

## Hiperparatiroidismo. Puesta al día

Martos Martínez, J. M.; Durán Muñoz-Cruzado, V. M.; Pérez Andrés, M.; Sacristán Pérez, C.; Pino Díaz, V.; Perea del Pozo, E.; Razak Muchref, A.; García González, I.; Ramírez Plaza, C. P.; Padillo Ruiz, F. J.

*Unidad de Cirugía Endocrina. Nodo Virgen del Rocío. Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario Virgen Macarena-Virgen del Rocío. Sevilla*

### Resumen

El concepto Hiperparatiroidismo engloba un conjunto de enfermedades en las que el dato común va a ser el aumento de la secreción de parathormona (PTH) que se produce por diversas causas.

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es una enfermedad que se caracteriza por la producción autónoma de PTH, en la cual hay habitualmente hipercalcemia o calcio sérico normal-alto, con valores séricos de PTH elevados. Es la causa más frecuente de hipercalcemia en el entorno extrahospitalario. Aproximadamente un 10% de los casos serán hereditarios, dándose de forma aislada o en el contexto de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN).

Aunque desde los años 70 su incidencia ha ido en aumento en relación con la inclusión de determinaciones sistemáticas de calcio en los autoanalizadores, no se puede decir que sea una enfermedad frecuente, por lo que, salvo dedicación especial a la cirugía endocrina, el cirujano general atenderá esta patología con poca frecuencia.

En el HPTP la forma de presentación, diagnóstico y recomendaciones de tratamiento se han modificado de forma importante en los últimos años, lo que unido al hecho de que la cirugía es la única alternativa curativa y a que persiste un número importante de indicaciones quirúrgicas, hace que sea importante el conocimiento de estos hechos por parte de los cirujanos.

### Introducción

El hiperparatiroidismo (HPT) se define como la hiperfunción de las glándulas paratiroides. Según la causa inicial de esta hiperfunción se clasifica en:

**Primario (HPTP):** Es un cuadro caracterizado por niveles elevados de PTH que coexisten con valores altos de calcio sérico, debido a una inapropiada secreción de PTH por parte de la glándula paratiroides. Desde el punto de vista histopatológico, es causado por un adenoma benigno (75-80%), por hiperplasia difusa (15-20%) o por un carcinoma (0,5-1%).

**Secundario (HPTS):** Se caracteriza por elevaciones de PTH en respuesta a las variaciones de sus reguladores como son el calcio, el fósforo y el calcitriol. Desde el punto de vista histopatológico, comienza con una hiperplasia difusa en respuesta a factores externos. En esta fase el cuadro es totalmente reversible si se corrige la alteración inicial; sin embargo, cuando persiste en forma prolongada se pone de manifiesto una mu-

tación genética sobre oncogenes o genes supresores y aparece la nodularidad, con proliferación celular agresiva y autonomía funcional. Se cree que el sensor del calcio (R-SCa) junto al receptor para la vitamina D (R-Vit.D), regulan la proliferación, diferenciación y apoptosis en las células paratiroides tanto en situaciones normales como patológicas; sin embargo, no está clara su participación en las mutaciones responsables de la aparición de la nodularidad de la glándula<sup>1, 2</sup>.

El HPTS renal afecta aproximadamente al 100% de los pacientes en hemodiálisis durante más de 2 años. Los avances en la terapia médica ha, propiciado que la necesidad de paratiroidectomía en estos pacientes descienda notablemente. No obstante, ésta sigue siendo necesaria en un 5-10% de los casos a pesar de una profilaxis y tratamiento médico adecuado<sup>3</sup>.

**Terciario:** Es el HPT secundario de muy larga evolución que da origen a mutaciones genéticas con la aparición de autonomía, nodularidad e irreversibilidad. Se presenta en pacientes que llevan varios años en diálisis e incluso después de un trasplante renal con buena evolución. Tras el trasplante renal, en el HPTS, se normaliza la excreción de fosfato y la hidroxilación renal de vitamina D, con lo que disminuye la PTH y la resorción ósea, se normaliza la calcemia y se reduce la hiperplasia de células paratiroides, mejorando el cuadro clínico en 6 a 18 meses. Pero en el 2 al 40% de los enfermos, después

*Correspondencia:* Juan Manuel Martos Martínez. Avda. Manuel Siurot s/n. 41013. Sevilla. jmmmar@terra.com / juan.martos.sspa@juntadeandalucia.es

del trasplante persiste o reaparece la elevación de la PTH y el síndrome bioquímico de hiperparatiroidismo. Esto ocurre cuando una o más de las glándulas paratiroides se vuelven autónomas en su función<sup>4,7</sup>.

Dada la amplitud y complejidad del tema, nos centraremos en esta revisión en el hiperparatiroidismo primario, que es el que más habitualmente veremos en la clínica quirúrgica.

### Hiperparatiroidismo primario. Aspectos generales.

Las glándulas paratiroides regulan la concentración del calcio sérico y el metabolismo óseo a través de la secreción de PTH y sus acciones sobre el hueso, estimulando la liberación de calcio y fósforo; sobre el riñón, favoreciendo la reabsorción de calcio y la excreción de fósforo, así como la activación de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa para producir 1,25 dihidroxivitamina D (calcitriol), que a su vez promueve la absorción intestinal de calcio y fósforo. Todas estas acciones de la PTH tienen como objetivo final la elevación de los niveles de calcio en el líquido extracelular<sup>8</sup>.

En condiciones normales, el calcio principalmente, y el fósforo y el calcitriol secundariamente, son los reguladores de la PTH. El más reciente descubrimiento del receptor - sensor de calcio (R-SCa) ha permitido un avance importante en el conocimiento de los mecanismos reguladores de la PTH.

Existen situaciones patológicas, como la insuficiencia renal crónica (IRC), donde las paratiroides presentan una regulación anormal por el calcio, lo cual se explica por la alteración conjugada de varios de sus reguladores, como es la presencia de niveles elevados de fósforo y toxinas urémicas junto a disminución del calcio y el calcitriol, lo que origina una elevación del umbral del calcio para el control de la PTH, observándose que niveles normales de calcio se acompañan de valores de PTH anormalmente altos<sup>9,10</sup>.

