la exéresis de los adenomas inferiores (localización anterior o inferior al lóbulo tiroideo) no es rutinaria, pero sí debe ser obligada en la disección de los superiores, de localización más posterior (3,104).

En caso de encontrar cuatro glándulas de aspecto normal, se explorarán ambos ligamentos tirotínicos y se asociará una timectomía transcervical por la posibilidad de que en estas estructuras asiente un adenoma ectópico y supernumerario. Si en su interior no se identifican glándulas o en la exploración cervical sólo se han localizado tres paratiroides y son normales, se deben investigar las áreas más habituales de ectopia, en función de la glándula que falte (superior o inferior), lo cual puede implicar disecciones mediastínicas, retroesofágicas, de la vaina carotidea e incluso hemitiroidectomías (5,7). No se aconseja asociar abordajes torácicos extracervicales a una exploración quirúrgica inicial (105,106).

A partir de 1970 y tras comprobar que un 85-90% de pacientes presentaban enfermedad uniglandular (EUG), se pasó paulatinamente a la *exploración unilateral (EUL)*, identificando las dos glándulas de un lado del cuello. Tras encontrar una adenomatosa y otra normal finalizaba la intervención. Con esta estrategia disminuyó la tasa de hipocalcemia postoperatoria y la necesidad de tratamiento sustitutivo con calcio y vitamina D, que acompañaban frecuentemente a la ECB, por lesión o isquemia de las glándulas normales (105).

En 1982, en base al desarrollo de las técnicas de localización preoperatorias y, posteriormente, de la de terminación de PTHio, Tibblin y el grupo de la universidad de

Lund describieron la *PS* (98). A través de una incisión reducida y con la guía de las pruebas de localización, se extirpa exclusivamente la glándula que, presumiblemente, es responsable de la enfermedad. Para adenomas inferiores el acceso puede ser una minicervicotomía anterior central, abordando la celda por la línea media. Si la glándula sospechosa es superior, el acceso a su posición retrotiroidea puede ser mejor por la vía lateral. En este abordaje la incisión será transversa sobre el borde anterior del músculo esternocleidomastoideo (ECM), dejando mediales los músculos pretiroideos y tiroides y laterales el ECM y el paquete vasculonervioso del cuello (100,101).

Diferentes ensayos clínicos han demostrado una tasa de curación similar a la ECB, con menor tasa de hipocalcemia, menor dolor postoperatorio y mejor resultado estético. Actualmente, la *PS* debe ser de elección en caso de HPTP con dos pruebas de localización con resultados concordantes y sugestivos de adenoma único (100).

1.6.1.2. Cirugía de la enfermedad multiglandular

La probabilidad de persistencia y recurrencia del HPTP es más alta en estos casos que tras la cirugía del adenoma único.

1.6.1.2.1. Cirugía de la enfermedad multiglandular esporádica

Son la mayoría de los pacientes con EMG. Su diagnóstico preoperatorio es difícil porque las técnicas de localización son poco fiables en este contexto. La probabilidad de EMG es mayor si hay discordancia de resultados entre ecografía y gammagrafía, hay más de una imagen patológica o cuando ambas pruebas son negativas (2,100). No obstante, en un amplio porcentaje de casos, la EMG se diagnosticará intraoperatoriamente debiendo proceder a una ECB tal y como se ha descrito previamente, extirpando las glándulas macroscópicamente patológicas (62).

1.6.1.2.2. Cirugía de los síndromes de hiperparatiroidismo primario hereditarios

En el HPTP asociado a MEN 1 la intervención recomendada es una ECB con paratiroidectomía subtotal, dejando un remanente de media glándula (elegido de la de aspecto y tamaño más normal) a partir de la zona más próxima a sus vasos nutricios. Se puede dejar una glándula completa si es de pequeño tamaño (69). En el 15% de estos pacientes se encuentra tejido paratiroideo en el timo por lo que se debe asociar timectomía transcervical. Esta acción, además, previene el desarrollo del carcinoide de esta localización. El riesgo de HPT permanente tras esta técnica se sitúa en torno al 12%. La paratiroidectomía total tiene un riesgo similar de persistencia y recurrencia (en torno a un 17-19%), pero más alto de hipoparatiroidismo permanente (más de 2/3 de los casos) (107,108). El autotrasplante de tejido paratiroideo en fragmentos en la musculatura del antebrazo reduce esta cifra.

En personas jóvenes y con un patrón de enfermedad unilateral en el momento del diagnóstico, se podría considerar una cirugía más conservadora incluyendo sólo las dos glándulas y el timo cervical ipsilaterales (109). A pesar del riesgo de recidiva, se evitaría el hipoparatiroidismo durante unos años, sin dificultar la posible reintervención posterior. En cualquier caso, resecciones menores de una paratiroidectomía subtotal están asociadas a tasas de recurrencia superiores al 50% (68).

Por el contrario, en el HPTP asociado a MEN 2, se aconseja una resección selectiva de las glándulas aumentadas de tamaño identificadas durante la tiroidectomía por carcinoma medular de tiroides (69). Cuando las cuatro glándulas estén hiperplásicas se procederá como en el MEN 1 (48).

1.6.1.2.3. Cirugía del carcinoma de paratiroides

Se ha comentado en el apartado 1.3.3.5.

1.6.2. Tipos de abordaje

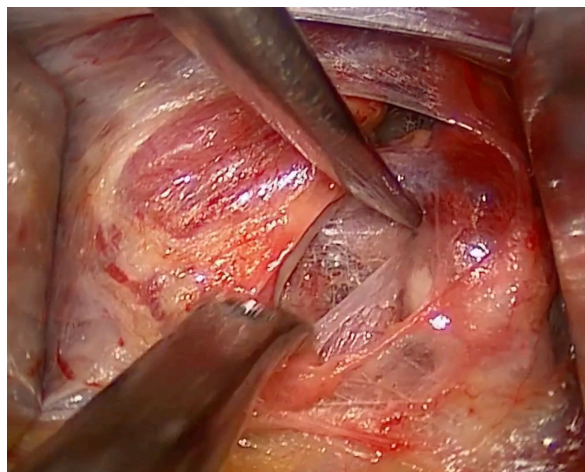
1.6.2.1. Abordaje convencional

La cervicotomía de Kocher (ver Figura 13) es la vía de elección para realizar una ECB y también puede ser necesaria para una EUL.

1.6.2.2. Abordajes mínimamente invasivos cervicales

La paratiroidectomía por abordaje abierto mínimamente invasivo (OMIP) se realiza con una incisión cervical de menos de 3 centímetros de longitud tanto central como lateral. Este acceso sería adecuado tanto para PS como para, en casos favorables, una ECB (110–112). Tras la paratiroidectomía totalmente endoscópica con insuflación descrita por Gagner, se desarrolló la exéresis videoasistida con abordaje central (MIVAP) (113) (Figura 13).

Figura 13. Paratiroidectomía videoasistida con abordaje central (MIVAP).

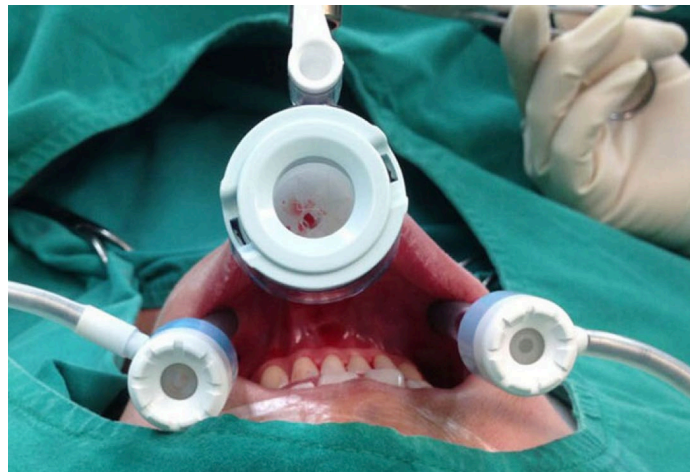


Esta permite tanto la realización de una PS como de una ECB. Por último, se incluye en este grupo la paratiroidectomía totalmente endoscópica con abordaje lateral (VAPLA) e insuflación cervical, con el inconveniente de que no permite la valoración de las glándulas contralaterales (114).

1.6.2.3. Abordajes extracervicales

Como en el caso de la patología tiroidea, se han descrito diferentes abordajes remotos pero no mínimamente invasivos para lograr una paratiroidectomía sin incisión cervical. Entre ellos están la vía transaxilar, el abordaje retroauricular (que no permite la ECB) y la vía transoral vestibular (TOEPVA) (115) (Figura 14). Su papel aún no se ha definido claramente dado el limitado número de series publicadas.

Figura 14. Paratiroidectomía transoral endoscópica por abordaje vestibular.



Los adenomas mediastínicos ectópicos bien localizados por pruebas de imagen en el mediastino anterior pueden ser tratados mediante mediastinotomía intercostal anterior o a través del abordaje mediastínico intercostal videoasistido (IVAMS), descrito por Moreno en 2007 (116). Cuando están localizados en el mediastino posterior o ventana aortopulmonar, su resección puede realizarse mediante toracoscopia.

1.6.3. Técnicas de apoyo intraoperatorias

1.6.3.1. Biopsia intraoperatoria

Ni esta ni la citología intraoperatoria pueden discriminar entre glándula normal, hiperplasia o adenoma. Por este motivo, su utilización rutinaria no está recomendada. Sí es útil para distinguir entre tejido paratiroideo y no paratiroideo con una fiabilidad de más del 99%. Con este fin también puede ser de utilidad la citología intraoperatoria a partir de aspirados de nódulos sospechosos (9).

1.6.3.2. Determinación intraoperatoria de paratohormona

Esta técnica es posible gracias a la rápida degradación de la PTH, que desaparece del torrente sanguíneo en una media de cinco minutos y a la alta fiabilidad para la determinación de la PTH intacta en sangre (117,118). Su medición antes y después de la extirpación del tejido paratiroideo patológico nos permite confirmar o no la curación bioquímica del HPTP. Se aconsejan al menos tres tomas: preincisión o basal, preexcisión (una vez identificada la glándula patológica y antes de ligar su pedículo) y otra a los 10 minutos tras la escisión de la glándula. Momentos adicionales serían los 5, 15 y 20 minutos tras dicha exéresis (119).

Como criterios de curación se han usado varios, pero no hay un consenso universal sobre cual es mejor. El más implantado es el de Miami, que exige un descenso mayor o igual al 50% del mayor valor, bien el preincisión o el preexcisión, a los 10 minutos de la exéresis (103). El de Viena es similar, pero sin tener en cuenta el valor preexcisión, y el de Halle exige un descenso al rango normal (menos de 35 pg/L) a los 15 minutos de finalizar la intervención (120,121).

Según el documento de consenso de tratamiento del HPTP de la Sociedad Europea de Cirujanos Endocrinos (ESES), la determinación de PTHio no aportaría valor cuando se va a realizar una ECB o cuando existen dos estudios concordantes y sugestivos de EUG. En caso de EUL o PS se recomienda si el paciente sólo tiene un estudio de localización o tiene dos estudios con resultados discordantes o sugerentes de EMG.

Finalmente, en reintervenciones por recidiva/persistencia sí se aconseja su uso sistemático para evitar, en lo posible, disecciones iterativas innecesarias (2).

La técnica no está exenta de falsos negativos (descenso incompleto sin persistencia de glándulas anormales en el organismo) y positivos (descenso adecuado con persistencia de glándulas anormales *in situ*). Dos tercios de los dobles adenomas cumplen con los criterios de Miami tras la extirpación del primero de ellos, por lo que la técnica no nos impediría dejar *in situ* glándulas patológicas (122).

1.6.3.3. Cirugía radioguiada

Se basa en la detección mediante una sonda gamma de la actividad derivada de la captación del radiotrazador sestamibi por parte de las glándulas paratiroides patológicas y, por tanto, puede usarse en enfermos con gammagrafía preoperatoria positiva. El trazador debe inyectarse entre 90 y 120 minutos antes de la cirugía, para que el tiroides haya “lavado” ya el fármaco cuando se explore el paciente en quirófano (123).

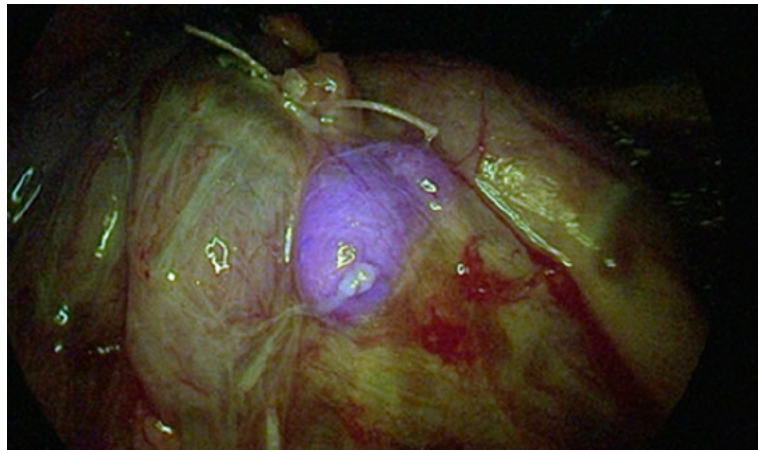
Como potenciales ventajas, puede reducir el tiempo quirúrgico, facilitar la identificación de adenomas ectópicos y verificar una cirugía exitosa. Su uso sería de especial interés en reintervenciones. Las limitaciones vienen dadas por la coexistencia de patología tiroidea que dificulta la interpretación de los resultados, por su incapacidad de discriminar tejido paratiroideo del no paratiroideo y entre EUG o EMG y no sustituye a determinación de PTHio. Dado que la intensidad de señal es proporcional al tamaño de la glándula, puede haber falsas señales procedentes de tiroides o miocardio. Por las razones anteriores, no puede recomendarse su uso sistemático (124,125).

1.6.3.4. Estudio de la autofluorescencia paratiroidea

Recientemente se ha descubierto que las paratiroides emiten fluorescencia y brillan cuando son excitadas con una luz de longitud de onda (785 nm) próxima a la luz infrarroja (NIR) sin necesidad de inyectar ningún trazador (126) (Figura 15). Este

fenómeno (autofluorescencia) implica la presencia de un fluoróforo dentro de estas glándulas y específico de ellas. Se debate si puede corresponder a los receptores del calcio o de la vitamina D de las células paratiroides. Esta propiedad es común a glándulas normales y patológicas por lo que, aunque permite diferenciarlas de los tejidos circundantes en el campo operatorio, no facilita la decisión sobre qué paratiroides se debe extirpar. Tampoco proporciona información sobre la perfusión glandular porque, aún isquémicas, las glándulas mantienen la autofluorescencia durante periodos prolongados (127,128).

Figura 15. Glándula paratiroides expuesta a una luz próxima a la luz infrarroja.



Cortesía de la Dra. Ana Palomares

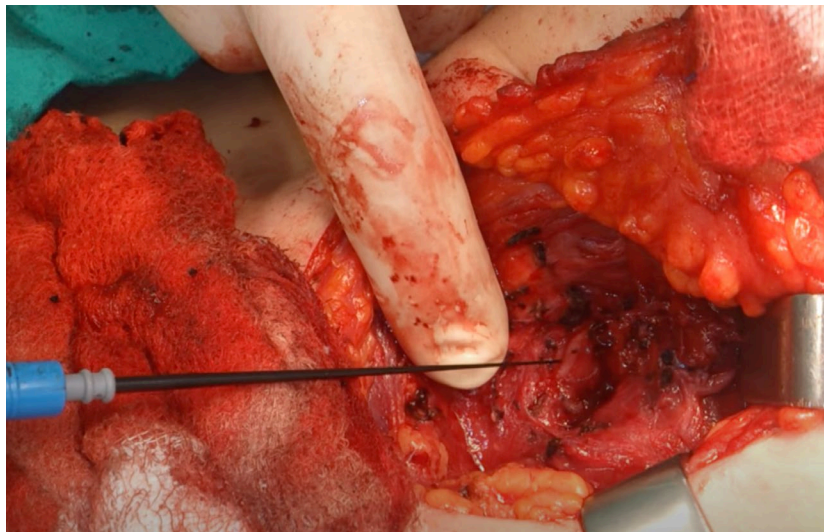
1.6.3.5. Angiografía con verde de indocianina

La inyección intravenosa de verde de indocianina permite mostrar fluorescencia de las glándulas paratiroides cuando son examinadas bajo luz NIR pero, a diferencia de la autofluorescencia, el tejido tiroideo o los ganglios linfáticos pueden captar el colorante. Se comporta como marcador de viabilidad tisular pues los tejidos no perfundidos no mostrarán captación. En cirugía paratiroidea se ha usado durante la paratiroidectomía subtotal, para evaluar la viabilidad del remanente glandular (129,130).

1.6.3.6. Neuromonitorización intraoperatoria

La tasa de lesión permanente de nervio laríngeo recurrente tras cirugía paratiroidea en centros con experiencia es menor del 1%, pero esta cifra debe ser probablemente mayor en unidades con menor volumen (131). En el caso de PS sobre glándulas paratiroides inferiores, próximas al polo inferior tiroideo o sobre el ligamento tirotímico, posiblemente no aporte ventajas. Pero puede ser de valor en ECB, reintervenciones o cirugía por carcinoma de paratiroides. Podría plantearse de forma sistemática en exéresis de glándulas superiores, próximas al nervio recurrente laríngeo, máxime si se trata de adenomas de gran tamaño (132–134) (Figura 16).

Figura 16. Neuromonitorización del nervio recurrente laríngeo durante la exéresis de un adenoma paratiroideo superior.