Estas evidencias hicieron sospechar la existencia de un receptor-sensor de calcio (R-SCa) en las membranas de las células paratiroides, capaz de regular la secreción de PTH en función de los niveles de calcio extracelular. Este R-SCa, es un receptor transmembrana acoplado a proteínas G, que se expresa en múltiples tejidos además de las paratiroides, como riñón, hueso, tracto gastrointestinal, cerebro y sistema monocito-macrófago. Posee una gran región extracelular amino-terminal que es capaz de responder a elevaciones de calcio extracelular activando una serie de cascadas intracelulares en las células paratiroides cuyo resultado final es la inhibición de la secreción de PTH; en el riñón, el R-SCa regula la excreción de calcio y de otros iones divalentes<sup>9,10</sup>. La expresión del R-SCa en las glándulas paratiroides y en el riñón parece no depender de los niveles de calcio. En dos estudios realizados en ratas suplementadas con calcio se obtuvo un amplio rango de niveles de calcio sérico que no se correlacionaron con la expresión del R-SCa en las paratiroides o el riñón<sup>11,12</sup>. Los estudios sobre la regulación del R-SCa por el calcitriol han mostrado resultados contradictorios<sup>11,12</sup>. Los resultados de los estudios que evalúan la influencia del fosfato en la expresión del R-SCa han sido incongruentes. Dos estudios iniciales no mostraron relación entre la expresión del R-SCa y una dieta alta<sup>13</sup> o baja en fósforo<sup>14</sup>; sin embargo, en un estudio más reciente se encontró que

una dieta alta en fósforo es capaz de disminuir la expresión del R-SCa en zonas de proliferación aumentada<sup>15</sup>.

La prevalencia del HPTP es de 0,2-1% de la población adulta, siendo la incidencia aproximadamente de 4-8/100,000 habitantes por año<sup>16,17</sup>. Es 2 a 3 veces más común en mujeres que en hombres. La incidencia se incrementa con la edad, con una edad promedio al momento del diagnóstico de 55 años<sup>18</sup>. La mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo primario esporádico son mujeres posmenopáusicas siendo rara su aparición en niños y adolescentes y es más frecuente a partir de la quinta década de la vida<sup>19</sup>. La prevalencia en mujeres postmenopáusicas es de alrededor del 2,1%<sup>20</sup>. Sin embargo, algunos estudios<sup>21</sup>, han mostrado que el HPTP se presenta fundamentalmente en mujeres jóvenes con un promedio de edad de 37 años, mientras que en otros la mayoría de pacientes fueron adultos jóvenes de género masculino<sup>22</sup>. Todo esto indica que el HPTP puede presentarse en cualquier edad y sexo.

El 80-85% de los casos son debidos a la presencia de un adenoma paratiroideo solitario esporádico benigno<sup>17,23,24,25</sup>. El 12 al 15% de los casos se debe a la hiperfunción de una o más de las glándulas paratiroides debida a hiperplasia; el 2% tiene adenomas dobles o triples y menos del 1% de estos pacientes tendrán un carcinoma<sup>17,24</sup>. Del 15% de los sujetos con glándulas hiperfuncionantes, aproximadamente un 20% tienen una enfermedad hereditaria como la neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 1 y 2A, el síndrome de tumor mandibular o la hipercalcemia hipocalciúrica familiar<sup>26</sup>. Las formas hereditarias se asocian a hiperplasia de las glándulas paratiroides, más que a un adenoma.

La radiación externa del cuello se asocia con el desarrollo de hiperparatiroidismo primario. La terapia con litio también puede producir hiperparatiroidismo en aproximadamente un 5% de los pacientes que reciben este medicamento durante un largo plazo<sup>23,26</sup>.

El carcinoma paratiroideo es una causa rara de hiperparatiroidismo primario, ocurre del 0.5 al 1%.8 La prevalencia es igual para hombres y mujeres. Hasta una tercera parte de los pacientes tienen una masa palpable a la exploración física<sup>27</sup>. Su diagnóstico es difícil y la única oportunidad para que el paciente se cure es la cirugía con una resección tumoral completa. El diagnóstico se debe considerar en pacientes que tienen hiperparatiroidismo, con hipercalcemia severa, niveles extremadamente altos de parathormona o una masa palpable en cuello<sup>23</sup>. El tumor tiene una alta probabilidad de tener recurrencia local y potencialmente puede causar metástasis a ganglios linfáticos regionales y a distancia.

Sea cual sea su origen, el hiperparatiroidismo primario presenta un incremento de la proliferación de las células paratiroides y una hipersecreción de hormona independiente de calcio. En el HPTP están establecidos los acontecimientos genéticos que llevan a las glándulas a un crecimiento monoclonal en situaciones de hiperplasia<sup>28</sup>. Las mutaciones en el gen MEN1, un gen supresor de tumores, desencadena el cambio hacia crecimiento monoclonal y adenomas<sup>29,32</sup>. La acumulación de estas mutaciones junto con reordenadores en el gen PRAD1, que codifica la ciclina D1, así como en otros genes supresores de tumores, como el gen del retinoblastoma, darían lugar al desarrollo de carcinomas monoclonales<sup>33-37</sup>.

Estas alteraciones en genes implicados en la regulación

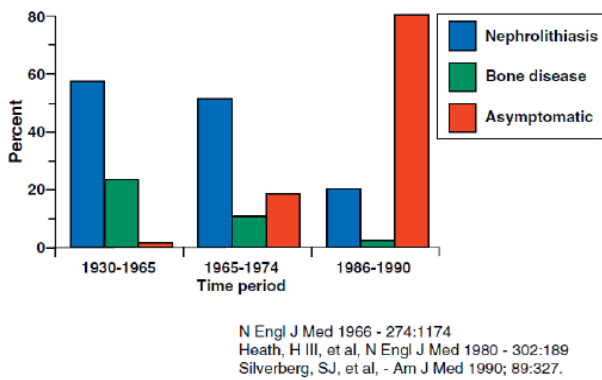


Figura 1.— Evolución de la presentación clínica del hiperparatiroidismo. Tomada de Martínez Cordellat<sup>53</sup>

del ciclo celular consiguen la proliferación descontrolada de las células sin necesidad de que éstas alcancen un fenotipo maligno. Además la reducida expresión por condicionantes genéticos del sensor de calcio y receptor de vitamina D se baraja también como factor que modula la progresión del hiperparatiroidismo primario<sup>38-40</sup>.

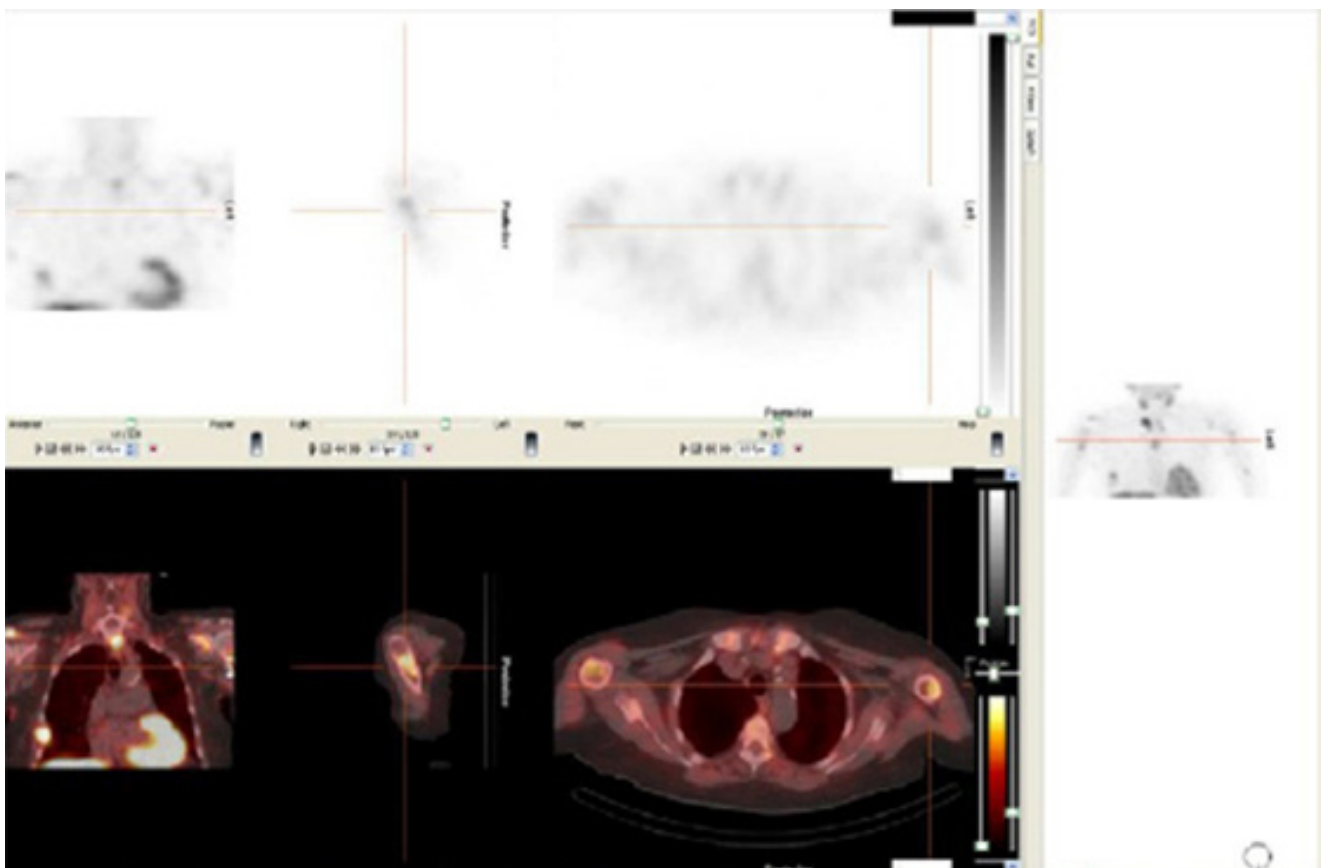
### Manifestaciones clínicas

El HPTP se caracteriza, habitualmente, por altos niveles de hormona paratiroidea en suero, así como por altas concentraciones circulantes de calcio.

A partir de los años 70, la disponibilidad de autoanalizadores y la inclusión sistemática de las cifras de calcio dentro de las determinaciones de bioquímica básica supuso un cambio en la forma de presentación habitual del HPTP. Hoy día se detectan con mucha más frecuencia los casos de HPTP con calcemias relativamente poco elevadas (inferiores a 11,5 mg/dl;  $10,7 \pm 0,1$  en la serie de Silverberg & Bilezikian<sup>41</sup>) y con poca o ninguna clínica acompañante (figura 1).

En la mayoría de estos pacientes –habitualmente mujeres por encima de los 50 años– se descubre la hipercalcemia en analíticas de cribado o en el estudio de pacientes con baja masa ósea o historia de litiasis urinaria. Esto ha conducido a un nuevo escenario clínico en el que ha sido necesario llegar a consensos sobre el tipo de paciente en el que se debe recomen-

Figura 2.— SPECT TAC con múltiples lesiones osteolíticas (tumores pardos) en una paciente con HPT (Archivo de la Unidad)



dar una intervención quirúrgica frente a aquellos en los que un seguimiento médico más conservador puede ser suficiente.

El 75-80% de los pacientes se encuentran asintomáticos. Sin embargo, pueden presentar síntomas inespecíficos como fatiga, debilidad, parestias, síntomas digestivos y alteraciones mentales leves<sup>24,42</sup>. En muchos de estos pacientes el hecho de que la fatiga y la debilidad sean síntomas del hiperparatiroidismo se hace evidente sólo después de la paratiroidectomía cuando los síntomas se resuelven<sup>26</sup>.