1.6.3.7. Modelos pre e intraoperatorios desarrollados para predicción de enfermedad mutiglandular

1.6.3.7.1. Modelo de puntuación CApTHUS

En las últimas décadas, han sido varios los algoritmos desarrollados para descartar EMG de manera pre o intraoperatoria. El modelo de puntuación CApTHUS,

descrito por Kebebew y cols. en 2006 (135) y validado por Elfenbein y cols. en 2015 (136), proporcionó una buena estimación de la probabilidad de EMG, con una precisión del 100%. Kavanagh y cols. reportaron resultados similares (137). Basado en las cifras preoperatorias de calcio sérico, los niveles preoperatorios de PTH, los resultados de la ecografía cervical, de la gammagrafía con tecnecio-99m Sestamibi y la concordancia entre estas dos pruebas de imagen (Tabla 5), ha demostrado en manos de sus creadores ser una herramienta útil para descartar preoperatoriamente EMG. Es una escala que aporta un punto o no en función de si se cumple o no cada uno de los enunciados recogidos en la Tabla 5, hasta un máximo de 5 puntos. En este trabajo, cuando la puntuación total fue igual o superior a 3 el valor predictivo positivo (VPP) para identificar pacientes con HPTP por EUG fue del 100%.

Tabla 5. Modelo de puntuación CaPTHUS.

Factores predictivos	Puntos
Nivel de calcio sérico total preoperatorio ≥ 12 mg/dL	1
Nivel de PTH intacta ≥ 2 veces el límite superior del rango de normalidad de cada laboratorio	1
Los resultados de la exploración con gammagrafía Tc ^{99m} Sestamibi son sugestivos de enfermedad uniglandular	1
Los resultados de la ecografía cervical son sugestivos de enfermedad uniglandular	1
Los resultados de gammagrafía y ecografía cervical son concordantes y sugieren una enfermedad uniglandular en el mismo lado del cuello.	1
<i>Total</i>	Mínimo 0, máximo 5

Adaptado de Kebebew y cols. (135). PTH: parathormona.

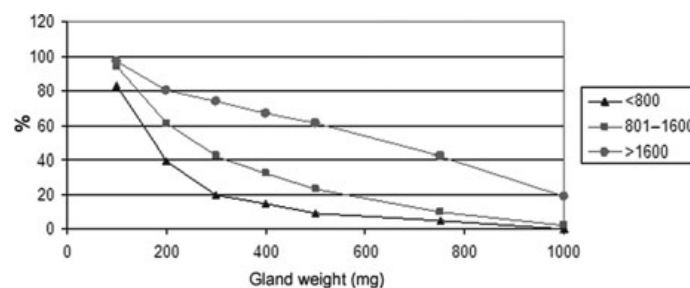
Sin embargo, Elfenbein y cols. también incluyeron pacientes que solo tenían ecografía o gammagrafía y demostraron que con una puntuación mayor o igual a 3 el VPP disminuyó al 91% para predecir EUG. La utilización del CaPTHUS sin determinación

de PTHio tuvo una tasa de curación del 89% a los 6 meses en comparación con el 98% cuando se utilizó dicha determinación (136).

1.6.3.7.2. Índice de Wisconsin

En 2013, Mazeh y cols. desarrollaron el índice de Wisconsin (WIN) para predecir la probabilidad de tener glándulas paratiroides hiperfuncionantes adicionales durante la PS (138) sin necesidad de tener que recurrir a la determinación de la PTHio o realizar una exploración quirúrgica más exhaustiva. El WIN se definió como la multiplicación del calcio sérico preoperatorio por la PTH preoperatoria. Los autores desarrollaron un nomograma que combinaba el WIN con el peso de la glándula extirpada. En sus resultados, dicho índice se asoció de forma estrecha con el peso global de la enfermedad paratiroidea, lo que resultó útil para evaluar el mayor o menor riesgo de dejar tejido paratiroideo patológico adicional *in situ* durante la PS, en función del peso menor o mayor de la glándula encontrada y resecada. De esta forma, la combinación del WIN con el peso de las glándulas extirpadas durante la intervención permitió crear un nomograma que estratificó a los pacientes en categorías de riesgo alto (WIN mayor de 1.600), medio (801-1.600) o bajo (menor de 800) de EMG (Figura 17).

Figura 17. Nomograma de las posibilidades de encontrar otra glándula paratiroidea patológica en relación con la glándula resecada y las diferentes categorías del WIN.



Nomograma original que consiste en la combinación entre el WIN y el peso de la enfermedad paratiroidea extirpada. Dicho nomograma predijo con precisión la probabilidad de tener otra glándula patológica adicional para cada categoría WIN. Las posibilidades de encontrar otra glándula agrandada para un WIN de menos de 800 y un peso de la glándula extirpada de 100 a 1000 mg oscilaron entre el 83% y el 0%, respectivamente. Las posibilidades de encontrar otra glándula agrandada para un WIN de 800 a 1600 y un peso glandular de 100 a 1000 mg fue del 94% al 2%, respectivamente. Finalmente, las posibilidades de encontrar otra glándula agrandada para un WIN de más de 1600 y un peso de la glandular de 100 a 1000 mg fue del 97% al 19%, respectivamente.

1.7. HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO PERSISTENTE Y RECIDIVADO

Aunque la estrategia a seguir puede ser similar, debemos diferenciar entre el *HPTP persistente* y el *recidivado*. En el primer caso, la calcemia se mantiene elevada a pesar de la cirugía y, en el segundo, ha habido un periodo de normocalcemia tras la cirugía (habitualmente por consenso se considera de al menos seis meses). La causa más frecuente de persistencia es el adenoma no localizado en la primera intervención (especialmente en casos de ectopia), seguida de la paratiroidectomía incompleta en casos de EMG (7,8).

En el caso de la EMG no detectada de forma inicial, se debe realizar ECB con paratiroidectomía subtotal o total y autotrasplante. Hay que tener en cuenta la posibilidad (muy poco frecuente pero real) de una quinta glándula hiperplásica (104).

En cualquier caso, ante el diagnóstico de persistencia/recidiva los pasos a seguir incluyen: reconfirmar el diagnóstico, revisar la hoja quirúrgica y el informe anatomopatológico previo, realizar nuevas pruebas de localización, reconsiderar los beneficios y riesgos de la reintervención quirúrgica y garantizar que la misma sea realizada por un cirujano con experiencia. Estas reintervenciones son complejas por las adherencias tisulares, un mayor porcentaje esperable de EMG y ectopias respecto a las

primeras intervenciones, mayores tasas de lesión recurrencial (hasta el 10% de casos) e hipoparatiroidismo y menor tasa de curación (8).

1.8. RESULTADOS DE LA PARATIROIDECTOMÍA. CRITERIOS DE CALIDAD Y VOLUMEN DE PROCEDIMIENTOS

La combinación de un diagnóstico bioquímico certero con una estrategia quirúrgica adecuada por un cirujano experto determina unos resultados excelentes, con tasas de curación del 97-99% (100). La curación bioquímica se acompaña de una mejora en la sintomatología (astenia, anorexia, vómitos, nefrolitiasis) a medio y largo plazo, más evidente cuanto mayor fuese la calcemia. La DMO se incrementa de forma significativa, fundamentalmente en la cadera (entre un 5 y un 12% entre 1 y 10 años) y algo menos en la columna lumbar y el radio, normalizándose el riesgo de fractura (139). Estos resultados contrastan con los de pacientes no intervenidos y son más llamativos en los enfermos con huesos más osteoporóticos.

Los síntomas cardiovasculares o neuropsiquiátricos son mas difíciles de evaluar y, por tanto, la mejoría postoperatoria es más discutida (140). La HTA y las alteraciones estructurales renales (nefrocalcinosis), óseas (deformaciones) y articulares (condrocalcinosis), típicas de la enfermedad avanzada, sin embargo, no regresan tras la cirugía (83,84,141).

En unidades de alto volumen, la mortalidad postoperatoria es próxima a cero y, cuando aparece, suele estar asociada a la comorbilidad de pacientes ancianos.

Como criterio de calidad para una Unidad de Cirugía Endocrina se debe exigir una tasa de curación (definida como normocalcemia a los seis meses de la cirugía) igual o superior al 95% de los casos. Existe una evidente relación entre el mayor volumen de actividad y un mejor resultado. Específicamente, los centros de alto volumen tienen menor tasa de persistencia (4,2-6% *versus* 9,6-15%) y menos reintervenciones (1,4% *versus* 6,5%) que centros de menor actividad. Casi todos los estudios sugieren que es más importante el cómputo anual de paratiroidectomías de un cirujano que el volumen global de cirugía endocrina de la misma. Aunque es arbitrario, de forma consensuada se ha definido un cirujano de alto volumen de actividad el que realiza más de 40

procedimientos al año y de bajo volumen cuando lleva a cabo menos de 15 paratiroidectomías anuales (80,97).

2. JUSTIFICACIÓN

Una de las cuestiones más importantes a la hora de enfrentarse a un paciente afecto de HPTP radica en la necesidad de una identificación adecuada de las glándulas afectas para poder llevar a cabo una resección quirúrgica correcta. Las escasas diferencias clínicas existentes entre los pacientes con enfermedad uni y multiglandular, la baja sensibilidad de las diferentes técnicas de localización preoperatoria y la relativa utilidad de la determinación de PTHio en caso de adenomas dobles, así como su nada despreciable tasa de falsos positivos y negativos, plantean un reto a los cirujanos endocrinos.

Es por este motivo por el que, para reducir la tasa de fracaso en el tratamiento quirúrgico cuando se plantea un abordaje selectivo, puede considerarse el uso de escalas predictivas de enfermedad multiglandular de manera pre o intraoperatoria, como son el modelo de puntuación CaPTHUS y el índice de Wisconsin. Ambos modelos han sido desarrollados y validados sobre cohortes de pacientes norteamericanos, con buenos resultados. Del mismo modo, se ha demostrado su utilidad en diferentes poblaciones del Reino Unido.

Si bien no hay evidencia cierta sobre las posibles diferencias en el perfil de paciente con HPTP entre la población norteamericana y del norte de Europa en comparación con los países mediterráneos, algunos estudios sugieren que existen diferencias en cuanto a los síntomas, los niveles preoperatorios de calcio y PTH y el tamaño de los adenomas en función de la región de origen del paciente (142). Del mismo modo, se ha demostrado que existen diferencias significativas en el manejo de pacientes con HPTP en distintos países de Europa (143).

Por este motivo, dadas las posibles diferencias en el perfil del paciente con HPTP entre la población del sur de Europa y América o Reino Unido, se ha propuesto aplicar las escalas disponibles (diseñadas en EE.UU.), para valorar si resultan útiles o fiables en nuestros casos con el fin de predecir de forma certera una EMG, sin tener que esperar en todos los casos a los resultados de la PTHio.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

El modelo de puntuación CaPTHUS y el índice de Wisconsin son escalas de predicción de EMG en el HPTP con criterios quirúrgicos que han sido desarrolladas y validadas en diferentes cohortes de pacientes norteamericanas. Dadas las posibles diferencias en el perfil clinicopatológico del paciente con la población del sur de Europa, la aplicación de dichas métricas nos permitirá descartar de forma segura la EMG en nuestra población afecta de HPTP.

3.2. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

Objetivo principal:

- Evaluar la utilidad y aplicabilidad del modelo de puntuación CaPTHUS y del índice de Wisconsin para la predicción de EMG en pacientes con HPTP programados para cirugía en una Unidad de Cirugía Endocrina de referencia del sur de Europa.

Objetivos secundarios:

- Determinar la validez del modelo CaPTHUS para la predicción preoperatoria de EMG en nuestra cohorte de pacientes intervenidos por HPTP.
- Determinar la capacidad del índice de Wisconsin para predecir enfermedad paratiroidea adicional durante la PS en nuestra cohorte de pacientes, a partir del peso de las glándulas identificadas y extirpadas.
- Determinar la capacidad de ambos modelos para evitar la necesidad de asociar otros gestos intraoperatorios como la determinación de PTH para la exclusión de EMG en pacientes con HPTP programados para paratiroidectomía.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO

Se ha llevado a cabo una revisión retrospectiva de una cohorte de pacientes sometidos a paratiroidectomía por HPTP en la Unidad de Cirugía Endocrina del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, desde el 1 de enero de 2001 hasta el 31 de diciembre de 2019. Los datos fueron obtenidos a partir de una base de datos específica de patología paratiroidea mantenida prospectivamente por los miembros de la Unidad. Se han analizado variables demográficas y bioquímicas, resultados de estudios de imagen preoperatorios, de abordaje quirúrgico, hallazgos operatorios, resultados de PTHio, anatomía patológica, peso glandular y datos de seguimiento clínico y bioquímico. Se realizó un análisis de los valores medios de calcio y PTH preoperatorios a lo largo del periodo de estudio para evaluar posibles diferencias en la indicación quirúrgica.

El texto se ha escrito cumpliendo las normas STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*), que regula la redacción de trabajos sobre el rendimiento de pruebas diagnósticas.

4.2. DIAGNÓSTICO E INDICACIONES QUIRÚRGICAS

Para el diagnóstico de HPTP se utilizaron los criterios descritos en el apartado 1.4.2. Se utilizaron criterios bioquímicos (hipercalcemia y niveles elevados de PTH – salvo en el HPTP normocalcémico), según los valores de referencia de nuestro laboratorio:

- *Calcio sérico:* 8,8 – 10,6 mg/dL.
- *PTH:* 12,0 - 110,0 pg/mL.
- *Albúmina:* 3,5 - 5,2 g/dL.
- *Proteínas totales:* 6,6 – 8,3 g/dL.

La determinación del calcio sérico se realizó en función de las proteínas totales mediante la siguiente fórmula:

$$\text{calcio corregido (mg/dL)} = \text{calcio medido (mg/dL)} - (\text{proteínas totales} \times 0,676) + 4,87$$

Fueron intervenidos todos aquellos pacientes con HPTP sintomático (salvo contraindicación quirúrgica/anestésica o negativa del paciente) y aquellos pacientes con HPTP asintomático que cumplieran los siguientes criterios (46):

- Paciente menor de 50 años.
- Hipercalcemia mayor de 1 mg/dL por encima del límite superior de la normalidad según nuestros valores de referencia.
- Disminución de la DMO mediante DEXA con un T-score < 2,5 en cualquier localización (columna lumbar, cadera o tercio distal del radio).
- Fractura vertebral en radiografía, TC o RM.
- Aclaramiento de creatinina inferior a 60 mL/min.
- Presencia de cálculos renales o nefrocalcinosis.
- Hipercalciuria mayor de 400 mg/día.

La cirugía también se llevó a cabo en aquellos pacientes con HPTP asintomático que no cumplieran con ninguna de estas indicaciones siempre que no existieran contraindicaciones médicas y se hubiera alcanzado unanimidad entre el endocrinólogo, el cirujano y el paciente, así como en aquellos pacientes no susceptibles de tratamiento médico o de un adecuado seguimiento.

Para evaluar la afectación de los órganos diana se utilizaron la DEXA para determinar la DMO y la ecografía renal.

4.3. TÉCNICAS DE LOCALIZACIÓN PREOPERATORIA

Como técnicas de localización preoperatoria se utilizaron la ecografía cervical Doppler de banda ancha, alta frecuencia y flujo de color, además de la gammagrafía bifásica de isótopo simple con tecnecio^{99m} Sestamibi. En los años previos a la implantación de esta última, la gammagrafía con talio²⁰¹ y tecnecio^{99m} fue la técnica funcional utilizada. En casos dudosos o no concluyentes se ha asociado resonancia magnética cervicotorácica o TAC 4D. Nunca se ha realizado muestreo venoso selectivo o angiografía selectiva.

4.4. VÍAS DE ABORDAJE Y TIPOS DE EXPLORACIÓN CERVICAL

Todas las intervenciones, programadas bajo anestesia general e intubación orotraqueal, fueron realizadas o tutorizadas por un cirujano senior de la Unidad, compuesta actualmente por cuatro miembros. La elección del procedimiento y vía de abordaje se realizó en función de los resultados de los estudios de imagen preoperatorios. Los pacientes con estudios concordantes y sugestivos de EUG se trataron mediante PS apoyada por PTHio, evaluada mediante criterios de Miami (103), disponible en el centro desde el inicio del estudio.

En caso de resultados no concordantes, pero con ambas pruebas sugiriendo EUG y localizada en el mismo lado del cuello, se propuso una EUL. La ECB se realizó en estudios doblemente negativos, discordantes o sugestivos de EMG. Y también se realizó cuando no se apreció la glándula patológica durante una PS, o cuando durante esta o en una exploración unilateral se consideraron patológicas las dos glándulas homolaterales.

4.5. SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO

La estancia hospitalaria programada para los pacientes osciló entre 12 y 24 horas. Al alta, generalmente bajo tratamiento sustitutivo con calcio y vitamina D, se programaron revisiones en Consulta Externa de Cirugía General y Endocrinología al mes

y los seis meses de la intervención, con analítica sanguínea de control. Se consideró curación la eucalcemia mantenida durante al menos 6 meses tras de la cirugía.

4.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión utilizados para este estudio fueron los siguientes:

- Pacientes de edad igual o superior a 18 años.
- Sometidos a cirugía por HPTP.
- En los que se disponga de niveles de calcio sérico y PTH preoperatorios.
- A los que les haya realizado ecografía y gammagrafía paratiroidea de forma preoperatoria.

4.7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes programados para cirugía paratiroidea por otra indicación diferente a HPTP.
- Pacientes sin determinación preoperatoria de calcio o PTH.
- Pacientes sin realización preoperatoria de ecografía y/o gammagrafía paratiroidea.
- Falta de variables peroperatorias relevantes.
- Pacientes con un tiempo de seguimiento postoperatorios inferior a seis meses o perdidos durante el mismo.

- Enfermos sometidos a cervicotomía sin hallazgos patológicos ni resección glandular.
- Incidentalomas paratiroides detectados en el contexto de cirugía cervical por patología tiroidea.
- Diagnóstico histopatológico de cáncer de paratiroides.
- Enfermos con hipercalcemia postoperatoria persistente, dado que en ellos no conocemos la totalidad del peso de las glándulas patológicas (sólo de las extirpadas).

4.8. SUBGRUPOS DE ESTUDIO

A efectos del análisis, los pacientes de la cohorte se dividieron en dos subgrupos: los que finalmente presentaron EUG (adenoma único) y aquellos afectados de EMG (adenoma doble o hiperplasia multiglandular). Para todos ellos se calculó la puntuación CaPTHUS, otorgándoles un punto por cada uno de los cinco factores predictivos cumplidos (ver [Tabla 5](#)), tal y como se definió en el trabajo original. De acuerdo con los resultados del estudio de Kebebew (135), se utilizó una puntuación de 3 o más como el punto de corte para predecir la EUG. A diferencia de la calcemia, cuyos valores son estándar, cada laboratorio define los valores normales de PTH y el umbral para considerar cumplido dicho parámetro. En nuestro caso, dicho punto de corte de cifras de PTH dobles al límite superior de la normalidad asciende a 176 pgr/dL.

Del mismo modo, se utilizaron los valores de calcio sérico y PTH preoperatorios para determinar el WIN de cada paciente, obtenido mediante la multiplicación de ambas cifras, para intentar predecir la probabilidad de tener glándulas paratiroides hiperfuncionantes adicionales. Basándonos en los resultados del trabajo original de Maze y cols. (138), en el que dicho índice se asoció de forma estrecha con el peso global de la enfermedad paratiroidea reseçada, desarrollamos un nomograma que relacionaba el WIN con el peso glandular. Esto nos permitió estratificar a los pacientes en 3 grupos,

relacionados con baja, media o alta probabilidad de tener EMG en función de la puntuación WIN obtenida.

4.9. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables recogidas en el estudio fueron las siguientes:

- **Variables demográficas:** edad, sexo, fecha de la intervención.
- **Variables preoperatorias:** valores de calcio y PTH basales, diagnóstico de sospecha preoperatorio, resultados de la ecografía cervical y de la gammagrafía paratiroidea, concordancia entre ambas pruebas de localización, número de glándulas paratiroides afectas preoperatoriamente, determinación de la puntuación según el modelo CaPTHUS e índice de Wisconsin.
- **Variables intraoperatorias:** tipo de abordaje quirúrgico, número y localización de glándulas paratiroides resecaadas, determinación de PTHio, peso de la/s glándulas/s resecaada/s.
- **Variables postoperatorias:** calcemia a los 6 meses y curación o no de la enfermedad.

4.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se presentaron como frecuencia y porcentaje. Se realizó la prueba de Shapiro-Wilk a las variables continuas para comprobar su ajuste a una distribución normal. Aquellas que se ajustaron a la normalidad se describieron mediante la media y desviación estándar, en caso contrario con la mediana y el rango intercuartílico. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo y fiabilidad global de ambos scores para la predicción de EMG. Las comparaciones entre variables categóricas se realizaron mediante pruebas de chi-

cuadrado con corrección de Yates. Las variables continuas se compararon mediante la t de Student y la U de Mann-Whitney para distribuciones normales y no paramétricas, respectivamente. Se construyeron curvas ROC (características operativas del receptor) para evaluar la sensibilidad y especificidad de las puntuaciones CaPTHUS y WIN para predicción de EUG. Los datos se analizaron utilizando R versión 3.1.3. (<http://www.r-project.org>) y los paquetes necesarios. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

4.11. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio fue llevado a cabo según las Guías de Buena Práctica Clínica. Su diseño es puramente observacional, por lo que no se realizó ningún tipo de intervención sobre los individuos reclutados. El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki (última modificación, Brasil 2013) y la legislación española vigente (Orden Ministerial SAS/3470/2009, relativa a la realización de estudios observacionales y Ley 14/2007, de investigación biomédica).

Este estudio no supuso ninguna alteración de la práctica clínica habitual. Dada la naturaleza del estudio, los pacientes y su enfermedad, el tiempo transcurrido en muchos de los casos y el carácter retrospectivo, hicieron inviable la obtención del consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Provincial de Granada (ANEXO I).

4.12. FINANCIACIÓN

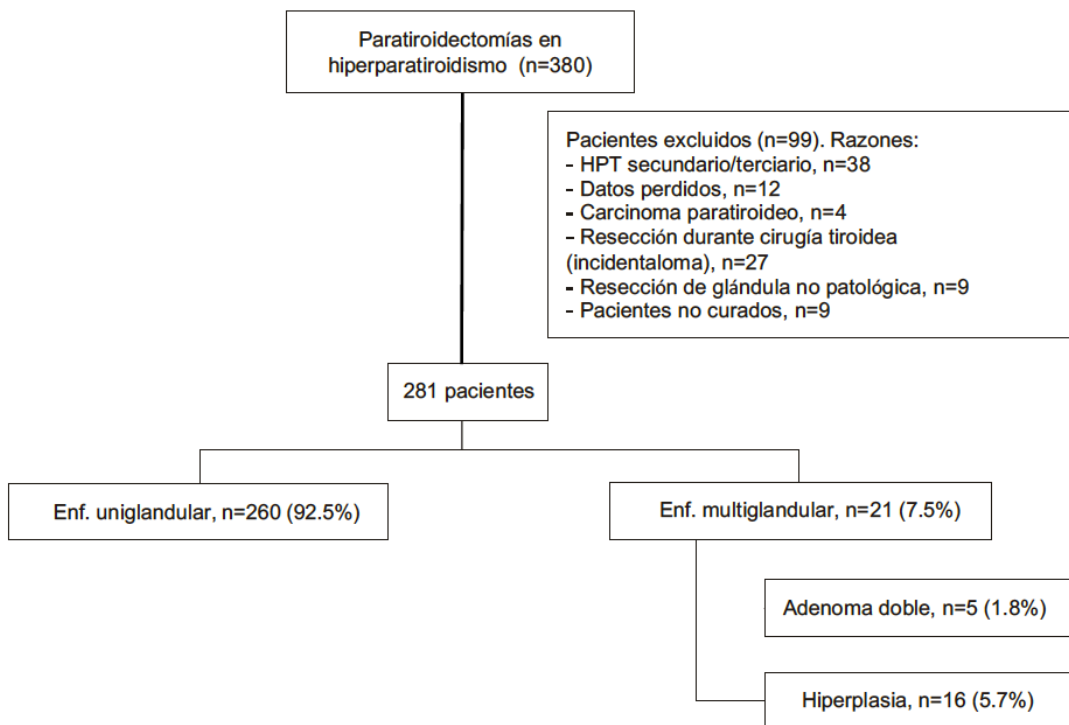
Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Instituto de Investigación Sanitaria Aragón.

5. RESULTADOS

5.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS BASALES

Desde enero de 2001 a diciembre de 2019, un total de 380 pacientes fueron sometidos a paratiroidectomía por HPT en la Unidad de Cirugía Endocrina del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. De estos, 337 fueron intervenidos por HPTP, de los cuales 281 cumplieron los criterios de inclusión del estudio (Figura 18).

Figura 18. Diagrama de flujo del estudio.



De los 380 pacientes incluidos en la base de datos de cirugía paratiroidea, todos presentaban determinación basal de calcio y PTH, así como ecografía y gammagrafía sestamibi preoperatorias. Noventa y nueve pacientes fueron excluidos por diversos motivos: 38 por tratarse de casos de HPTS o terciario, a 29 pacientes se les reseco al menos una glándula paratiroidea en el contexto de una cirugía tiroidea (incidentalomas), en 12 pacientes hubo pérdida de datos fundamentales para el estudio

en el seguimiento postoperatorio, a 9 pacientes se les resecó una glándula no patológica, y en 9 casos no se logró la curación, manteniéndose la calcemia elevada a los 6 meses de la cirugía. En 4 casos el diagnóstico histológico definitivo fue de carcinoma de paratiroides. Finalmente, 281 pacientes cumplieron los criterios de inclusión del estudio. Cincuenta y cuatro eran hombres (19,2%) y 227 mujeres (80,8%), con una edad media de 58,6 años (\pm 12,9). De estos, 260 presentaron EUG (92,5%) y 21 EMG (7,5%).

Los datos demográficos y las características basales de la cohorte del estudio se muestran en la [Tabla 6](#). Como podemos ver, el número de pacientes diagnosticados de HPTP hereditario en el grupo de EMG fue significativamente mayor que en el grupo de EUG. Todos los casos de HPTP hereditario estaban en el contexto de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I.

Tabla 6. Datos demográficos y características basales de la cohorte de estudio.

Características clínicas	Enfermedad uniglandular N=260	Enfermedad multiglandular N=21	Total N=281	p
Historia familiar de HPTP	2 (0,8%)	5 (23,8%)	7 (2,5%)	< 0,001
Género femenino	211 (81,2%)	16 (76,2%)	227 (80,8%)	0,568
Edad	59,1 (12,6)	53,3 (15,3)	58,6 (12,9)	0,107
Calcio (mg/dL)	11,2 [10,8-11,7]	11,5 [10,9-12,0]	11,2 [10,8-11,8]	0,271
Cifras de PTH intacta (pg/mL)	154 [116-219]	154 [123-251]	154 [116-221]	0,490

Las variables categóricas se expresan por el número de casos (%) y las continuas por la mediana [rangos intercuartílicos]. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba de χ^2 para variables categóricas y la prueba t de Student para variables continuas. HPTP: hiperparatiroidismo primario; PTH: paratohormona.

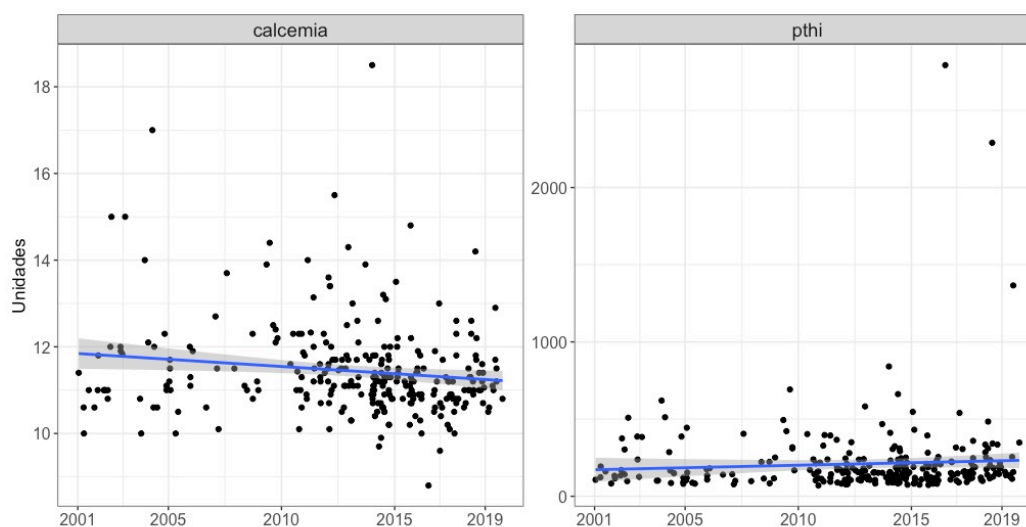
Cuando se ajustaron las líneas de tendencia de los modelos que incluían la variación anual de las cifras preoperatorias de calcio y PTH, se observó una disminución promedio de los niveles de calcio de 0,57 mg/dL de 2001 a 2019, mientras que la PTH promedio no varió a lo largo del periodo de estudio ([Tabla 7](#)) ([Figura 19](#)).

Tabla 7. Variación anual de los niveles de calcio y PTH.

Año	N	Calcemia	PTH
2001	7	11 [0,60]	123 [35,50]
2002	10	11,41 [0,97]	204 [220,25]
2003	4	12,4 [3,65]	243 [341,25]
2004	9	11,1 [1,10]	149 [193,00]
2005	9	11,2 [0,50]	119 [50,00]
2006	2	11,25 [0,65]	160.5 [20,50]
2007	5	11,5 [1,20]	100 [45,00]
2008	6	11,05 [0,170]	169 [107,50]
2009	6	12,45 [1,30]	370 [164,00]
2010	11	11,43 [1,09]	161 [85,50]
2011	16	11,55 [0,95]	161 [152,50]
2012	28	11,5 [0,75]	159 [93,25]
2013	15	11,3 [0,95]	129 [46,00]
2014	53	11,1 [0,70]	149 [84,00]
2015	25	11,2 [0,50]	120 [87,00]
2016	18	10,95 [0,85]	186 [85,00]
2017	23	10,8 [0,65]	155 [71,50]
2018	25	11,2 [0,60]	189.8 [141,00]
2019	9	11,1 [0,70]	157 [118,00]

Valores de calcemia y PTH expresados en mediana y [rango intercuartílico].

Figura 19. Variación anual de los niveles de calcio y PTH.



PTH: paratohormona.

De los 281 pacientes con HPTP, 43 (15,3%) presentaban un HPTP normocalcémico, según los valores de referencia de nuestro laboratorio (8,8-10,6 mg/dL).

5.2. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN

La sensibilidad y la especificidad de la ecografía cervical para la detección de EUG ascendió al 82,9% y 52,4% respectivamente. Para la gammagrafía, las cifras correspondientes fueron 91,1% (sensibilidad) y 47,6% (especificidad). En 33 pacientes no se detectaron glándulas anormales. Entre estos enfermos con estudios “doble negativos”, el análisis histológico final reveló EMG en 10 (30,3%): cuatro adenomas dobles y seis hiperplasias multiglandulares.

En sólo el 70% de los pacientes, la ecografía cervical y la gammagrafía con tecnecio-99m Sestamibi fueron concordantes y sugestivas de EUG. Además, el 10% de los pacientes con HPTP tenían enfermedad tiroidea concomitante con indicación quirúrgica (bocio uni o multinodular). Esto, sumado al 30% de estudios preoperatorios

discordantes o sospecha de EMG justifican que en un 40,2% de casos la cirugía practicada fuera una ECB.

5.3. DETALLES DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

Se realizó exploración ECB con identificación de las cuatro glándulas y exéresis de las patológicas en 113 pacientes (40,2%). En los 168 restantes (59,8%) se aplicó un abordaje más selectivo: 136 PS y 32 exploraciones unilaterales. Estos enfoques selectivos tuvieron éxito en el 97,3% de los casos.

El número de glándulas resecaas fue 1 en 252 pacientes, 2 en 22 pacientes, 3 en 2 pacientes, 3,5 glándulas en 4 pacientes y en un paciente se llevó a cabo resección de las 4 glándulas y autotrasplante en la musculatura del antebrazo.

La localización de las glándulas resecaas en el caso de adenoma paratiroideo se muestra en la [Tabla 8](#).

Tabla 8. Localización de los adenomas únicos resecaas.

Localización	N=252
Normal superior derecha	38 (15,1%)
Normal superior izquierda	48 (19,0%)
Normal inferior derecha	50 (19,8%)
Normal inferior izquierda	43 (17,1%)
Surco traqueoesofágico	40 (15,9%)
Retroesofágico / retrofaríngeo	10 (4,0%)
Intratímico	12 (4,8%)
Intratiroideo	8 (3,2%)
Otras localizaciones	3 (1,2%)

En la [Tabla 9](#) se presentan los datos en relación a la realización de PTHio y al peso de las glándulas extirpadas.

Tabla 9. PTHio que cumple con los criterios de Miami (103) y peso de las glándulas extirpadas.

Variables intraoperatorias	Enfermedad uniglandular N=260	Enfermedad multiglandular N=21	Total N=281	p valor
PTHio que cumple con los criterios de Miami (101)	243 (95,3%)	21 (100%)	264 (95,7%)	0,608
Peso de la/s glándula/s extirpadas en miligramos	765 [360-1.574]	1.100 [320-1.740]	780 [370-1.640]	0,446

Las variables categóricas se expresan por el número de casos (%) y las continuas por la mediana [rangos intercuartílicos]. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba de chi2 para variables categóricas y la prueba t de Student para variables continuas. *PTHio: determinación intraoperatoria de PTH.*

5.4. VARIABLES POSTOPERATORIAS

El estudio histológico final relevó la existencia de 244 adenomas únicos, 5 adenomas dobles y 32 casos de hiperplasia.

Con respecto al seguimiento de los niveles de calcemia a los 6 meses del tratamiento quirúrgico, 266 pacientes estaban eucalcémicos según los valores de referencia de nuestro laboratorio (8,8 – 10,6 mg/dL), en 7 (2,5%) pacientes los niveles de calcio eran inferiores a 8,8 mg/dL, precisando suplemento oral de calcio y en 8 casos persistían valores de calcio elevados por encima de 10,6 mg/dL, siendo la tasa de curación del 97,2% según los criterios establecidos en nuestro estudio.

5.5. RESULTADOS DE LA APLICACIÓN DEL MODELO DE PUNTUACIÓN CAPTHUS

En la [Tabla 10](#) se comparan las diferencias existentes entre los pacientes que finalmente presentaron EUG y EMG con respecto a los factores de la puntuación CaPTHUS. La mediana de la puntuación fue 3 [RI = 2-4], con el 73,7% de los pacientes con una puntuación ≥ 3 . Como podemos ver, los enfermos con adenoma único presentaron más frecuentemente hipercalcemias menos marcadas y ecografía y gammagrafía sugestivas de EUG. Por el contrario, los valores de PTH no han resultado discriminantes para predecir el tipo de enfermedad paratiroidea.

Tabla 10. Comparación de las diferencias entre pacientes con EUG y EMG en función de los factores de la puntuación CaPTHUS que presentaron.

	Todos N=281	Enfermedad multiglandular N=21	Enfermedad uniglandular N=260	p valor
Nivel de calcio sérico preoperatorio ≥ 12 mg/dL	58 (20,6%)	9 (42,9%)	49 (18,8%)	0,020
Nivel de PTH intacta ≥ 2 veces el límite superior del rango de normalidad del laboratorio	132 (47,0%)	10 (47,6%)	122 (46,9%)	1,000
Ecografía cervical sugestiva de enfermedad uniglandular	224 (79,7%)	10 (47,6%)	214 (82,3%)	< 0,001
Gammagrafía sugestiva de enfermedad uniglandular	248 (88,3%)	11 (52,4%)	237 (91,2%)	< 0,001
Ecografía y gammagrafía concordantes y sugestivas de enfermedad uniglandular	197 (70,1%)	6 (28,6%)	191 (73,5%)	< 0,001

Los datos se expresan por el número de casos (%). Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba de chi2. PTH: paratohormona.

El porcentaje de pacientes con EUG aumentó con puntuaciones CaPTHUS más altas, siendo del 96,6% para puntuaciones mayores o igual a 3 (94,8%, 98,2% y 100% para puntuaciones de 3, 4 y 5 respectivamente). La puntuación CaPTHUS de los pacientes de nuestra cohorte se muestra en las [Tablas 11 y 12](#). La sensibilidad,

especificidad, VPP y VPN de este modelo para predecir la EUG para una puntuación mayor o igual a 3 fue de 76,9%, 66,7%, 96,6% y 18,9%, respectivamente.