En 1957, St. Goar describió la tríada sintomática del HPTP (dolor óseo, nefrolitiasis y síntomas digestivos). Posteriormente se describió una pentada, que es la tríada más alteraciones mentales y fatiga<sup>17</sup>.

Las manifestaciones esqueléticas del hiperparatiroidismo primario son la principal causa de morbilidad asociada a esta enfermedad<sup>43</sup>. La enfermedad clásica en el paciente con hiperparatiroidismo es la osteítis fibrosa quística, aunque actualmente es muy rara. En la actualidad, con frecuencia la única evidencia de alteración ósea es osteopenia cortical sutil<sup>43,44</sup>. Esta osteopenia se caracteriza radiográficamente por desmineralización del hueso, reabsorción subperióstica (detectable en las falanges de los dedos de las manos), aflamamiento de las regiones distales de las clavículas, quistes óseos y apariencia del cráneo en "sal y pimienta"<sup>18,45</sup>.

Pueden aparecer tumores pardos, que son osteoclastomas (figura 2), en los huesos largos, costillas y mandíbula<sup>43</sup>. Esta es una forma severa de enfermedad ósea y ocurre en menos del 5% de los pacientes.

El tejido óseo es el blanco principal del hiperparatiroidismo. La paratohormona incrementa el recambio óseo y tiende a ser catabólica en los sitios corticales y anabólica en los trabeculares. En general, las concentraciones altas de PTH tienen efectos catabólicos, mientras que aumentos leves tienen efecto anabólico<sup>26</sup>.

En el hiperparatiroidismo leve, la densidad ósea, puede disminuir a pesar de que no haya osteopenia evidente en la radiografía en una cuarta parte de los pacientes. Además hay un riesgo aumentado de fracturas óseas<sup>26</sup>. La corrección quirúrgica del hiperparatiroidismo mejora la densidad ósea. Los principales huesos en donde se observa mejoría de la densidad ósea son la cadera y la columna lumbar. Un año después de la paratiroidectomía se observa que la densidad ósea en estas áreas aumenta al doble<sup>43</sup>. El riesgo de fracturas en pacientes con hiperparatiroidismo leve es similar al de los pacientes sanos<sup>26</sup>.

La incidencia de nefrolitiasis en pacientes con hiperparatiroidismo primario ha disminuido del 50 al 20% en los estudios más recientes<sup>18</sup>. Hay muchos factores que contribuyen al desarrollo de la nefrolitiasis. La hipercalcemia lleva a la hipercalcemia debido a un incremento en la cantidad de calcio filtrado por el glomérulo. La reabsorción ósea puede contribuir a la hipercalcemia. La alteración de los factores urinarios locales, como la reducción de la actividad inhibidora o el incremento de los factores promotores de litiasis pueden predisponer a algunos pacientes a la nefrolitiasis<sup>44</sup>.

En el 30 al 40% de estos pacientes hay hipercalcemia (excreción de calcio mayor de 250 mg en mujeres y 300 mg en hombres). La poliuria y nicturia pueden ser secundarias al incremento de calcio en los túbulos renales. La nefrocalcinosis

(depósitos difusos de complejos de calcio en el parénquima renal) es otra complicación renal y ocurre en el 6-7% de estos pacientes<sup>18</sup>.

Las alteraciones mentales son inespecíficas y las que más se han asociado al hiperparatiroidismo primario son fatiga, depresión, debilidad y disminución en la habilidad cognitiva<sup>46</sup>.

El HPTP se asocia de forma estadísticamente significativa a una serie de enfermedades cuya relación causa-efecto con el exceso de PTH o la hipercalcemia no está aún bien aclarada. Entre estas cabe destacar: la hipertensión arterial, la condrocalcinosis (pseudogota), el úlcus péptico, la osteoporosis, y la pancreatitis tanto aguda como crónica calcificante<sup>47</sup>.

Se han observado diferentes grados de síntomas digestivos en pacientes con hiperparatiroidismo primario, entre los más comunes están el dolor abdominal, constipación, náusea, vómito y la anorexia<sup>18</sup>. Estos síntomas pueden estar relacionados con la hipercalcemia per se o con la enfermedad renal u ósea<sup>18</sup>. Se han descrito casos de úlcera péptica en el 15% de los pacientes y de pancreatitis. La pancreatitis aguda también ha sido descrita tras paratiroidectomía y en el contexto de una crisis paratirotóxica<sup>47</sup>.

Hay ocasiones en las que aparece el llamado hiperparatiroidismo normocalcémico. Esto se documentó en 1953 por Mather. Los pacientes se presentan generalmente con nefrolitiasis recurrente y posteriormente desarrollan osteoporosis. Pueden darse imágenes radiológicas típicas de HPTP evolucionado junto a una elevación marcada de las fosfatasas alcalinas sin que exista hipercalcemia o esta sea leve (< 11 mg/dl). Estos casos presentan habitualmente niveles elevados de calcio iónico sérico y de PTH. El uso de tiazidas, la hipoalbuminemia, la deficiencia de vitamina D, el incremento en el consumo de fosfato, hipomagnesemia, pancreatitis aguda, elevación de los niveles de calcitonina pueden enmascarar la hipercalcemia<sup>17</sup>.

Estos pacientes presentan generalmente 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<sub>3</sub> 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. Sin embargo, también se han descrito hiperparatiroidismos normocalcémicos con PTH en el límite alto de la normalidad, sin déficit de vitamina D. Es pues 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<sup>47</sup>.

El HPTP se manifiesta como una crisis paratirotóxica en alrededor de un 5% de pacientes. Se trata de un cuadro clínico grave en el que predominan los trastornos de la conciencia y una excitación o astenia extrema acompañados de poliuria, polidipsia, deshidratación e insuficiencia renal prerrenal. Puede desarrollarse también una pancreatitis aguda. Estos síntomas son producidos por una hipercalcemia marcada (> 14 mg/dl) que es causa de deterioro neurológico y de deshidratación grave, especialmente en pacientes de edad avanzada<sup>47</sup>.

La crisis paratirotóxica puede aparecer como complicación final de un curso subagudo o bien bruscamente, generalmente tras un periodo de inmovilización forzada (enfermedad inter-

corriente, intervención quirúrgica, etc.). En el 50% de las crisis paratirotóxicas no hay antecedentes sugestivos de HPTP por lo que es preciso un alto índice de sospecha para efectuar un diagnóstico y tratamiento a tiempo, dado que de no ser así el cuadro evoluciona hacia el coma y la insuficiencia renal aguda.

Excepcionalmente el HPTP se presenta como sangrado cervical espontáneo por rotura de un adenoma. En estos casos es preciso realizar el diagnóstico diferencial con la rotura de un nódulo, quiste o neoplasia tiroideos.

En la mayoría de los pacientes el hiperparatiroidismo primario, se mantiene más o menos estable en el tiempo o progresa de manera lenta. Entre los pacientes asintomáticos, solo alrededor del 25% van a presentar enfermedad progresiva, que se manifestará como una disminución de la masa ósea a lo largo de 10 años<sup>26</sup>.

Hay controversias respecto a la influencia en las expectativas de vida de los cambios producidos por el hiperparatiroidismo. En estudios recientes se ha encontrado que no hay mayor mortalidad en los pacientes con hiperparatiroidismo considerado de forma global, sin embargo, si se ha encontrado una mayor mortalidad en relación con las concentraciones más elevadas de calcio sérico<sup>48</sup>.

Sin embargo, sí que se ha mostrado un aumento en la morbi-mortalidad debida a enfermedades cardiovasculares en pacientes con hiperparatiroidismo primario<sup>48</sup>. El riesgo cardiovascular en relación con la hipertensión, cardiomiopatía e hipertrofia ventricular izquierda que lleva a insuficiencia cardíaca congestiva es mayor en el hiperparatiroidismo<sup>48,49</sup>. La ecocardiografía en pacientes con hiperparatiroidismo primario ha mostrado calcificaciones en el miocardio, incremento de la hipertrofia y calcificaciones aórtica y mitral<sup>49</sup>. La hipertrofia ventricular izquierda y la disfunción diastólica resultante es efecto directo de la PTH más que de la hipercalcemia. El riesgo de enfermedad cardiovascular puede no disminuir con la cirugía, aunque si se ha observado regresión de la hipertrofia tras la intervención quirúrgica<sup>48</sup>.

## Actuación diagnóstica ante un paciente con HPTP

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

### *Diagnóstico bioquímico de hiperparatiroidismo*

Dada la inespecificidad de la clínica y la práctica ausencia de síntomas en la mayor parte de los pacientes, el diagnóstico se establece mediante estudios de laboratorio.

En el cribado del diagnóstico diferencial, además de calcio y PTH, se determinarán los valores de fósforo, cloro, 25-hidroxivitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D y calciuria corregida con creatinina en orina de 24 h<sup>50</sup>.

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

elevada en un 40% de pacientes; la 25 hidroxivitamina D, que suele estar más baja de lo normal y puede asociarse con enfermedad severa, y la hipercloremia con acidosis metabólica secundaria a una inhibición de la reabsorción de bicarbonato por la PTH, así como el aumento de los marcadores de turnover óseo<sup>51,52</sup>.

Ante una elevación de PTH, se realizará una medición de las cifras de calcio sérico, y posteriormente, la calciuria en orina de 24 h. Si esta última es normal, el cuadro sugiere un HPTP normocalcémico. En cambio, si se encuentra elevada, se tratará, muy probablemente, de un HPTP<sup>53</sup>.

En aquellos casos en los que la calciuria esté disminuida, se deberán repleccionar los niveles de vitamina D y se medirán, posteriormente, las cifras de calcio sérico y PTH. Si estos valores se normalizan, el cuadro es compatible con HPT por hipovitaminosis D. En cambio, si persisten elevados, el cuadro orientará a un HPTP con déficit de vitamina D<sup>53</sup>.

Deberá establecerse un diagnóstico diferencial con otras entidades. Es importante reseñar que el HPTP y los procesos malignos son las dos causas más frecuentes de hipercalcemia (90%)<sup>50</sup>. Además, la hipercalcemia tumoral es la causa más prevalente de hipercalcemia en pacientes hospitalizados, siendo habitualmente grave y de evolución rápida, ya que suele tratarse de neoplasias en estadio avanzado y, por tanto, con mal pronóstico. En la hipercalcemia de origen tumoral, la PTH suprimida (excepto en los raros casos de tumores productores de PTH donde esta se encuentra elevada), junto con la clínica, orientan al diagnóstico<sup>50,54</sup>.

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar es un síndrome con herencia autosómica dominante, consecuencia de una mutación que inactiva uno de los alelos del receptor sensor de calcio en las glándulas paratiroides y en el túbulo renal<sup>55</sup>. Se presenta en adultos jóvenes de forma asintomática, siendo la hipercalcemia leve con PTH en rango normal o ligeramente elevado, los únicos hallazgos de laboratorio. Frecuentemente cursa con PTH normal y calciuria por debajo de 100 mg/24 h. No precisa tratamiento<sup>55,56</sup>. La forma de diferenciar esta entidad clínica del HPTP consistirá en evidenciar en el primero de los casos una baja calciuria en orina de 24 h, así como una disminución del cociente aclaramiento calcio/creatinina<sup>51,52,57-59</sup>.

Hay dos fármacos que merecen especial consideración cuando se evalúa a un paciente con hiperparatiroidismo: los diuréticos tiazídicos y el litio. Los diuréticos tiazídicos<sup>50,60</sup> reducen la excreción renal de calcio pudiendo ocasionar una leve hipercalcemia. Deberán ser retirados, siempre que sea posible, debido a que pueden enmascarar un HPTP, y se reevaluará al paciente en 3 meses. El litio puede también disminuir la excreción urinaria de calcio, ocasionando hipocalciuria e hipercalcemia, y en un pequeño porcentaje de pacientes, elevación de PTH. La pauta que se debe seguir, de la misma manera, pasará por suspender el tratamiento si la clínica lo permite, y reevaluar a los 3 meses<sup>54</sup>.