Tablas 11. Puntuación CaPTHUS en la serie completa.

Puntuación CaPTHUS	Todos N=281	Enfermedad multiglandular N=21	Enfermedad uniglandular N=260	p valor
0	2 (0,71%)	0 (0,0%)	2 (0,8%)	< 0,001
1	33 (11,7%)	4 (19,0%)	29 (11,2%)	< 0,001
2	39 (13,9%)	10 (47,6%)	29 (11,2%)	< 0,001
3	115 (40,9%)	6 (28,6%)	109 (41,9%)	< 0,001
4	57 (20,3%)	1 (4,8%)	56 (21,5%)	< 0,001
5	35 (12,5%)	0 (0,0%)	35 (13,5%)	< 0,001

Los datos se expresan por número de casos y porcentajes. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba de chi2.

Tabla 12. Puntuación CaPTHUS por subgrupos.

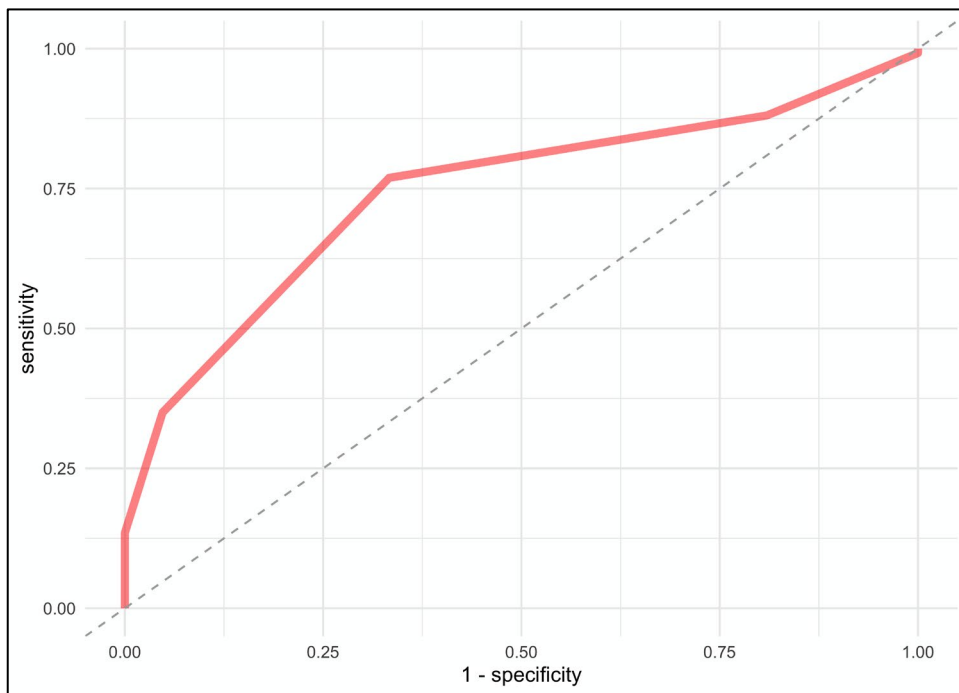
Puntuación CaPTHUS	Todos N=281	Enfermedad multiglandular N=21	Enfermedad uniglandular N=260	p valor
0-2	74 (26,3%)	14 (66,7%)	60 (23,1%)	< 0,001
3-5	207 (73,7%)	7 (33,3%)	200 (76,9%)	< 0,001

Los datos se expresan por número de casos y porcentajes. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba de chi2.

En cuanto a la elección del abordaje quirúrgico, los pacientes con puntuaciones CaPTHUS mayores o igual a 3 se sometieron a cervicotomías exploradoras bilaterales con menor frecuencia que aquellos con puntuaciones más bajas (25,1% *versus* 59,4%, p

< 0,001), siendo esta tasa para la cohorte global del 40,2%. La [Figura 20](#) muestra la curva ROC para el predictor de puntuación CaPTHUS de EUG, con un valor del área bajo la curva (AUC) de 0,74 (IC del 95%, 0,66-0,83).

Figura 20. Curva ROC de precisión del modelo de puntuación CaPTHUS para predecir EUG con un AUC de 0,74 (IC del 95%, 0,66-0,83).



ROC: Característica operativa del receptor; EUG: enfermedad uniglandular; AUC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza.

5.6. RESULTADOS DE LA APLICACIÓN DEL ÍNDICE DE WISCONSIN

La mediana de WIN, obtenida al multiplicar los valores de calcio sérico y PTH, fue de 1.691 para la cohorte completa [RI = 810 - 32.518]. Para encontrar una relación entre la severidad analítica del cuadro y el peso de la enfermedad paratiroidea extirpada, se dividió la serie en tres subgrupos en función de sus valores de calcemia, PTH y WIN. Los puntos de corte para los subgrupos en función de la calcemia se definieron en 11 y 11,5 mg/dL; para los valores de PTH, en 120 y 180 pg/mL. Las puntuaciones de WIN se definieron como bajas (< 1.300), medias (1.301 - 2.000) o altas (> 2.000). La relación entre las categorías definidas de calcemia, PTH y WIN con el peso de la glándula o glándulas extirpadas se muestra en la [Tabla 13](#) y [las Figuras 21, 22 y 23](#).

Tabla 13. Relación entre las categorías definidas de calcemia, PTH y WIN con el peso de las glándulas extirpadas.

Variables cuantitativas	Categorías de agrupación	N	Mediana de peso (mg)	p
Calcemia (mg/dl)	< 11	87	730 [383-1.035]	< 0.001
	11 - 11,5	103	560 [332-1.029]	
	> 11,5	91	1200 [552-2.855]	
PTH (pg/ml)	≤ 120	81	650 [330-920]	< 0.001
	120-179	96	680 [360-1.425]	
	> 180	104	1005 [530-2.630]	
WIN	≤ 1300	84	650 [344-920]	< 0.001
	1300 - 2000	93	700 [360-1.400]	
	> 2000	104	1055 [530-2.847]	

Las variables se expresan mediante la mediana [rangos intercuartílicos]. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis. PTH: paratohormona; WIN: índice de Wisconsin.

Figura 21. Correlación entre los niveles de calcemia y el peso glandular.

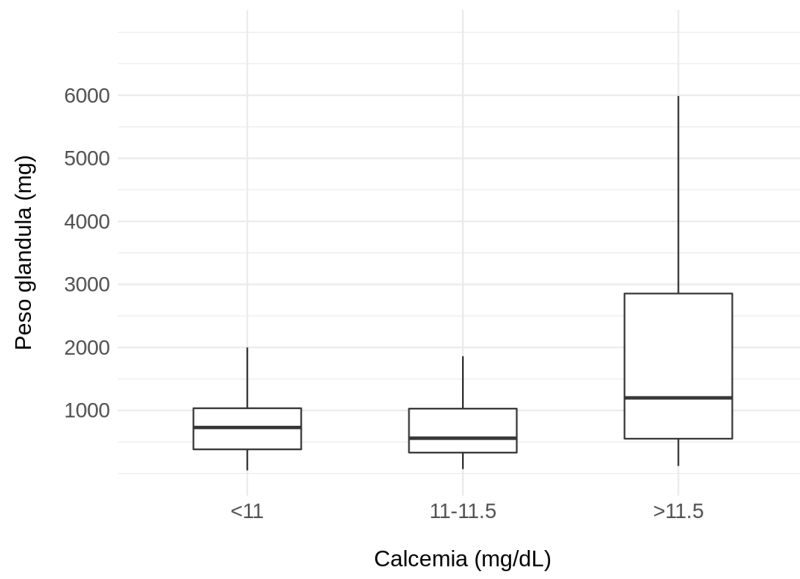


Figura 22. Correlación entre los valores de PTH y el peso glandular.

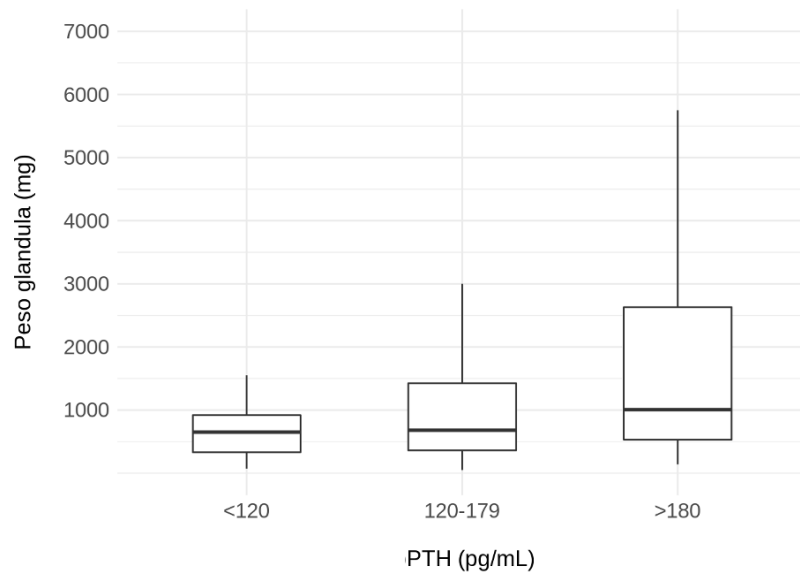
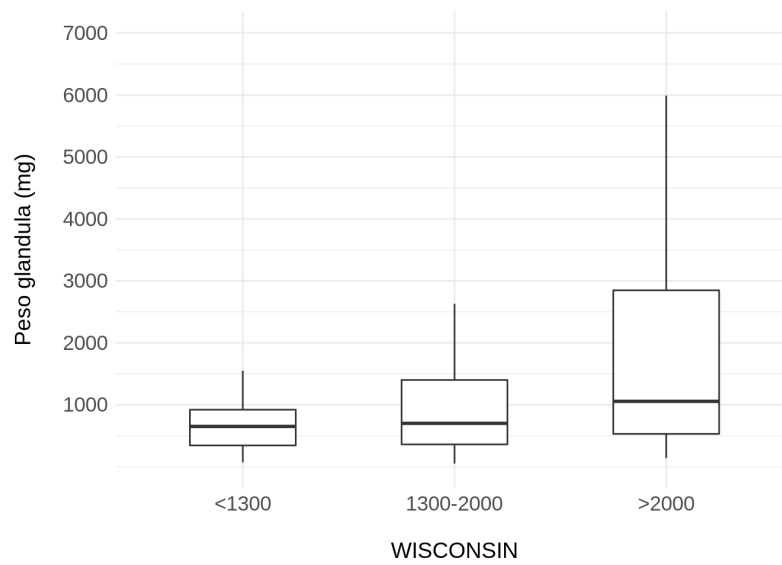


Figura 23. Correlación entre índice de Wisconsin y peso glandular.



El estudio de correlación lineal mostró una relación positiva entre los valores de WIN y el peso de todo el tejido glandular extirpado ($r = 0,334$, $p < 0,0001$). Una puntuación WIN mayor de 2.000 con un peso de la glándula extirpada por encima de un gramo tuvo un VPP para adenoma único del 92,5%.

6. DISCUSIÓN

6.1. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS MÁS RELEVANTES Y COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS

La identificación pre o intraoperatoria de la EMG sigue siendo una preocupación importante en la cirugía de HPTP. A pesar de la aparición de numerosas pruebas de localización preoperatorias y otra serie de complementos intraoperatorios, el tratamiento no curativo no es excepcional y algunos pacientes sufrirán una enfermedad persistente debido a una detección intraoperatoria incompleta (44,144,145).

En las últimas décadas se han desarrollado varios algoritmos y métricas que pretender descartar la EMG de manera fiable. El modelo de puntuación CaPTHUS, fue descrito por Kebebew y cols. en 2006 (135) y posteriormente validado por Elfenbein y cols. en una cohorte de más de 1.400 pacientes norteamericanos en 2015 (136). En este contexto, este modelo predictivo proporcionó una buena estimación de la probabilidad de existencia de EMG, con una precisión de casi el 100% (135). Kavanagh y cols. encontraron resultados comparables con un sistema de puntuación similar (137). Sin embargo, Elfenbein y cols. también incluyeron pacientes que solo tenían ecografía cervical o gammagrafía y demostraron que con una puntuación mayor o igual a 3 el VPP para predicción de EUG disminuyó al 91%. De hecho, el VPP se mantuvo en el 91% también en aquellos pacientes con ambas pruebas de imagen. En sus manos, la falta de medición de PTHio para pacientes con puntuaciones altas de CaPTHUS tuvo una tasa de curación del 89% a los 6 meses, en comparación con el 98% cuando se utilizó la PTHio (136).

En 2013, Mazeh y cols. describieron el índice de Wisconsin para predecir la probabilidad de tener glándulas paratiroides hiperfuncionantes adicionales durante la PS (138). Los autores desarrollaron un nomograma que combinaba el WIN con el peso de la glándula extirpada. En sus resultados, dicho índice se asoció de forma estrecha con el peso global de la enfermedad paratiroidea, lo que resultó útil para evaluar el mayor o menor riesgo de dejar tejido paratiroideo patológico adicional *in situ* durante la PS, máxime al encontrar una glándula inapropiadamente pequeña para la severidad de la enfermedad bioquímica reflejada en el producto de las cifras de calcio y PTH. De esta forma, la combinación del WIN con el peso glandular permitió crear un nomograma que estratificó a los pacientes en categorías de riesgo alto, medio o bajo de EMG.

En 2015, Sepahdari y cols. (146) sugirieron un modelo de puntuación basado en los hallazgos de las imágenes de tomografía computarizada 4D (tamaño de la lesión más grande y número de lesiones identificadas) en combinación con datos bioquímicos (niveles séricos de calcio y PTH preoperatorios y el WIN), basándose en un análisis retrospectivo de 155 pacientes, sugiriendo que podría ser una herramienta útil para identificar pacientes con una mayor probabilidad de tener EMG. Sin embargo, la sensibilidad de la TC 4D para detectar EMG sigue siendo baja (32 - 53%), comparada con su sensibilidad para detectar EUG (88 - 93%) (146–149). El mismo grupo validó dicho modelo de puntuación de forma prospectiva en una serie de 71 pacientes, sugiriendo que unas puntuaciones altas tienen una elevada probabilidad de tener EMG (149).

En 2016, Mogollón y cols. (44) publicaron un estudio retrospectivo sobre una cohorte de 241 pacientes, de los cuales el 92,1% presentaron EUG y el 71,8% tenía una puntuación CaPTHUS ≥ 3 . Las puntuaciones ≥ 3 tuvieron sensibilidad del 76,5% y un VPP del 96% para EUG.

En 2017, Edafe y cols. (150) analizaron simultáneamente los modelos de puntuación CaPTHUS y WIN para discriminar entre EUG y EMG. Es un estudio retrospectivo en una cohorte de 624 pacientes de dos hospitales de Reino Unido. El VPP del modelo CaPTHUS ≥ 3 para predicción de EUG fue de 84,6%. Para una puntuación CaPTHUS ≥ 4 y 5 fue de 85,1% y 87,1%, respectivamente. No existieron diferencias significativas en el WIN entre pacientes con EUG y EMG ($p=0,573$). En este estudio, un WIN ≥ 1.600 y un peso de la glándula extirpada ≥ 1 gramo tuvo un VPP del 86,7% para detectar EUG.

Se han utilizado otros métodos preoperatorios para diferenciar entre EUG y EMG. Hagag y cols. (151,152) examinaron el uso de la carga oral preoperatoria de calcio para diferenciar entre adenoma e hiperplasia. Encontraron que una disminución de las cifras de PTH inferior al 30% tras la administración oral de un gramo de calcio tenía un VPP del 100% para la predicción de un adenoma, pero el estudio se limitaba a una muestra de 32 pacientes. Del mismo modo, Udelsman y cols. (153) desarrollaron un software basado en un modelo matemático para predecir la curación durante la

paratiroidectomía. Este modelo matemático predijo la curación de 78 de un total de 81 pacientes con EUG. Sin embargo, este estudio aun no ha sido validado.

Varios metaanálisis recientes han encontrado que otra técnica innovadora, la tomografía por emisión de positrones F¹⁸-colina asociada a la tomografía axial computarizada (PET/TC), tiene una sensibilidad del 95% y un VPP del 97% para detectar paratiroides patológicas en casos de HPTP (88,90,154–156). Sin embargo, se necesitan grandes estudios multicéntricos y un análisis de coste-efectividad para definir mejor su papel en esta patología (154).

La etiología de la EMG es multifactorial. Con frecuencia se relaciona con el síndrome hereditario familiar (157), lo que justifica que el número de pacientes diagnosticados de HPTP hereditario fuera significativamente mayor en los pacientes con EMG.

En nuestro estudio, la edad media de los pacientes intervenidos, la proporción de sexos y la estrategia quirúrgica utilizada fueron similares a las publicadas en otros trabajos (135,136). Sin embargo, los valores más altos de calcio sérico y PTH sugieren una enfermedad más evolucionada en nuestra cohorte. La lesión más común fue el adenoma paratiroideo, que hemos identificado en el 92% de los casos, una tasa mucho más alta que la publicada en los trabajos de Kebebew y Elfenbein (78%) (135,136). Esta diferencia puede deberse a un sesgo de selección, ya que nuestro estudio cubre un período de 19 años y al comienzo de este periodo, existía cierta reticencia entre los endocrinólogos a indicar la cirugía en pacientes con pruebas de imagen negativas, situación que se asocia con mayor frecuencia a la EMG.

Los estudios que informan tasas más altas de EMG han tendido a utilizar una definición basada en hallazgos intraoperatorios, como la presencia de glándulas agrandadas. En la mayoría de estas publicaciones se realizó una exploración cervical uni o bilateral, incluso en casos de estudios preoperatorios sugestivos de EUG. Algunos de ellos informan de la extirpación de glándulas paratiroides ligeramente agrandadas adicionales, lo que resulta en un diagnóstico de EMG que es al menos controvertido (136,137). Nuestra definición de HPTP de glándula única (una caída en la PTHio que cumpla con los criterios de Miami) es más "funcional" que "anatómica" y se basa en

nuestra experiencia en el uso de cirugía principalmente selectiva.

En nuestro estudio, la sensibilidad de la ecografía cervical para la detección de patología paratiroidea fue del 82,9%, muy superior a la publicada en los trabajos de Kebebew (53%) (135) y Kavanagh (69,3%) (137). Del mismo modo, la sensibilidad de la gammagrafía paratiroidea fue del 91,1%, similar a la de Kavanagh (92,7%) (137) y relativamente alta si lo comparamos con el 75,1% del estudio de Kebebew (135).

Respecto al abordaje quirúrgico, en nuestra cohorte de pacientes, en un 40,2% el abordaje ha sido mediante ECB, un 11,4% mediante EUL y un 48,4% mediante PS. En el estudio de Kebebew (135) estos porcentajes fueron del 34,9%, 21,8% y 42,3%, respectivamente. En el estudio de Kavanagh (137) la ECB se realizó en el 34% de los casos, la EUL en el 36% y la PS en apenas el 30% de los pacientes. En el trabajo de Edafe (150), la ECB se llevó a cabo en el 54% de los pacientes, mientras que en el resto se realizó una EUL. Otros grupos como el de Norman (158), realizan exploración de las 4 glándulas de forma sistemática.

En nuestro trabajo, los resultados de la determinación intraoperatoria de PTH fueron útiles para predecir la curación bioquímica en el 94% de los casos, números discretamente superiores a los del trabajo original de Kebebew (135).

El porcentaje de pacientes curados a los 6 meses de la intervención quirúrgica fue del 97,2%, similares a los trabajos de Elfenbein (96%) (136) y Kavanagh (98,9%) (137).

En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes con una puntuación CaPTHUS ≥ 3 fue sustancialmente mayor (73,7%) que las tasas publicadas en el estudio de Kebebew (35%) (135) y por el grupo de Wisconsin (22%) (138). Esta discrepancia puede deberse al hecho de que las dos poblaciones (europea y estadounidense) fueron diagnosticadas en diferentes etapas de la enfermedad utilizando diferentes protocolos de evaluación. En el estudio de Elfenbein y cols., la puntuación CaPTHUS se aplicó a una población con un HPTP más leve (136), concordante con la estrategia terapéutica actual de los pacientes con HPTP asintomático (62,159). Además, ese estudio incluyó a pacientes con pruebas de imagen preoperatorias faltantes, que recibieron una puntuación más baja.

En nuestra cohorte, el modelo CaPTHUS demostró una capacidad intermedia para detectar EUG, con un área bajo la curva ROC de 0,74 (ver [Figura 19](#)). Hubo casos de EMG que cumplieron con tres o más factores, por lo que si nos basamos solo en este modelo, el 3,4% de los pacientes no serían tratados adecuadamente con cirugía selectiva. Para minimizar este riesgo debemos seguir requiriendo complementos perioperatorios o realizar más exploraciones unilaterales. Incluso hay algunos grupos que rechazan el enfoque selectivo unilateral y abogan sistemáticamente por la ECB (158).

En nuestro estudio no encontramos pacientes con valores de WIN < 800, como se mostraba en el estudio original (138), probablemente porque nuestros pacientes presentaban estadios más avanzados de la enfermedad. Encontramos que un WIN superior a 2.000 y un peso de glándula superior a 1 gramo tenían un VPP del 92,5% para predecir EUG, superior a las cifras del 81% en el estudio inicial (138) y del 86,7% en el estudio de EDAFE y cols. Pero para valores inferiores de WIN, no hay un rango de pesos asociado a cada valor de este índice lo suficientemente estrecho como para que resulte útil durante la PS.

6.2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Dada su naturaleza retrospectiva y el largo periodo de inclusión, puede existir un sesgo de selección, con respecto a los pacientes no quirúrgicos no incluidos en el estudio, posiblemente más frecuentes al inicio del mismo. La segunda limitación es su diseño unicéntrico, que expone sus resultados a condicionamientos locales y compromete su validez externa. En tercer lugar, puede haber algún sesgo del observador, ya que las pruebas de imagen y las técnicas quirúrgicas son operador dependientes; además, ambas se modificaron y optimizaron durante el periodo de estudio.

En cuanto a la severidad bioquímica del proceso, si consideramos las cifras de calcio y PTH, posiblemente se hayan operado más pacientes sintomáticos con EUG que en los trabajos de EE.UU. o Reino Unido. Las razones que apoyan esta suposición

incluyen una posible menor detección de HPTP asintomático y cierto grado de rechazo a proponer la cirugía a los pacientes con pruebas de localización negativas. Además, en nuestros resultados el modelo CaPTHUS predijo con precisión la EMG en el 96,6% de los pacientes, porcentaje superior al 91% descrito por Elfenbein y cols. (136), pero ligeramente inferior al 100% descrito por Kebebew y cols. en la obra original (135).

6.3. FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Entre las fortalezas de esta investigación, podemos incluir la homogeneidad de pacientes, al haber sido seleccionados con estrictos criterios de inclusión y exclusión, el tratamiento en una Unidad de Cirugía Endocrina establecida, manteniendo los mismos criterios a lo largo del tiempo y con un estrecho seguimiento. La inconsistencia de los resultados con respecto a estudios similares previos se puede atribuir al estadio más avanzado de la enfermedad en nuestra cohorte. Esto se hizo evidente al analizar el modelo de puntuación CaPTHUS y el WIN, los cuales presentaron valores más elevados que en estudios anteriores.

En cuanto a la severidad bioquímica del proceso, si consideramos las cifras de calcio y PTH, posiblemente se hayan operado más pacientes sintomáticos con EUG que en los trabajos de EE.UU. o Reino Unido. Las razones que apoyan esta suposición incluyen una posible menor detección de HPTP asintomático y cierto grado de rechazo a proponer la cirugía a los pacientes con pruebas de localización negativas. Además, en nuestros resultados el modelo CaPTHUS predijo con precisión la EMG en el 96,6% de los pacientes, porcentaje superior al 91% descrito por Elfenbein y cols. (136), pero ligeramente inferior al 100% descrito por Kebebew y cols. en la obra original (135).

7. CONCLUSIONES

Las conclusiones tras la realización de este estudio son las siguientes:

1. El modelo de puntuación CaPTHUS es una herramienta útil para estratificar la sospecha de enfermedad multiglandular como causa de HPTP en una población del sur de Europa. No obstante, tener tres o más predictores de enfermedad uniglandular en este modelo de puntuación preoperatorio no permitió descartar de forma segura la posibilidad de EMG en nuestra cohorte de pacientes.
2. El WIN como herramienta intraoperatoria no ha permitido establecer en nuestra cohorte un rango de pesos glandulares esperados para la enfermedad paratiroidea durante la paratiroidectomía selectiva.
3. Para minimizar el riesgo de pasar por alto una EMG durante abordajes selectivos, debemos seguir utilizando estrategias intraoperatorias complementarias como la PTHio, o realizar exploraciones bilaterales en los casos con la más mínima sospecha de patología paratiroidea adicional.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Tattera D, Wong LM, Vikse J, Sanna B, Pękala P, Walocha J, et al. The prevalence and anatomy of parathyroid glands: a meta-analysis with implications for parathyroid surgery. *Langenbeck's Arch Surg.* 2019;404(1):63–70.
2. Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck's Arch Surg.* 2015;400(8):887–905.
3. Ippolito G, Palazzo FF, Sebag F, De Micco C, Henry JF. Intraoperative diagnosis and treatment of parathyroid cancer and atypical parathyroid adenoma. *Br J Surg.* 2007;94(5):566–70.
4. Fancy T, Gallagher D, Hornig JD. Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(2):221–7.
5. Nwariaku FE, Snyder WH, Burkey SH, Watumull L, Mathews D. Inframanubrial parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism: Alternatives to sternotomy. *World J Surg.* 2005;29(4):491–4.
6. Chaffanjon PCJ, Voirin D, Vasdev A, Chabre O, Kenyon NM, Brichon PY. Selective venous sampling in recurrent and persistent hyperparathyroidism: Indication, technique, and results. *World J Surg.* 2004;28(10):958–61.
7. Doppman JL, Skarulis MC, Chen CC, Chang R, Pass HI, Fraker DL, et al. Parathyroid adenomas in the aortopulmonary window. *Radiology.* 1996;201(2):456–62.
8. Chan TJ, Libutti SK, McCart JA, Chen C, Khan A, Skarulis MK, et al. Persistent primary hyperparathyroidism caused by adenomas identified in pharyngeal or

adjacent structures. *World J Surg.* 2003;27(6):675–9.

9. Baj J, Sitarz R, Łokaj M, Forma A, Czezelewski M, Maani A, et al. Preoperative and intraoperative methods of parathyroid gland localization and the diagnosis of parathyroid adenomas. *Molecules.* 2020;25(7):1–22.
10. Villar Del Moral J, Jiménez-García A, Salvador-Egea P, Martos-Martínez JM, Nuño-Vázquez-Garza JM, Serradilla-Martín M, et al. Prognostic factors and staging systems in parathyroid cancer: A multicenter cohort study. *Surgery.* 2014;156(5):1132–44.
11. Mittendorf EA, McHenry CR. Parathyroid carcinoma. *J Surg Oncol.* 2005;89(3):136–42.
12. Cole DEC, Webb S, Chan PC. Update on parathyroid hormone: New tests and new challenges for external quality assessment. *Clin Biochem.* 2007;40(9–10):585–90.
13. Wysolmerski JJ. Parathyroid hormone-related protein: An update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2947–56.
14. Maeda A, Okazaki M, Baron DM, Dean T, Khatri A, Mahon M, et al. Critical role of parathyroid hormone (PTH) receptor-1 phosphorylation in regulating acute responses to PTH. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(15):5864–9.
15. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone secretion and action: Evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev.* 2005;26(1):78–113.

16. Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Nechama M, Meir T, Silver J, Naveh-Many T. The calcium-sensing receptor regulates parathyroid hormone gene expression in transfected HEK293 cells. *BMC Biol.* 2009;7:1–13.
17. Kim ES, Keating GM. Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84): A Review in Hypoparathyroidism. *Drugs.* 2015;75(11):1293–303.
18. Ahmed F, Mohammed A. Magnesium: The Forgotten Electrolyte—A Review on Hypomagnesemia. *Med Sci.* 2019;7(4):56.
19. Pham PCT, Pham PAT, Pham S V., Pham PTT, Pham PMT, Pham PTT. Hypomagnesemia: A clinical perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:219–30.
20. Chincholikar SP, Ambiger S. Association of hypomagnesemia with hypocalcemia after thyroidectomy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(5):656–60.
21. Wojda SJ, Donahue SW. Parathyroid hormone for bone regeneration. *J Orthop Res.* 2018;36(10):2586–94.
22. Augustine M, Horwitz MJ. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein analogs as therapies for osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2013;11(4):400–6.
23. Clemens TL, Cormier S, Eichinger A, Endlich K, Fiaschi-Taesch N, Fischer E, et al. Parathyroid hormone-related protein and its receptors: Nuclear functions and roles in the renal and cardiovascular systems, the placental trophoblasts and the pancreatic islets. *Br J Pharmacol.* 2001;134(6):1113–36.

24. Gardella TJ, Vilardaga JP. International union of basic and clinical pharmacology. XCIII. the parathyroid hormone receptors—family B G protein—coupled receptors. *Pharmacol Rev.* 2015;67(2):310–37.
25. Hruska KA, Korkor A, Martin K, Slatopolsky E. Peripheral metabolism of intact parathyroid hormone. Role of liver and kidney and the effect of chronic renal failure. *J Clin Invest.* 1981;67(3):885–92.
26. Aspenberg P. Annotation: Parathyroid hormone and fracture healing. *Acta Orthop.* 2013;84(1):4–6.
27. Tay D, Cremers S, Bilezikian JP. Optimal dosing and delivery of parathyroid hormone and its analogues for osteoporosis and hypoparathyroidism – translating the pharmacology. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(2):252–67.
28. Krishnan V, Ma YL, Chen CZ, Thorne N, Bullock H, Tawa G, et al. Repurposing a novel parathyroid hormone analogue to treat hypoparathyroidism. *Br J Pharmacol.* 2018;175(2):262–71.
29. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D Bioavailability: State of the Art. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015 Jul 29;55(9):1193–205.
30. Meza-Meza MR, Ruiz-Ballesteros AI, de la Cruz-Mosso U. Functional effects of vitamin D: From nutrient to immunomodulator. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020 Dec 23;1–21.
31. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med.* 2018;50(4).

32. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: A systematic review and meta-Analysis. *Lancet*. 2014;383(9912):146–55.
33. Hollis BW, Wagner CL. The role of the parent compound vitamin d with respect to metabolism and function: Why clinical dose intervals can affect clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4619–28.
34. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(3):237–44.
35. Marx SJ, Goltzman D. Evolution of Our Understanding of the Hyperparathyroid Syndromes: A Historical Perspective. *J Bone Miner Res*. 2019;34(1):22–37.
36. Zaidi M, Moonga BS, Abe E. Calcitonin and bone formation: A knockout full of surprises. *J Clin Invest*. 2002;110(12):1769–71.
37. Hay DL, Garelja ML, Poyner DR, Walker CS. Update on the pharmacology of calcitonin/CGRP family of peptides: IUPHAR Review 25. *Br J Pharmacol*. 2018;175(1):3–17.
38. Lombardi G, Ziemann E, Banfi G, Corbetta S. Physical activity-dependent regulation of parathyroid hormone and calcium-phosphorous metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):1–50.
39. Felsenfeld AJ, Levine BS, Kleeman CR. Fuller Albright and our current understanding of calcium and phosphorus regulation and primary hyperparathyroidism. *Nefrologia*. 2011;31(3):346–57.

40. Gambardella C, Offi C, Patrone R, Clarizia G, Mauriello C, Tartaglia E, et al. Calcitonin negative Medullary Thyroid Carcinoma: A challenging diagnosis or a medical dilemma? *BMC Endocr Disord.* 2019;19(Suppl 1):1–12.
41. Murphy DC, Johnson SJ, Aspinall S. Calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma: The “triple-negative” phenotype. *Ann R Coll Surg Engl.* 2020;102(3):E63–6.
42. Gambardella C, Offi C, Clarizia G, Romano RM, Cozzolino I, Montella M, et al. Medullary thyroid carcinoma with double negative calcitonin and CEA: A case report and update of literature review. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):1–8.
43. Nordenström E, Westerdahl J, Bergenfelz A. Recovery of bone mineral density in 126 patients after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2004;28(5):502–7.
44. Mogollón-González M, Notario-Fernández P, Dominguez-Bastante M, Molina-Raya A, Serradilla-Martín M, Muñoz-Pérez N, et al. The CaPTHUS score as predictor of multiglandular primary hyperparathyroidism in a European population. *Langenbeck’s Arch Surg.* 2016;401(7).
45. Thier M, Daudi S, Bergenfelz A, Almquist M. Predictors of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism. *Langenbeck’s Arch Surg.* 2018;403(1):103–9.
46. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561–9.

47. Lundgren E, Rastad J, Thurfjell E, Åkerström G, Ljunghall S. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery*. 1997;121(3):287–94.
48. Sackett WR, Barraclough B, Reeve TS, Delbridge LW. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg*. 2002;137(9):1055–9.
49. Coker LH, Rorie K, Cantley L, Kirkland K, Stump D, Burbank N, et al. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. *Ann Surg*. 2005;242(5):642–50.
50. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374(9684):145–58.
51. Soyder A, Ünübol M, Ömürlü IK, Güney E, Özbaş S. Minimally invasive parathyroidectomy without using intraoperative parathyroid hormone monitoring or gamma probe. *Turkish J Surg*. 2015;31(1):9–14.
52. Sung JY. Parathyroid ultrasonography: The evolving role of the radiologist. *Ultrasonography*. 2015;34(4):268–74.
53. Gómez-Ramírez J, Gómez-Valdazo A, Luengo P, Porrero B, Osorio I, Rivas S. Comparative prospective study on the presentation of normocalcemic primary hyperparathyroidism. Is it more aggressive than the hypercalcemic form? *Am J Surg*. 2020;219(1):150–3.
54. Machado NN, Wilhelm SM. Diagnosis and Evaluation of Primary Hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am*. 2019;99(4):649–66.

55. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):115–25.
56. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, Christiansen PM, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of fracture risk before and after surgery of primary hyperparathyroidism. *Ugeskr Laeger*. 2001;163(36):4875–8.
57. Pasieka JL, Parsons LL. Prospective surgical outcome study of relief of symptoms following surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 1998;22(6):513–9.
58. Diaz De La Guardia FV, Martin MA, Arrabal Polo MA, Flores SQ, Ortiz JLM, Gomez AZ. Litiasis renal en pacientes con hiperparatiroidismo primario. Evolución y tratamiento. *Arch Esp Urol*. 2010;63(1):32–40.
59. Hendrickson CD, Pereira DJC, Comi RJ. Renal impairment as a surgical indication in primary hyperparathyroidism: Do the data support this recommendation? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2646–50.
60. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, Emmolo I, Ugliengo G, Cesario F, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(3):321–8.
61. Bilezikian JP, Potts JT, El-Hajj Fuleihan G, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: A perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5353–61.
62. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American

- association of endocrine surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016;151(10):959–68.
63. Sitges-Serra A, Bergenfelz A. Clinical update: sporadic primary hyperparathyroidism. *Lancet.* 2007;370(9586):468–70.
 64. Villar-del-Moral J, Capela-Costa J, Jiménez-García A, Sitges-Serra A, Casanova-Rituerto D, Rocha J, et al. Compliance with recommendations on surgery for primary hyperparathyroidism—from guidelines to real practice: results from an Iberian survey. *Langenbeck's Arch Surg.* 2016;401(7).
 65. Gómez-Ramírez J, Mihai R. Normocalcaemic primary hyperparathyroidism: a diagnostic and therapeutic algorithm. *Langenbeck's Arch Surg.* 2017;402(7):1103–8.
 66. García-Martín A, Reyes-García R, Muñoz-Torres M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: one-year follow-up in one hundred postmenopausal women. *Endocrine.* 2012;42(3):764–6.
 67. Norenstedt S, Granath F, Ekblom A, Bergh J, Lambe M, Adolfsson J, et al. Breast cancer associated with primary hyperparathyroidism: A nested case control study. *Clin Epidemiol.* 2011;3(1):103–6.
 68. Mihai R, Barczynski M, Iacobone M, Sitges-Serra A. Surgical strategy for sporadic primary hyperparathyroidism an evidence-based approach to surgical strategy, patient selection, surgical access, and reoperations. *Langenbeck's Arch Surg.* 2009;394(5):785–98.
 69. Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, Vriens M. Hereditary

hyperparathyroidism—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck's Arch Surg.* 2015;400(8):867–86.