Con respecto al hiperparatiroidismo primario normocalcémico, se ha discutido si esta entidad representa la primera fase del HPTP o si se trata de una patología diferente caracterizada por una alteración en la regulación de la secreción de PTH o por un estado de resistencia relativa a la acción de la misma<sup>61,62</sup>, aunque hoy en día se tiende a considerarlo como el estadio precoz de un HPTP. Representa habitualmente un

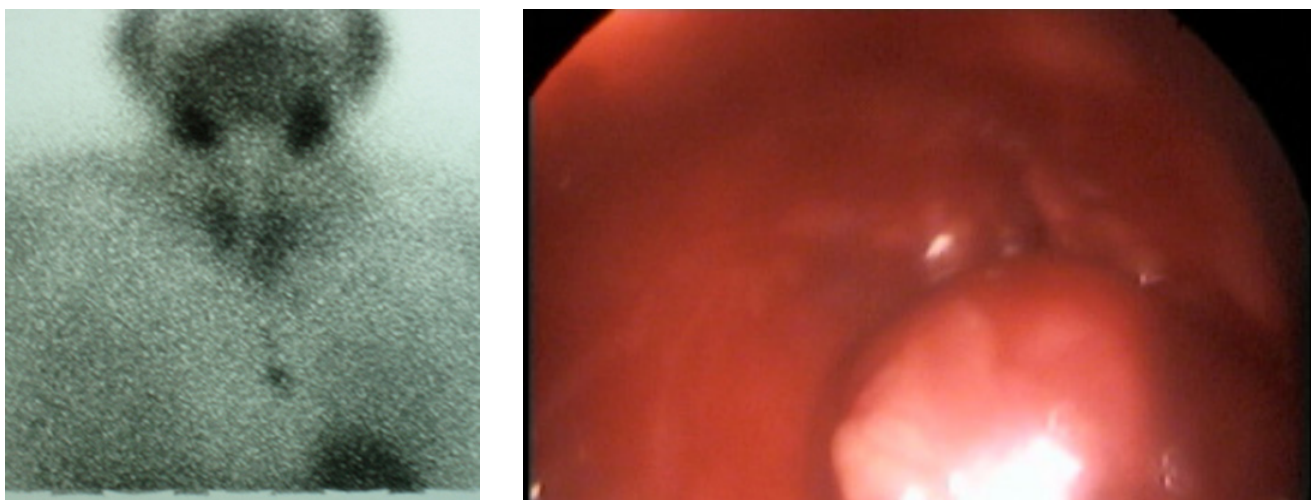


Figura 3: Adenoma ectópico mediastínico. Abordaje por videoscopia. (Archivo de la Unidad)

hallazgo casual en un paciente estudiado por disminución de la densidad mineral ósea (DMO). Debe ser diferenciado del hiperparatiroidismo secundario, siendo fundamental determinar los valores de vitamina D. Requiere de un seguimiento estrecho con el objeto de detectar enfermedad sintomática<sup>63</sup>.

La presencia de concentraciones elevadas de PTH con calcemias inferiores a 9,5 mg/dl debe hacer pensar en un hiperparatiroidismo secundario cuyo origen más frecuente es insuficiencia renal, malabsorción o déficit de vitamina D. En este caso, las glándulas paratiroides responden adecuadamente a una baja concentración de calcio extracelular, pero si el aumento de PTH no puede corregir el calcio plasmático, ya sea debido a un trastorno en los órganos responsables del transporte o a la escasez de este, puede asociarse a concentraciones de calcio que están dentro o por debajo del rango de referencia. Es de suma importancia la medición de los niveles de vitamina D, así como la calciuria de 24 h, con el fin de realizar el diagnóstico diferencial con el HPTP con déficit de vitamina D<sup>64</sup>. El tratamiento principal del HPTS consiste en corregir la alteración primaria que ocasionó la hipocalcemia, siempre que sea posible<sup>53</sup>.

#### Diagnóstico del grado de afectación

Una vez que se ha diagnosticado el cuadro de hiperparatiroidismo primario, tanto los datos recogidos en la historia

clínica, como los estudios radiológicos y analíticos pondrán de manifiesto las posibles complicaciones óseas, renales o de otro tipo asociadas.

Como se dijo, los signos radiológicos típicos son resorción subperióstica de falanges medias y distales, afinamiento distal de las clavículas, cráneo con aspecto moteado o patrón «en sal y pimienta», quistes óseos y tumores pardos en los huesos largos y pelvis. En nuestro entorno, cerca del 90% de mujeres postmenopáusicas con HPTP presenta osteopenia u osteoporosis (tanto femoral como en columna vertebral) frente un 30% de la población control. Un índice T < -2,5 DE en columna lumbar, fémur o radio es en la actualidad uno de los criterios de indicación quirúrgica en los HPTP asintomáticos. La disminución de la masa ósea afecta tanto al hueso cortical como al hueso trabecular<sup>47</sup>. El riesgo de fractura ósea se encuentra incrementado en los pacientes con HPTP desde 10 años antes de la paratiroidectomía y vuelve a ser similar al de la población general al año de la intervención curativa<sup>47</sup>. Además, se debe medir el calcio urinario y se debe evaluar radiográficamente la posible presencia de nefrolitiasis-nefrocalcinosis<sup>23</sup>.

#### Diagnóstico etiológico y de localización

Durante muchos años ha sido muy debatido el empleo sistemático de estudios de imagen para la localización anatómica preoperatoria de las glándulas paratiroides afectadas en pacientes con hiperparatiroidismo primario. Ha existido habitualmente acuerdo en que estos estudios benefician a los pacientes con hiperparatiroidismo persistente o recurrente debido a que es más probable que se encuentren glándulas ectópicas y debido a que la cicatrización puede hacer la exploración más difícil.

Sin embargo, para la paratiroidectomía inicial su uso ha sido más controvertido. Esto es debido a que en manos de cirujanos expertos la cirugía tiene más de un 95% de curación y menos del 1% de morbilidad. Es este sentido, los estudios de localización no parecen mejorar este porcentaje de éxito<sup>24,65</sup>, de tal manera que se ha mantenido en el tiempo la máxima de que “La mejor técnica de localización es localizar a un

**TABLA 1**  
**Criterios absolutos para indicar cirugía**  
**en pacientes con HPTP asintomático**

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

cirujano experto en paratiroides”, proponiéndose que se debe potenciar la existencia de centros con amplia experiencia en el tratamiento quirúrgico del HPT<sup>66</sup>.

Sin embargo, dado que la gran mayoría de los pacientes con HPTP esporádico tienen una afectación uniglandular, en los últimos años, se ha intentado simplificar la exploración bilateral estándar. Así, Tibblin et al<sup>67</sup> en 1982 ya propusieron una exploración unilateral en pacientes con clara sospecha de adenoma. Intentaban excluir hiperplasia comprobando otra paratiroides sana homolateral y comprobaron que dicho abordaje tenía menores tasas de hipocalcemia postquirúrgica, requiere menos tiempo operatorio y facilita la reintervención en caso de necesidad, lo que fue confirmado posteriormente por otros autores<sup>67-72</sup>.

Los avances en la localización preoperatoria (ecografía de alta resolución y gammagrafía con <sup>99</sup>Tc-sestamibi)<sup>73,74</sup>, así como la aparición de pruebas funcionales intraoperatorias, como la determinación rápida de hormona paratiroidea (PTHio) o la cirugía radioguiada, han tenido un gran impacto en la cirugía del HPTP, habiendo permitido la transición en las últimas décadas, desde la exploración bilateral sistemática a la paratiroidectomía selectiva (sin identificación de las glándulas normales), con técnicas mínimamente invasivas (abierta, endoscópica o videoasistida) de forma segura y efectiva<sup>67-72,75,76</sup>.

Así pues, al objeto de minimizar la agresión quirúrgica en lo posible garantizando los resultados, la evaluación preoperatoria actual de un paciente con diagnóstico de HPTP debe incluir, al menos:

- Ecografía cervical: con frecuencia detecta la glándula paratiroides patológica, orienta sobre el estado de la glándula tiroides y permite detectar enfermedad nodular de la misma para evitar confusiones cuando coexiste con enfermedad paratiroidea.

- Gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc sestamibi: con adquisición de imágenes a los 10 min. y 2 horas, que da información acerca de captación única en un 80-90% de los casos, captación múltiple en un 50%, donde la sensibilidad es pobre, o una captación ectópica, en cuyo caso es de gran utilidad porque evita exploraciones innecesarias del cuello y la cirugía va dirigida al sitio de la captación ectópica<sup>77</sup>. La gammagrafía con sestamibi es de elección especialmente en pacientes que van a ser reintervenidos por recidivas de HPT

El SPECT con sestamibi podría localizar hasta el 85% de las paratiroides anormales en centros con experiencia (50% en centros poco expertos)<sup>78</sup>. En el caso de adenoma único la sensibilidad de los estudios con gammagrafía con Tecnecio <sup>99</sup>-sestamibi es del 88.4% y de la ecografía del 78.5%. Para los casos de hiperplasia tienen una sensibilidad menor, en el 44.4% y 34.8% y es aún menor en los casos de doble adenoma de las glándulas paratiroides con el 29.9% y 16.2%<sup>77</sup>.

En el consenso estadounidense sobre HPTP asintomático de 2005, se recomiendan las técnicas de localización cuando la indicación quirúrgica está sentada, para intentar descartar glándulas ectópicas (figura 3) y para identificar a pacientes candidatos a cirugía mínimamente invasiva, en los que se recomienda también el uso de PTH intraoperatoria para asegurar el éxito<sup>79</sup>.

La concordancia de las dos pruebas (ecografía y gamma-

grafía) en la determinación de una sola glándula paratiroides patológica, hace posible un abordaje selectivo con buenos resultados incluso sin necesidad de determinación intraoperatoria de PTH<sup>75</sup>.

A veces es necesario solicitar otras exploraciones como tomografía axial computarizada y/o resonancia magnética nuclear para identificar si se trata de una enfermedad multiglandular, así como para la detección y localización de glándulas ectópicas. En algunos casos, la punción aspirativa con aguja fina mediante vía ecográfica puede ser incluso más coste-efectiva<sup>79</sup>.

En los casos de persistencia o recidiva del HP, después de la confirmación diagnóstica, se recomienda realizar la gammagrafía/SPECT con sestamibi como técnica de elección. Otras técnicas de imagen no invasivas pueden aportar información, y la arteriografía con muestreo venoso selectivo se debe dejar para los casos en los que el resto de pruebas no aportan información o es contradictoria. El rendimiento de otras técnicas, como los ultrasonidos, durante la intervención quirúrgica o el uso de cirugía radioguiada después de la administración de sestamibi marcado con <sup>99</sup>Tc, dependen enormemente de la experiencia del centro<sup>78</sup>.

## Tratamiento del HPTP

El enfoque terapéutico del HPT primario ha evolucionado paralelamente a los cambios en la presentación de la enfermedad. En el pasado era un diagnóstico muy raro asociado con serias complicaciones que tenían como única opción terapéutica la paratiroidectomía. A partir de 1970, con la determinación rutinaria de calcio sérico, la incidencia se incrementó hasta alcanzar cifras de 1/500 a 1/1000 habitantes, con manifestaciones muy discretas de la enfermedad que permitían opciones de manejo médico. La recomendación del Instituto Nacional de Salud Norteamericano en su mesa de trabajo sobre HPTP asintomático, del 2002<sup>78</sup>, concluyó que la cirugía debe ser considerada siempre una opción apropiada, pero que muchos pacientes con HPTP asintomático pueden ser adecuadamente monitorizados y controlados sin necesidad de realizar cirugía.