70. Gauger PG, Agarwal G, England BG, Delbridge LW, Matz KA, Wilkinson M, et al. Intraoperative parathyroid hormone monitoring fails to detect double parathyroid adenomas: A 2-institution experience. *Surgery.* 2001;130(6):1005–10.
71. Szabo E, Lundgren E, Juhlin C, Ljunghall S, Åkerström G, Rastad J. Double parathyroid adenoma, a clinically nondistinct entity of primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1998;22(7):708–13.
72. Duan K, Mete Ö. Parathyroid carcinoma: Diagnosis and clinical implications. *Turk Patoloji Derg.* 2015;31:80–97.
73. Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF. Parathyroid cancer. *Semin Oncol.* 2010;37(6):580–90.
74. Rodrigo JP, Hernandez-Prera JC, Randolph GW, Zafereo ME, Hartl DM, Silver CE, et al. Parathyroid cancer: An update. *Cancer Treat Rev.* 2020;86(February).
75. Marsh DJ, Morreau H, Teh BT. HRPT2 and parathyroid cancer. *Lancet Oncol.* 2004;5(2):78.
76. Weinstein LS, Simonds WF. HRPT2, a Marker of Parathyroid Cancer . *N Engl J Med.* 2003;349(18):1691–2.
77. Cetani F, Saponaro F, Marcocci C. Non-surgical management of primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):821–35.

78. Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, Perrier ND. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(5):377–86.
79. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JEM, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017;28(1):1–19.
80. Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Bone Miner Man.* 2005;157–9.
81. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):593–607.
82. Gracia-Marco L, García-Fontana B, Ubago-Guisado E, Vlachopoulos D, García-Martín A, Muñoz-Torres M. Analysis of bone impairment by 3D DXA hip measures in patients with primary hyperparathyroidism: A pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(1):1–10.
83. Muñoz-Torres M, Viñas MV, Raya PM, Luna V, Rodríguez FL, Becerra D, et al. Usefulness of bone densitometry in the management of primary hyperparathyroidism. *Med Clin (Barc).* 2000;114(14):521–4.
84. Sitges-Serra A, Girvent M, Pereira JA, Jimeno J, Nogués X, Cano FJ, et al. Bone mineral density in menopausal women with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *World J Surg.* 2004;28(11):1148–52.
85. Muñoz-Torres M, Manzanares Córdova R, García-Martín A, Avilés-Pérez MD, Nieto Serrano R, Andújar-Vera F, et al. Usefulness of Trabecular Bone Score (TBS) to Identify Bone Fragility in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *J*

Clin Densitom. 2019;22(2):162–70.

86. Piñero A, Rodríguez JM, Martínez-Barba E, Canteras M, Stiges-Serra A, Parrilla P. Tc99m-sestamibi scintigraphy and cell proliferation in primary hyperparathyroidism: A causal or casual relationship? *Surgery*. 2003;134(1):41–4.
87. Kedarisetty S, Fundakowski C, Ramakrishnan K, Dadparvar S. Clinical Value of Tc99m-MIBI SPECT/CT Versus 4D-CT or US in Management of Patients With Hyperparathyroidism. *Ear, Nose Throat J*. 2019;98(3):149–57.
88. Evangelista L, Ravelli I, Magnani F, Iacobone M, Giraud C, Camozzi V, et al. 18F-choline PET/CT and PET/MRI in primary and recurrent hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Ann Nucl Med*. 2020;34(9):601–19.
89. Boccalatte LA, Gómez NL, Musumeci M, Galich AM, Collaud C, Figari MF. 18F-choline PET/4D CT in hyperparathyroidism: correlation between biochemical data and study parameters. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2020;(5):273–8.
90. Ballester Vázquez E, Pérez García JI, López Mora DA, Galán Martínez C, Pareja Nieto E, Clos Enrríquez M, et al. Identification of Occult Adenomas in Primary Hyperparathyroidism With 18F-fluorocholine PET/CT. *Cir Esp*. 2020;98(7):395–402.
91. Nichols KJ, Tomas MB, Tronco GG, Rini JN, Kunjummen BD, Heller KS, et al. Preoperative parathyroid scintigraphic lesion localization: Accuracy of various types of readings. *Radiology*. 2008;248(1):221–32.
92. Broome DT, Naples R, Bailey R, Tekin Z, Hamidi M, Bena JF, et al. Use of

- preoperative imaging in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):E328–37.
93. Jones JJ, Brunaud L, Dowd CF, Duh QY, Morita E, Clark OH. Accuracy of selective venous sampling for intact parathyroid hormone in difficult patients with recurrent or persistent hyperparathyroidism. *Surgery.* 2002;132(6):944–51.
94. Muñoz-Torres M, García-Martín A. Primary hyperparathyroidism. *Med Clin (Barc).* 2018;150(6):226–32.
95. Rigg J, Gilbertson E, Barrett HL, Britten FL, Lust K. Primary Hyperparathyroidism in Pregnancy: Maternofetal Outcomes at a Quaternary Referral Obstetric Hospital, 2000 Through 2015. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;104(3):721–9.
96. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: Proceedings of the fourth international workshop on the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3607–18.
97. Pallan S, Khan A. Primary hyperparathyroidism: Update on presentation, diagnosis, and management in primary care. *Can Fam Physician.* 2011;57(2):184–9.
98. Turner JJO. Hypercalcaemia - Presentation and management. *Clin Med J R Coll Physicians London.* 2017;17(3):270–3.
99. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M, Lykkeboe S, Handberg A, Steinkohl E, et al. Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes*

Endocrinol. 2020;8(5):407–17.

100. Singh Ospina NM, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Espinosa de Ycaza AE, Jasim S, Castaneda-Guarderas A, et al. Outcomes of Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2016;40(10):2359–77.
101. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, Duh QY, Miccoli P, Niederle B, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3595–606.
102. Zhu CY, Nguyen DT, Yeh MW. Who Benefits from Treatment of Primary Hyperparathyroidism? *Surg Clin North Am.* 2019;99(4):667–79.
103. Carneiro DM, Irvin GL. New point-of-care intraoperative parathyroid hormone assay for intraoperative guidance in parathyroidectomy. *World J Surg.* 2002;26(8):1074–7.
104. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdahl J. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: A prospective randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2002;236(5):543–51.
105. Russell CFJ, Dolan SJ, Laird JD. Randomized clinical trial comparing scan-directed unilateral versus bilateral cervical exploration for primary hyperparathyroidism due to solitary adenoma. *Br J Surg.* 2006;93(4):418–21.
106. Tibblin S, Bondeson A, Ljungberg O. Unilateral Parathyroidectomy in Hyperparathyroidism Due to Single Adenoma. *Ann Surg.* 1982;195(3).

107. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, Lauter KB, Vrla MC, Becker CB, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4507–14.
108. Díez JJ, Anda E, Sastre J, Pérez Corral B, Álvarez-Escolá C, Manjón L, et al. Permanent postoperative hypoparathyroidism: an analysis of prevalence and predictive factors for adequacy of control in a cohort of 260 patients. *Gland Surg.* 2020;9(5):1380–8.
109. Unsal IO, Calapkulu M, Sencar ME, Hepser S, Sakiz D, Ozbek M, et al. Preoperative Vitamin D Levels as a Predictor of Transient Hypocalcemia and Hypoparathyroidism After Parathyroidectomy. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–6.
110. Miccoli P, Monchik JM. Minimally invasive parathyroid surgery. *Surg Endosc.* 2000;14(11):987–90.
111. Desiato V, Melis M, Amato B, Bianco T, Rocca A, Amato M, et al. Minimally invasive radioguided parathyroid surgery: A literature review. *Int J Surg.* 2016;28(January 2015):S84–93.
112. Liao Q, Hu Y, Zhao Y. Minimally invasive parathyroid surgery. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2015;53(3):164–6.
113. Barczyński M, Papier A, Kenig J, Nawrot I. A retrospective case-controlled study of video-assisted versus open minimally invasive parathyroidectomy. *Videosurgery Other Miniinvasive Tech.* 2014;4:537–47.
114. Owen RP, Silver CE, Shaha AR, Pellitteri PK, Ferlito A. Minimally invasive parathyroid surgery. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2013;270(6):1771–3.

115. Sasanakietkul T, Carling T. Primary hyperparathyroidism treated by transoral endoscopic parathyroidectomy vestibular approach (TOEPVA). *Surg Endosc.* 2017;31(11):4832–3.
116. Moreno P, Francos JM, Shaha A, Bosch A, de Lama E, Rafecas A, et al. Intercostal Video-Assisted Mediastinal Surgery through an intercostal window (IVAMS): A simpler approach to perform mediastinal parathyroidectomy. *Surgery.* 2007;142(3):410–3.
117. Khan ZF, Lew JI. Intraoperative parathyroid hormone monitoring in the surgical management of sporadic primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab.* 2019;34(4):327–39.
118. Patel KN, Caso R. Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring. Optimal Utilization. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016;25(1):91–101.
119. Paek SH, Kim SJ, Choi JY, Lee KE. Clinical usefulness of intraoperative parathyroid hormone monitoring for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Treat Res.* 2018;94(2):69–73.
120. Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Cichon S, Nowak W. Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy. *Langenbeck's Arch Surg.* 2009;394(5):843–9.
121. Gawande AA, Monchik JM, Abbruzzese TA, Iannuccilli JD, Ibrahim SI, Moore FD, et al. Reassessment of parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism after 2 preoperative localization studies. *Arch Surg.* 2006;141(4):381–4.

122. Naik AH, Wani MA, Wani KA, Laway BA, Malik AA, Shah ZA. Intraoperative parathyroid hormone monitoring in guiding adequate parathyroidectomy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(3):410–6.
123. Koç ZP, Karlıdağ T, Kara PÖ, Akyiğit A, Dağlı F. Minimal invasive radioguided ectopic parathyroidectomy in upper mediastinum. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2019;28(3):120–2.
124. Dream S, Lindeman B, Chen H. Prevalence of Thymic Parathyroids in Primary Hyperparathyroidism During Radioguided Parathyroidectomy. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2019;12.
125. Falay FO, Agcaoglu O, Karahan SN, Deniz S, Gökler O, Aydemir Y, et al. The use of focused, radioguided parathyroidectomy in geriatric patients with a history of thyroid surgery. *Hell J Nucl Med.* 2020;23(3):251–5.
126. Serra C, Silveira L, Canudo A, Lemos MC. Parathyroid identification by autofluorescence - Preliminary report on five cases of surgery for primary hyperparathyroidism. *BMC Surg.* 2019;19(1):1–5.
127. Ladurner R, Lerchenberger M, Arabi N Al, Gallwas JKS, Stepp H, Hallfeldt KJ. Parathyroid Autofluorescence — How Does It 5 Year Experience. *Molecules.* 2019;24(2560).
128. Di Marco AN, Palazzo FF. Near-infrared autofluorescence in thyroid and parathyroid surgery. *Gland Surg.* 2020;9(Suppl 2):S136–46.
129. Spartalis E, Ntokos G, Georgiou K, Zografos G, Tsurouflis G, Dimitroulis D, et al. Intraoperative indocyanine green (ICG) angiography for the identification of the

parathyroid glands: Current evidence and future perspectives. *In Vivo* (Brooklyn). 2020;34(1):23–32.

130. Vidal Fortuny J, Sadowski SM, Belfontali V, Guigard S, Poncet A, Ris F, et al. Randomized clinical trial of intraoperative parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence predicting parathyroid function after thyroid surgery. *Br J Surg*. 2018;105(4):350–7.
131. Pardal-Refoyo JL, Parente-Arias P, Arroyo-Domingo MM, Maza-Solano JM, Granell-Navarro J, Martínez-Salazar JM, et al. Recommendations on the Use of Neuromonitoring in Thyroid and Parathyroid Surgery. *Acta Otorrinolaringol*. 2018;69(4):231–42.
132. Sun H, Tian W, Jiang K, Chiang F, Wang P, Huang T, et al. Clinical guidelines on intraoperative neuromonitoring during thyroid and parathyroid surgery. *Ann Transl Med*. 2015;3(15).
133. Deniwar A. Electrophysiological neuromonitoring of the laryngeal nerves in thyroid and parathyroid surgery: A review. *World J Exp Med*. 2015;5(2):120.
134. Cirocchi R, Arezzo A, D’Andrea V, Abraha I, Popivanov GI, Avenia N, et al. Intraoperative neuromonitoring versus visual nerve identification for prevention of recurrent laryngeal nerve injury in adults undergoing thyroid surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(1).
135. Kebebew E, Hwang J, Reiff J, Duh Q, Clark O. Predictors of single-gland vs multigland parathyroid disease in primary hyperparathyroidism: A simple and accurate scoring model. *Arch Surg*. 2006;141(8):777–82.

136. Elfenbein DM, Weber S, Schneider DF, Sippel RS, Chen H. CaPTHUS Scoring Model in Primary Hyperparathyroidism: Can It Eliminate the Need for ioPTH Testing? *Ann Surg Oncol*. 2015;22(4):1191–5.
137. Kavanagh DO, Fitzpatrick P, Myers E, Kennelly R, Skehan SJ, Gibney RG, et al. A Predictive Model of Suitability for Minimally Invasive Parathyroid Surgery in the Treatment of Primary Hyperthyroidism. *World J Surg*. 2012;36(5):1175–81.
138. Mazeh H, Chen H, Levenson G, Sippel RS. Creation of a “wisconsin Index” nomogram to predict the likelihood of additional hyperfunctioning parathyroid glands during parathyroidectomy. *Ann Surg*. 2013;257(1):138–41.
139. Zhang L, Liu X, Li H. Long-Term Skeletal Outcomes of Primary Hyperparathyroidism Patients after Treatment with Parathyroidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2018;50(3):242–9.
140. Webb SM, Puig-Domingo M, Villabona C, Muñoz-Torres M, Farrerons J, Badia X. Development of a new tool for assessing Health-Related Quality of Life in patients with primary hyperparathyroidism. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11(1):1–8.
141. Sitges-Serra A, Rosa P, Valero M, Membrilla E, Sancho JJ. Surgery for sporadic primary hyperparathyroidism: Controversies and evidence-based approach. *Langenbeck’s Arch Surg*. 2008;393(3):239–44.
142. Makay Ö, Özçınar B, Şimşek T, Arıcı C, Güngör B, Özbaş S, et al. Regional clinical and biochemical differences among patients with primary hyperparathyroidism. *Balkan Med J*. 2017;34(1):28–34.

143. Langdahl BL, Ralston SH. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism in Europe. *Qjm*. 2012;105(6):519–25.
144. Solorzano CC, Carneiro-Pla D. Minimizing Cost and Maximizing Success in the Preoperative Localization Strategy for Primary Hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am*. 2014;94(3):587–605.
145. Tublin ME, Pryma DA, Yim JH, Ogilvie JB, Mountz JM, Bencherif B, et al. Localization of Parathyroid Adenomas by Sonography and Technetium Tc 99m Sestamibi Single-Photon Emission Computed Tomography Before Minimally Invasive Parathyroidectomy. *J Ultrasound Med*. 2009 Feb 1;28(2):183–90.
146. Sepahdari AR, Bahl M, Harari A, Kim HJ, Yeh MW, Hoang JK. Predictors of Multigland Disease in Primary Hyperparathyroidism: A Scoring System with 4D-CT Imaging and Biochemical Markers. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(5):987–92.
147. Rodgers SE, Hunter GJ, Hamberg LM, Schellingerhout D, Doherty DB, Ayers GD, et al. Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. *Surgery*. 2006 Dec 1;140(6):932–41.
148. Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. A Meta-analysis of Preoperative Localization Techniques for Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(2):577–83.
149. Kukar M, Platz TA, Schaffner TJ, Elmarzouky R, Groman A, Kumar S, et al. The Use of Modified Four-Dimensional Computed Tomography in Patients with Primary Hyperparathyroidism: An Argument for the Abandonment of Routine Sestamibi Single-Positron Emission Computed Tomography (SPECT). *Ann Surg Oncol*. 2015;22(1):139–45.

150. Edafe O, Collins EE, Ubhi CS, Balasubramanian SP. Current predictive models do not accurately differentiate between single and multi gland disease in primary hyperparathyroidism: A retrospective cohort study of two endocrine surgery units. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018;100(2):140–5.
151. Hagag P, Revet-Zak I, Hod N, Horne T, Rapoport MJ, Weiss M. Diagnosis of normocalcemic hyperparathyroidism by oral calcium loading test. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(4):327–32.
152. Hagag P, Kummer E, Weiss M. Primary Hyperparathyroidism: Role of the Preoperative Oral Calcium Loading Test in the Differential Diagnosis Between Adenoma and Hyperplasia. *Calcif Tissue Int.* 2008;83(6):404–13.
153. Udelsman R, Donovan P, Shaw C. Cure Predictability During Parathyroidectomy. *World J Surg.* 2014;38(3):525–33.
154. Treglia G, Piccardo A, Imperiale A, Strobel K, Kaufmann PA, Prior JO, et al. Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(3):751–65.
155. Broos WAM, van der Zant FM, Knol RJJ, Wondergem M. Choline PET/CT in parathyroid imaging: a systematic review. *Nucl Med Commun.* 2019;40(2).
156. Boccalatte LA, Higuera F, Gómez NL, de la Torre AY, Mazzaro EL, Galich AM, et al. Usefulness of 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography–Computed Tomography in Locating Lesions in Hyperparathyroidism: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2019 Aug 1;145(8):743–50.

157. Al-Salameh A, Baudry C, Cohen R. Update on multiple endocrine neoplasia Type 1 and 2. *Presse Med.* 2018;47(9):722–31.
158. Norman J, Lopez J, Politz D. Abandoning Unilateral Parathyroidectomy: Why We Reversed Our Position after 15,000 Parathyroid Operations. *J Am Coll Surg.* 2012 Mar 1;214(3):260–9.
159. Kukora JS, Zeiger MA, Clark OH, Grant CS, Hodgson SF, Irvin III GL, et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and The American Association of Endocrine Surgeons Position Statement on The Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2005 Jan 1;11(1):49–54.

ANEXO I. Dictamen favorable para la realización del estudio por el Comité de Ética Provincial de Granada.

DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D^{ña}: Cristina Dávila Fajardo, como secretaria del CEIM/CEI Provincial de Granada

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del investigador D. Mario Serradilla Martín para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: UTILIDAD DE LOS INDICES DE WISCONSIN Y CaPTUS PARA LA PREDICCIÓN DE ENFERMEDAD MULTIGLANDULAR EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO PROGRAMADOS PARA PARATIROIDECTOMIA SELECTIVA.

Protocolo, Versión: 1.0

HIP, Versión:

CI, Versión:

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Granada a 27/03/2019



Código Seguro De Verificación:	46d4fb22c2317121acc24b85bc3ab612d9bc5435	Fecha	27/03/2019	
Normativa Firmado Por	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica. Cristina Lucia Davila Fajardo			
Uri De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldestetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/46d4fb22c2317121acc24b85bc3ab612d9bc5435	Página	1/2	

D/Dª , como Secretario/a del CEIM/CEI Provincial de Granada



Código Seguro De Verificación:	46d4fb22c2317121acc24b85bc3ab612d9bc5435	Fecha	27/03/2019	
Normativa Firmado Por	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica. Cristina Lucia Davila Fajardo			
Uri De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/46d4fb22c2317121acc24b85bc3ab612d9bc5435	Página	2/2	

ANEXO II. Artículo publicado en revista con factor de impacto contrastado con resultados parciales de la tesis doctoral.

Referencia PubMed:

Serradilla-Martín M, Palomares-Cano A, Cantalejo-Díaz M, Mogollón-González M, Brea-Gómez E, Muñoz-Pérez NV, Arcelus-Martínez JI, Villar-Del-Moral JM. Usefulness of the Wisconsin and CaPTHUS indices for predicting multiglandular disease in patients with primary hyperparathyroidism in a southern European population. *Gland Surg.* 2021 Mar;10(3):861-869. doi: 10.21037/gs-20-857. PMID: 33842231; PMCID: PMC8033049.

Revista: Gland Surgery

ISSN edición impresa: ISSN 2227-684X

ISSN edición online: 2227-8575

Factor de impacto: 2.190

Q2: 81/210 en su categoría (Surgery)

2º Tercil

DOI: [10.21037/gs-20-857](https://doi.org/10.21037/gs-20-857)

ORIGINAL ARTICLE:

Usefulness of the Wisconsin and CaPTHUS indices for predicting multiglandular disease in patients with primary hyperparathyroidism in a southern European population

Running title: Wisconsin and CaPTHUS indices for predicting multiglandular disease

Mario Serradilla-Martín¹, Ana Palomares-Cano², Miguel Cantalejo-Díaz², Mónica Mogollón-González³, Esther Brea-Gómez³, Nuria Victoria Muñoz-Pérez³, Juan Ignacio Arcelus-Martínez³, Jesús María Villar-del-Moral³

¹Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Department of Surgery, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

²Department of Surgery, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

³Department of Surgery, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain

Corresponding author:

Mario Serradilla-Martín

Department of Surgery

Miguel Servet University Hospital

Paseo Isabel La Católica, 1-3

50009 Zaragoza (Spain)

Phone: 00 34 636006184

Fax: 00 34 976765509

e-mail: marioserradilla@hotmail.com

Author contributions

- (I) Concept and design: Mario Serradilla-Martín, Juan Ignacio Arcelus-Martínez, Jesús María Villar-del-Moral.
- (II) Administrative support: Mario Serradilla-Martín.
- (III) Provision of study materials or patients: Juan Ignacio Arcelus-Martínez, Jesús María Villar-del-Moral, Nuria Victoria Muñoz-Pérez.
- (IV) Collection and assembly of data: Mario Serradilla-Martín, Ana Palomares-Cano, Miguel Cantalejo-Díaz, Mónica Mogollón-González, Esther Brea-Gómez, Nuria Victoria Muñoz-Pérez.
- (V) Data analysis and interpretation: Mario Serradilla-Martín, Juan Ignacio Arcelus-Martínez, Jesús María Villar-del-Moral.
- (VI) Manuscript writing: All authors.
- (VII) Final approval of the manuscript: All authors.

Sources of support. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-profit sectors.

Word count for the main text: 2921.

Abstract word count: 266.

Number of figures and tables: 2 figures, 4 tables.

Conflicts of interest. All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form. The authors have no conflicts of interest to declare.

Abstract

Background. Focused parathyroidectomy is a safe technique for the treatment of primary hyperparathyroidism. The CaPTHUS score and the Wisconsin index are preoperative diagnostic tools designed to distinguish between single- and multigland disease. The aim of the study is to evaluate the usefulness of these models for predicting multiglandular disease in a European population.

Methods. Retrospective review of a database of patients operated upon for primary hyperparathyroidism at a referral center. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and reliability of both scores for the prediction of multiglandular disease, were calculated. ROC curves were constructed to assess the sensitivity and specificity of CaPTHUS score and Wisconsin Index for predicting single-gland disease. A level of $p < 0.05$ was accepted as significant.

Results. Two hundred and eighty-one patients who underwent successful surgery from January 2001 to December 2018 were included. Single-gland disease was detected in 92.5%, and 73.7% had a CaPTHUS score of ≥ 3 . The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of this model for predicting single-gland disease with a score of ≥ 3 were 76.9%, 66.7%, 96.6%, and 18.9% respectively. The area under the curve value of the CaPTHUS score for predicting single-gland disease was 0.74. A Wisconsin Index > 2000 and an excised gland weight above one gram presented a positive predictive value for single-gland disease of 92.5%.

Conclusions. Despite the good performance of both scales, the established cut-off points did not definitively rule out parathyroid multiglandular disease in our population. In cases with a minimal suspicion of this condition, additional

intraoperative techniques must be used, or bilateral neck explorations should be performed.

Key words: Primary hyperparathyroidism, multigland disease, Wisconsin Index, CaPTHUS score, selective parathyroidectomy.

Abbreviations used (in alphabetical order)

AUC: (area under the curve)

BNE: bilateral neck exploration

CT: computerized tomography

CT-4D: four-dimensional computerized tomography

ioPTH: intraoperative parathyroid hormone monitoring

IR: interquartile range

MGD: multigland disease

NPV: negative predictive value

PET/CT: positron emission tomography and computerized axial tomography

PHPT: primary hyperparathyroidism

PPV: positive predictive value

PTH: parathyroid hormone

ROC: receiver operating characteristic

SGD: single-gland disease

SP: selective parathyroidectomy

WIN: Wisconsin Index

Introduction

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a calcium metabolism disorder derived from excessive secretion of parathyroid hormone (PTH), leading to abnormally high levels of serum calcium (1-3). It is the most common cause of hypercalcemia in outpatients (2-4). The prevalence is 1 per 1,000 in men and 2-3 per 1,000 in women, a rate that rises to 1% in postmenopausal women. The difference between genders is more evident with increasing age (2,5-7). Most PHPTs are caused by a single adenoma (80-85%). However, the involvement of more than one gland is not uncommon, in the form of parathyroid hyperplasia (14-20%) or multiple adenomas (3%) (1,8-10).

The possible presence of multigland disease (MGD) is a major concern in PHPT surgery. Classically, the standard surgery consisted of exploring all the glands and removing the pathological ones; today, the emergence and improvement of preoperative localization tests and intraoperative adjuncts have established selective parathyroidectomy (SP) as the most common surgical strategy. This technique obtains postoperative normocalcemia rates similar to bilateral neck exploration (BNE), and reduces operative time, hospital stay, risk of complications and healthcare costs (11-14). SP targets a specific pathological gland based on its preoperative identification and on the intraoperative use of complementary tools (15,16), with intraoperative PTH measurement (ioPTH) being the most widely applied (17).

In recent years, several different systems have been designed to preoperatively identify patterns of patients with MGD and thus avoid SP failure. One of them is the CaPTHUS scoring model, described by Kebebew et al. in 2006 (18), which has been shown to be a useful tool by its creators. Similarly, in 2013 Mazeh et al. (19) devised the Wisconsin Index (WIN) for predicting the probability of the presence of additional hyperfunctioning glands during SP.

Given the possible differences between US and European populations with regard to the clinicopathological characteristics of hyperparathyroidism (5-7), the present study was designed to evaluate the usefulness of WIN and CaPTHUS indices for predicting MGD in patients with PHPT in a European population.

We present the following article in accordance with the STARD reporting checklist.

Methods

A retrospective review was performed of a cohort of patients who had undergone PHPT surgery consecutively at an Endocrine Surgery Unit in southern Europe. Data were obtained from a prospectively maintained database. Demographic and biochemical variables, imaging studies, surgical approach, operative findings, ioPTH results, histology, weight of the excised glands, and clinical and biochemical follow-up data were analysed. An analysis of the average preoperative calcium and PTH values was performed to evaluate differences in the surgical indication.

The following exclusion criteria were applied: lack of preoperative calcium and/or PTH determination, no preoperative imaging workup, lack of relevant perioperative variables, loss to follow-up, cervicotomies without glandular resection, parathyroid incidentalomas excised during thyroidectomies, diagnosis of parathyroid cancer, and non-successful surgery (persistent postoperative hypercalcemia).

Cervical Doppler ultrasound and technetium-99m Sestamibi scintigraphy were used as preoperative localization workup. Patients with concordant studies suggesting single-gland disease (SGD) were treated with SP supported by ioPTH, evaluated using Miami criteria¹⁶, available from the beginning of the study period. In cases with non-concordant results, but both tests suggested location on the same side, a unilateral neck exploration was proposed. BNE was reserved for doubly negative, discordant studies or those suggestive of MGD. Eucalcemia maintained at least six months after surgery was regarded as indicating cure.

The patients were divided into two groups: those with SGD (single adenoma) and those with MGD (double adenoma or multiglandular hyperplasia). The CaPTHUS score was calculated, as defined in the original article, awarding patients one point for each of the five predictive factors met: preoperative Ca \geq 12 mg/dL, intact PTH \geq 2 times the upper limit of normality, ultrasound and scintigraphy results suggestive of SGD, and concordance between the two techniques. As in the original study (18), a score \geq 3 was used as a cut-off point for predicting SGD. Unlike calcemia, PTH normal values are defined by each laboratory.

Likewise, preoperative serum calcium and PTH values were used to determine the WIN. This was obtained by multiplying the two values. The cohort was divided into three groups including low, medium or high probability of having MGD based on the score obtained when comparing these data with the weight of all the pathologic excised glands (19).

Statistical analysis

Categorical variables are presented as frequencies and percentages. Continuous variables adjusted to normality are described by means and standard deviations, otherwise with median and interquartile range (IR). The sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV), positive predictive value (PPV) and global accuracy of both scores for predicting MGD were calculated. Comparisons between categorical variables were made using chi-square tests with Yates correction. Differences between 2 continuous variables were assessed using Student's and Mann-Whitney U tests for normal and non-parametric distributions respectively. The non-parametric Kruskal-Wallis H test was used for comparing 3 variables. Spearman's rank correlation measured the strength of association between variables of interest. ROC curves were constructed to assess the sensitivity and specificity of the CaPTHUS and WIN scores to predict SGD. The data were analysed using R version 3.1.3. (<http://www.r-project.org>). Values of $p < 0.05$ were considered significant.

Ethical aspects

Patients' informed consent was not required since this was a retrospective and observational study that did not entail any risk. The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (as revised in 2013).

Results

From January 2001 to December 2018, 380 patients underwent parathyroidectomy for hyperparathyroidism at our Unit. Of these, 337 underwent PHPT surgery, of whom 281 met the study inclusion criteria (Figure 1). Fifty-four were men (19.2%) and 227 women (80.8%), with a mean age of 58.6 years (\pm 12.9). Of these, 260 presented SGD (92.5%) and 21 MGD (7.5%).

Demographic data and baseline characteristics are shown in Table 1. The number of patients diagnosed with hereditary PHPT in the MGD group was significantly higher than in the SGD group, all suffering a MEN I syndrome.

When the trend lines of the models that included the annual variation of calcium levels and iPTH were adjusted, an average decrease in calcium levels of 0.57 mg/dL was observed, while the average iPTH did not vary throughout the period of study.

Sensitivity and specificity of ultrasound for the detection of SGD were 82.9% and 52.4% respectively. For scintigraphy, the corresponding figures were 91.1% (sensitivity) and 47.6% (specificity). Thirty-three patients did not show any abnormal glands. Among these patients, the final histology study revealed MGD in 10 (30.3%): four double adenomas, and six due to multiglandular hyperplasia. BNE was performed in 113 patients (40.2%); a more selective approach was applied in the remaining 168 (59.8%), with 136 SP and 32 unilateral explorations. These selective approaches were successful in 97.3% of cases. In only 70% of the patients the cervical ultrasound and technetium-99m Sestamibi scintigraphy was concordant and suggestive of SGD. In addition, 10% of the patients with PHPT had concomitant thyroid disease with surgical indication (uni or multinodular goiter). This, added to the 30% of discordant preoperative workup or suspicion of MGD justify 40.2% of BNE.

Table 2 compares the differences between SGD and MGD regarding the factors of the CaPTHUS score. The median score was 3 (IR = 2-4), with 73.7% of patients scoring ≥ 3 . The percentage of patients with SGD increased with higher CaPTHUS scores, being 96.6% for scores ≥ 3 (94.8%, 98.2% and 100% for scores of 3, 4 and 5 respectively). The CaPTHUS score of our cohort is shown in Table 3. The sensitivity, specificity, PPV and NPV of this model for predicting SGD for a score ≥ 3 were 76.9%, 66.7%, 96.6% and 18.9% respectively.

Regarding the choice of surgical approach, patients with CaPTHUS scores of ≥ 3 underwent BNE less often than those with lower scores (25.1% vs 59.4%, $p <$

0.001); the rate in the entire cohort was 40.2%. Figure 2 shows the ROC curve for the CaPTHUS score predictor of SGD, with an AUC value of 0.74.

The median WIN, obtained by multiplying the serum calcium and PTH values, was 1,691 (IR = 810-32,518). The scores were defined as low (< 1,300), medium (1,301–2,000) or high (> 2,000). The relationship between the defined categories of calcemia, PTH and WIN with the gland weight is displayed in Table 4. The linear correlation study showed a positive relation between WIN and weight of the removed gland ($r = 0.334$, $p < 0.0001$). A score WIN > 2,000 with a weight of the excised gland above one gram had a PPV for SGD of 92.5%.

Discussion

Preoperative identification of MGD remains a major concern in PHPT surgery. Despite the profusion of preoperative localization tests and intraoperative adjuncts, non-curative treatment is not exceptional, and some patients will suffer persistent disease due to incomplete intraoperative detection (1,20,21).

In recent decades, several algorithms have been developed for ruling out MGD. The CaPTHUS score, described by Kebebew et al. in 2006 (18) and validated by Elfenbein et al. in 2015 (22), provides a good estimate of the probability of MGD, with a precision of almost 100% (18). Kavanagh et al. found comparable results with a similar scoring system (17). However, Elfenbein et al. also included patients who had undergone only ultrasound or scintigraphy and showed that with a score of ≥ 3

the PPV decreased to 91% for predicting SGD. In their hands, the lack of measuring ioPTH for patients with high CaPTHUS scores had a cure rate of 89% at 6 months, compared with 98% when this assay was performed (22).

In 2013, Mazeh et al. created the WIN, in order to predict the likelihood of the presence of additional hyperfunctioning glands during SP (19). In their results, the WIN score was closely associated with the overall weight of parathyroid disease, and proved useful for assessing the risk of leaving pathological parathyroid tissue in situ during SP. Thus, the combination of the WIN and gland weight allowed the creation of a nomogram that stratified the patients into categories of high, medium or low risk of MGD.

In 2017, Edafe et al. (23) simultaneously applied CaPTHUS and WIN to discriminate between SGD and MGD in their two-center cohort comprising 624 patients. The PPV for predicting SGD of the CaPTHUS ≥ 3 model was 84.6%. There were no significant differences in the WIN between patients with SGD and MGD ($p = 0.573$). In this study, a WIN $\geq 1,600$ and a gland weight of ≥ 1 gram had a PPV for detecting SGD of 86.7%.

Recently, other imaging methods have been used to identify hyperfunctioning glands. In 2015, Sepahdari et al. proposed a scoring model based on the findings of four-dimensional computed tomography (CT-4D) images, including variables such as largest lesion size and number of lesions, in combination with biochemical data (preoperative calcium and PTH, and WIN) (24). However, the

sensitivity of CT-4D to detect MGD remained low (32-53%), compared to its sensitivity for detecting SGD (88-93%) (25-28).

Several recent meta-analyses have found that another innovative technique, F¹⁸-choline positron emission tomography associated with computerized axial tomography (PET/CT), has a sensitivity of 95% and a PPV of 97% for detecting pathological parathyroids in cases of PHPT (29-32). However, large multicenter studies and a cost-effectiveness analysis are needed to better define its role in this pathology (30).

In our study, median age, gender proportion, and surgical strategy used were similar to those published elsewhere (18,22). However, the higher serum calcium and PTH values suggest more advanced disease in our cohort. The most common lesion was parathyroid adenoma, found in 92% of cases – a much higher rate than that previously reported (78%) (18,22). This difference may be due to a selection bias, as our study covers a period of 18 years. At the beginning of this period, there was certain reluctance among Endocrinologists to indicate surgery in patients with negative imaging tests, a situation more frequently associated with MGD.

Studies reporting higher rates of MGD have tended to use a definition based on intraoperative findings such as the presence of enlarged glands. In most of these studies, bi- or unilateral neck exploration was performed, even in cases of preoperative workup suggestive of SGD. Some of them report the removal of additional slightly enlarged parathyroid glands, resulting in a diagnosis of MGD that is at least controversial (17,22). Our definition of single-gland PHPT (a fall in ioPTH

meeting Miami criteria) is more “functional”, and is based on our experience using mainly focused surgery.

The etiology of MGD is multifactorial. It is frequently related to hereditary familial syndrome (33), which explains why the number of patients diagnosed with hereditary PHPT was significantly higher in patients with MGD.

In our study, the percentage of patients with a CaPTHUS score ≥ 3 was substantially higher (73.7%) than the rates published in the initial study (35%) (18) and by the Wisconsin group (22%) (19). This discrepancy may be due to the fact that the two populations (European and US) were diagnosed at different stages of the disease using different evaluation protocols. In the study by Elfenbein et al., the CaPTHUS score was applied to a population with a milder PHPT (22), in accordance with the current standard treatment of patients with asymptomatic PHPT (34,35). In addition, that study included patients with missing preoperative imaging tests, who received a lower score.

In our cohort, the CaPTHUS model demonstrated an intermediate ability to detect SGD, with an area under the ROC curve of 0.74. There were cases of MGD that met three or more factors, so if we rely on this model alone, 3.4% of patients would not be adequately treated with selective surgery. To minimize this risk we should continue to require perioperative adjuncts or carry out more unilateral or BME. There are even some groups that reject the unilateral selective approach and advocate BNE systematically (36).

In our study, we did not find patients with WIN values < 800, as reported in the original study (19), probably because our patients presented more advanced stages of the disease. We found that a WIN greater than 2,000 and a gland weight above 1 gram had a PPV of 92.5% for SGD, higher than the figures of 81% in the initial study (19) and 86.7% in the study by Edafe et al (23). This guides us that in recent years patients with milder forms of PHPT were operated.

Our study has a number of limitations. Given its retrospective nature and the long inclusion period, there may be a selection bias, with respect to non-surgical patients not included in the study. The second limitation is its single-center design. Third, there may have been some observer bias, since the imaging tests and surgical techniques are operator-dependent; in addition, both were modified and improved during the study period.

Among the strengths of this research, we can include its focus on a closely-followed series, selected using strict exclusion criteria, treated at an established Endocrine Surgery Unit and maintaining the same criteria over time. The inconsistency of the results with respect to previous similar studies can be attributed to the more advanced stage of disease in our cohort; this became evident when analysing the CaPTHUS score and the WIN Index, which presented higher values than in previous studies. Regarding the severity, looking at the calcium and PTH figures, possibly more symptomatic patients with SGD have been operated on than in the USA or the UK. Reasons supporting this assumption includes a possible lesser detection of asymptomatic PHPT and some degree of rejection of endocrinologists to propose surgery to patients with negative workup.

Furthermore, in our results the CaPTHUS model accurately predicted SGD in 96.6% of the patients, a percentage higher than the 91% described by Elfenbein et al. (22), but slightly lower than the 100% described by Kebebew et al. in the original work (18).

Conclusions

The CaPTHUS model was a useful tool for stratifying the suspicion of MGD as a cause of PHPT in a southern European population. However, having three or more predictors of SGD in the scoring model does not definitively rule out the possibility of MGD. For its part, the WIN did not allow us to establish a range of expected weights for parathyroid disease in every value of the product of calcium by PTH. Therefore, to minimize the risk of missing a MGD during selective surgery, we must continue to use supplementary intraoperative adjuncts such as ioPTH, or carry out bilateral explorations in cases with the slightest suspicion of additional parathyroid pathology.

Author contributions

- (VIII) Concept and design: Mario Serradilla-Martín, Juan Ignacio Arcelus-Martínez, Jesús María Villar-del-Moral.
- (IX) Administrative support: Mario Serradilla-Martín.
- (X) Provision of study materials or patients: Juan Ignacio Arcelus-Martínez, Jesús María Villar-del-Moral, Nuria Victoria Muñoz-Pérez.

- (XI) Collection and assembly of data: Mario Serradilla-Martín, Ana Palomares-Cano, Miguel Cantalejo-Díaz, Mónica Mogollón-González, Esther Brea-Gómez, Nuria Victoria Muñoz-Pérez.
- (XII) Data analysis and interpretation: Mario Serradilla-Martín, Juan Ignacio Arcelus-Martínez, Jesús María Villar-del-Moral.
- (XIII) Manuscript writing: All authors.
- (XIV) Final approval of the manuscript: All authors.

Reporting Checklist. The authors have completed the STARD reporting checklist.

Ethical aspects. Patients' informed consent was not required since this was a retrospective and observational study that did not entail any risk. The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (as revised in 2013).

References

1. Mogollón-González M, Notario-Fernández P, Dominguez-Bastante M, et al. The CaPTHUS score as predictor of multiglandular primary hyperparathyroidism in a European population. *Langenbecks Arch Surg* 2016;401(7):937-42.
2. Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, et al. Sporadic multiple parathyroid gland disease-A consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 2015;400(8):887-905.
3. Thier M, Daudi S, Bergenfelz A, et al. Predictors of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2018;403(1):103-9.
4. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(10):3561-9.
5. Lundgren E, Ridefelt P, Åkerström G, et al. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery* 1997;121:287-94.

6. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res* 2002;17:18-23.
7. Sackett WR, Barraclough B, Reeve TS, et al. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg* 2002;137:1055-9.
8. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009;374:145-58.
9. Soyder A, Ünübol M, Ömürlü IK, et al. Minimally invasive parathyroidectomy without using intraoperative parathyroid hormone monitoring or gamma probe. *Ulus Cerrahi Derg* 2015;31(1):9-14.
10. Sung JY. Parathyroid ultrasonography: the evolving role of the radiologist. *Ultrasonography* 2015;34(4):268-74.
11. Press DM, Siperstein AE, Berber E, et al. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery* 2013;154(6):1232-8.
12. Goldstein RE, Blevins L, Delbeke D, et al. Effect of minimally invasive radioguided parathyroidectomy on efficacy, length of stay, and costs in the management of primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2000;231:732-42.

13. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002;235:665-70.
14. Chen H, Mack E, Starling JR. A compressive evaluation of perioperative adjuncts during minimally invasive parathyroidectomy: which is most reliable? *Ann Surg* 2005;242(3):375-80.
15. Hacıyanlı M, Lal G, Morita E, et al. Accuracy of preoperative localization studies and intraoperative parathyroid hormone assay in patients with primary hyperparathyroidism and double adenoma. *J Am Coll Surg* 2003;197:739-46.
16. Carneiro DM, Solorzano CC, Nader MC, et al. Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: which criterion is the most accurate? *Surgery* 2003;134(6):973-81.
17. Kavanagh DO, Fitzpatrick P, Myers E, et al. A predictive model of suitability for minimally invasive parathyroid surgery in the treatment of primary hyperparathyroidism [corrected]. *World J Surg* 2012;36(5):1175-81.

18. Kebebew E, Hwang J, Reiff E, et al. Predictors of single-gland vs. multigland parathyroid disease in primary hyperparathyroidism: a simple and accurate scoring model. *Arch Surg* 2006;141:777-82.
19. Mazeh H, Chen H, Levenson G, et al. Creation of a "Wisconsin index" nomogram to predict the likelihood of additional hyperfunctioning parathyroid glands during parathyroidectomy. *Ann Surg* 2013;257(1):138-41.
20. Solorzano CC, Carneiro-Pla D. Minimizing cost and maximizing success in the preoperative localization strategy for primary hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am* 2014;94(3):587-605.
21. Tublin ME, Pryma DA, Yim JH, et al. Localization of parathyroid adenomas by sonography and technetium Tc 99m sestamibi single-photon emission computed tomography before minimally invasive parathyroidectomy: are both studies really needed? *J Ultrasound Med* 2009;28(2):183-90.
22. Elfenbein DM, Weber S, Shneider DF, et al. CaPTHUS scoring model in primary hyperparathyroidism: can it eliminate the need for ioPTH testing? *Ann Surg Oncol* 2015;22(4):1191-5.
23. Edafe O, Collins EE, Ubhi CS, et al. Current predictive models do not accurately differentiate between single and multi gland disease in

primary hyperparathyroidism: a retrospective cohort study of two endocrine surgery units. *Ann R Coll Surg Engl* 2018;100(2):140-5.

24. Sepahdari AR, Bahl M, Harari A, et al. Predictors of Multigland Disease In Primary Hyperparathyroidism: A Scoring System with 4D-CT imaging and biochemical markers. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36(5):987-92.

25. Rodgers SE, Hunter GJ, Hamberg LM, et al. Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. *Surgery* 2006;140:932-40.

26. Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, et al. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 2012;19:577-83.

27. Kukar M, Platz TA, Schaffner TJ, et al. The use of modified fourdimensional computed tomography in patients with primary hyperparathyroidism: an argument for the abandonment of routine sestamibi single-positron emission computed tomography (SPECT). *Ann Surg Oncol* 2015;22:139-45.

28. Sho S, Yilma M, Yeh MW, et al. Prospective Validation of Two 4D-CT-Based Scoring Systems for Prediction of Multigland Disease in Primary Hyperparathyroidism. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37(12):2323-7.

29. Ballester Vázquez E, Pérez García JI, López Mora DA, et al. Identification of Occult Adenomas in Primary Hyperparathyroidism With ¹⁸F-fluorocholine PET/CT. *Cir Esp* 2020;98(7):395-402.
30. Treglia G, Piccardo A, Imperiale A, et al. Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46(3):751-765.
31. Broos WAM, van der Zant FM, Knol RJJ, et al. Choline PET/CT in parathyroid imaging: a systematic review. *Nucl Med Commun* 2019;40(2):96-105.
32. Evangelista L, Ravelli I, Magnani F, et al. ¹⁸F-choline PET/CT and PET/MRI in primary and recurrent hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Ann Nucl Med* 2020;34(9):601-619.
33. Al-Salameh A, Baudry C, Cohen R. Update on multiple endocrine neoplasia Type 1 and 2. *Presse Med* 2018;47(9):722-31.
34. AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2005;11:49-54.

35. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 2016;151(10):959-68.
36. 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):260-9.

Tables and figures

Table 1. Demographic data and baseline characteristics of the study cohort.

Clinical characteristics	Single-gland disease N=260	Multiglandular disease N=21	Total N=281	p
Family history of PHPT	2 (0.8)	5 (23.8)	7 (2,5)	< 0.001
Female gender	211 (81.2)	16 (76.2)	227 (80.8)	0.568
Age (years)	59.1 (12.6)	53.3 (15.3)	58.6 (12.9)	0.107
Calcium value (mg/dL)	11.2 (10.8-11.7)	11.5 (10.9-12.0)	11.2 (10.8-11.8)	0.271
PTH value (pg / mL)	154 (116-219)	154 (123-251)	154 (116-221)	0.490
ioPTH complying with Milan criteria ¹⁶	243 (93.5)	21 (100)	264 (94%)	0.608
Total weight of gland(s) removed (mg)	765 (370-1.574)	1,100 (320-1,740)	780 (370-1,640)	0.264

PHPT: primary hyperparathyroidism; *PTH*: parathyroid hormone; *ioPTH*: intraoperative parathyroid hormone monitoring.

The categorical variables are expressed by the number of cases (%) and the continuous variables by the median (interquartile ranges). Comparisons between groups were made using the χ^2 test for categorical variables and the Student's t test for continuous variables.

Table 2. Comparison of the differences between patients with SGD and MGD regarding to the factors of the CaPTHUS score.

	TOTAL N=281	MULTIGLAND DISEASE N=21	SINGLE-GLAND DISEASE N=260	p
Preoperative serum Ca \geq 12 mg/dL	58 (20.6)	9 (42.9)	49 (18.8)	0.020
Intact PTH \geq twice the upper limit of normal PTH levels	132 (47.0)	10 (47.6)	122 (46.9)	1.000
Neck ultrasound indicating SGD	224 (79.7)	10 (47.6)	214 (82.3)	< 0.001
Parathyroid scan indicating SGD	248 (88.3)	11 (52.4)	237 (91.2)	< 0.001
Concordant ultrasound and scans concordant indicating SGD	197 (70.1)	6 (28.6)	191 (73.5)	< 0.001

SGD: Single gland disease; MGD: Multiglandular disease, PTH: parathormone.

The data are expressed by the number of cases (%). Comparisons between groups were made using the chi2 test.

Table 3. CaPTHUS scores in the whole series and in subgroups.

	TOTAL <i>N=281</i>	MULTIGLAND DISEASE <i>N=21</i>	SINGLE-GLAND DISEASE <i>N=260</i>	p
CaPTHUS SCORE:				< 0.001
0	2 (0.71)	0 (0.0)	2 (0.8)	
1	33 (11.7)	4 (19.0)	29 (11.2)	
2	39 (13.9)	10 (47.6)	29 (11.2)	
3	115 (40.9)	6 (28.6)	109 (41.9)	
4	57 (20.3)	1 (4.8)	56 (21.5)	
5	35 (12.5)	0 (0.0)	35 (13.5)	

The data are expressed by the number of cases and percentages. Comparisons between groups were made using the chi² test.

Table 4. Relationship between the defined categories for calcemia, PTH and WIN with the weight of the excised glands.

Quantitative variables	Grouping categories	N	Median weight [IR] (mg)	p
Calcemia (mg/dl)	< 11	87	730 [383;1,035]	< 0.001
	11-11.5	103	560 [332;1,029]	
	> 11.5	91	1200 [552;2,855]	
PTH (pg/ml)	≤ 120	81	650 [330;920]	< 0.001
	120-179	96	680 [360;1,425]	
	> 180	104	1,005 [530;2,630]	
WIN	≤ 1,300	84	650 [344;920]	< 0.001
	1,300-2,000	93	700 [360;1,400]	
	> 2,000	104	1,055 [530;2,847]	

IR: interquartile range; PTH: parathormone; WIN: Wisconsin index.

The variables are expressed by the median [IR]. Comparisons between groups were made using the Kruskal-Wallis test.

Figure 1. Flow chart of the study.

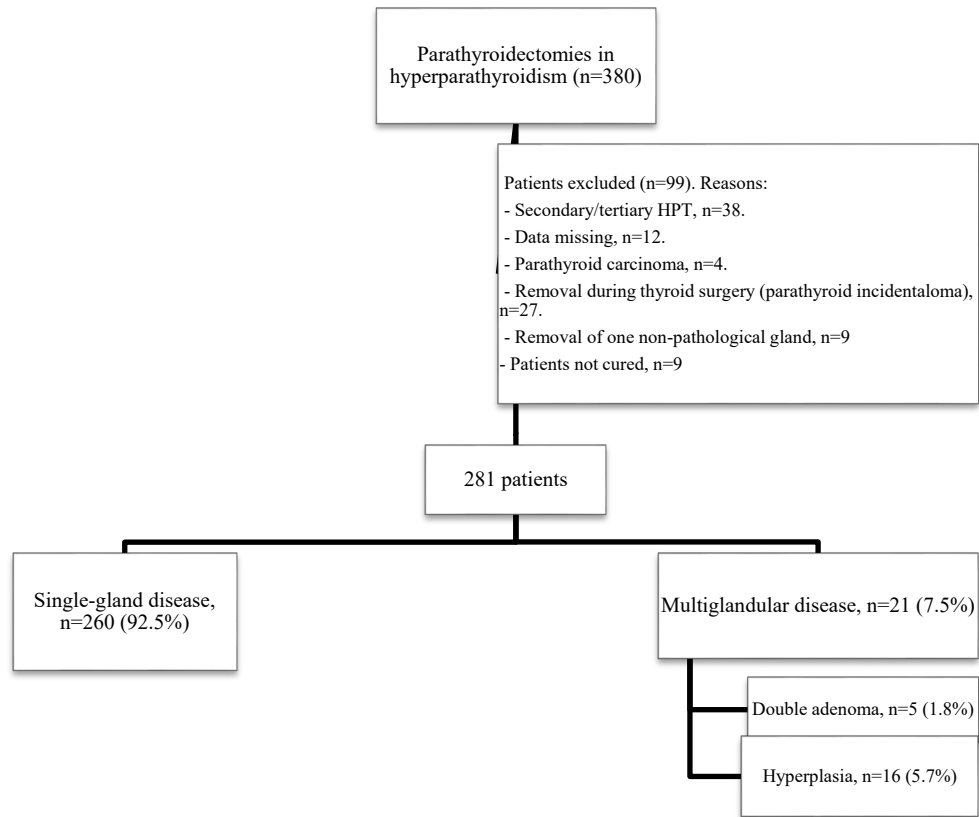
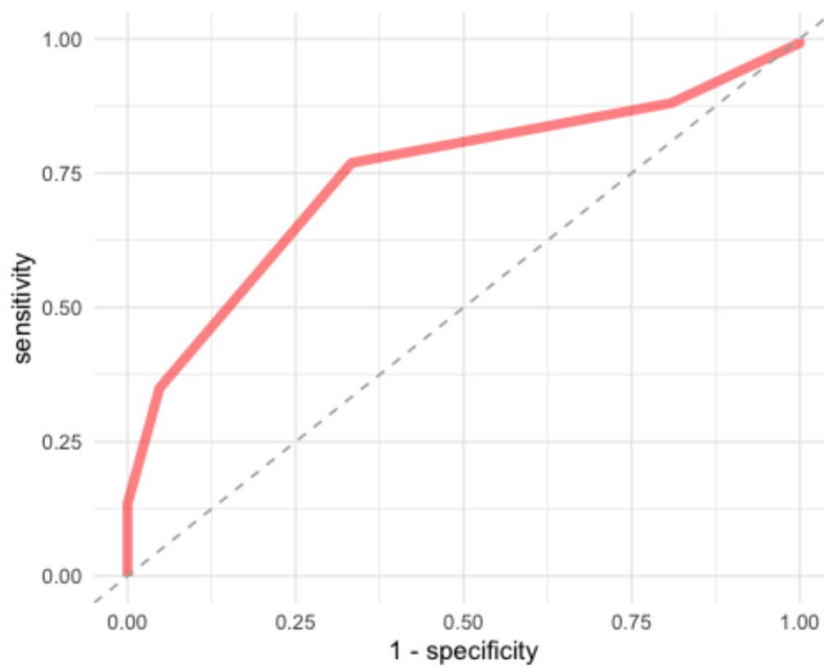


Figure 2. ROC curve of the precision of the CaPTHUS scoring model for predicting SGD, with an AUC of 0.74 (95% CI 0.66-0.83).



ROC Receiver Operating Characteristic; SGD: single gland disease; AUC: area under the curve; CI: confidence interval