El tratamiento curativo y definitivo del hipertiroidismo primario es la paratiroidectomía. Los pacientes con síntomas evidentes asociados con la enfermedad (litiasis urinaria, dolores óseos y síntomas cognitivos) y marcada hipercalcemia (calcemia mayor de 1 mg/dL por encima del rango normal) son habitualmente derivados para cirugía. Este procedimiento resulta en la normocalcemia en el 95% al 98% de los pacientes y una mejoría sintomática en el 82%<sup>80</sup>.

Un problema más difícil lo constituyen el 80% de los pacientes con hipertiroidismo que presentan leve hipercalcemia y mínimos o ningún síntoma<sup>81</sup>. Aunque la recomendación de tratamiento quirúrgico es clara en individuos sintomáticos, han sido necesarios varios consensos en las últimas dos décadas para sentar las recomendaciones de cirugía en individuos asintomáticos.

En caso de optar por un seguimiento médico, se recomienda la valoración de calcemia, filtrado glomerular y medida de masa ósea anual, y se contempla la posibilidad de tratamiento médico con bisfosfonatos, raloxifeno o cinacalcet. En el Tercer

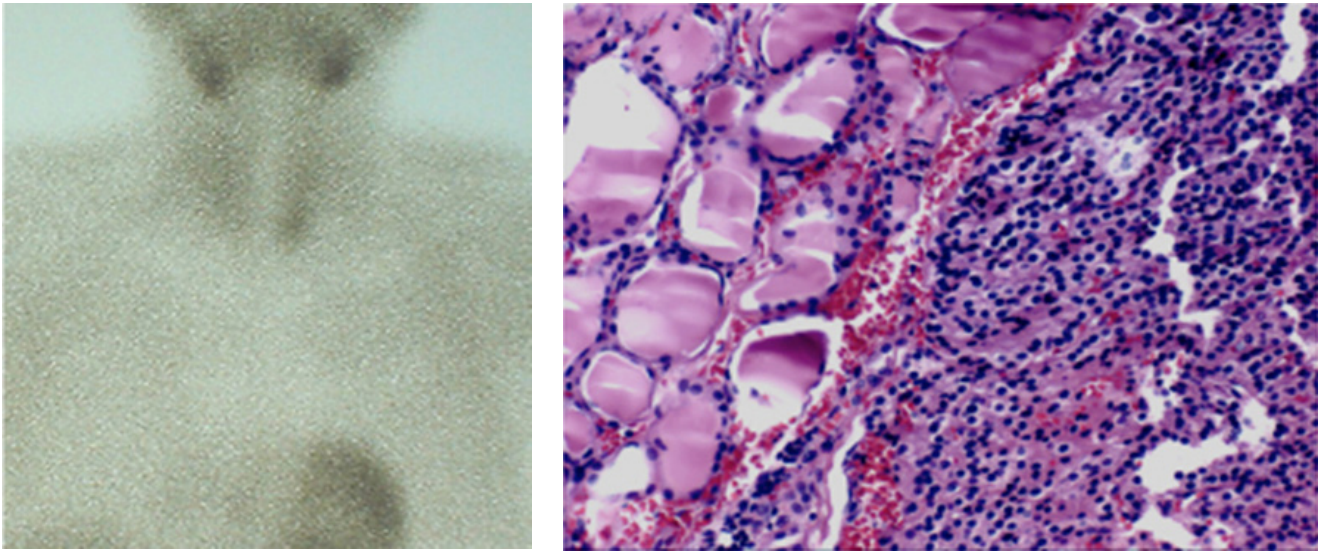


Figura 4.— Adenoma de paratiroides intratiroideo (Archivo de la Unidad)

Consenso Estadounidense sobre el tratamiento del HPTP Asintomático (2008)<sup>82-83</sup>, en lo referente al tratamiento médico, se revisó la eficacia de los bisfosfonatos (aumento de DMO lumbar y femoral, reducción de marcadores de remodelado óseo con poca modificación de calcemia y PTH sérica, aun sin datos sobre fractura), de la THS (similares resultados a bisfosfonatos), raloxifeno (aumento de DMO y reducción de marcadores) y cinacalcet, efectivo en la reducción de calcio (80-90%) y PTH hasta 5 años de seguimiento sin cambios en calciuria y con pequeños aumentos de DMO. Para el seguimiento no quirúrgico, se recomendó la determinación anual de calcemia, creatinina —y cálculo del volumen de filtrado glomerular estimado— y DMO central y periférica anual, y ya no se recomendó calciuria de 24 h, aclaramiento de creatinina o radiología abdominal.

En la actualidad, los criterios absolutos para indicación de paratiroidectomía en los pacientes con HPTP asintomático son: edad menor de 50 años, calcemia  $> 1$  mg/dl por encima del límite alto de la normalidad, filtrado glomerular menor de 60 ml/min, osteoporosis por densitometría en cadera, columna o antebrazo con índice  $T < -2,5$  DE, o imposibilidad de seguimiento médico (tabla 1). En el último consenso estadounidense la disminución del aclaramiento de creatinina (30%) sin otra causa se sustituye como criterio por el filtrado glomerular menor de 60 ml/min. Asimismo, la hipercalciuria  $> 400$ mg/24 h que se había considerado como criterio quirúrgico en los consensos previos deja de considerarse como tal, ya que en la actualidad se reconoce su impacto sólo en los pacientes con HPTP y litiasis renal<sup>82-84</sup>.

Estos criterios, sin embargo, deben considerarse mínimos y, las cifras o límites propuestos son orientativos. La disponibilidad de un cirujano con experiencia, la identificación preoperatoria de la lesión paratiroidea mediante gammagrafía o las preferencias del paciente son argumentos adicionales a favor de un tratamiento quirúrgico sistemático<sup>47</sup>.

Por otra parte, probablemente la paratiroidectomía sea

más coste/efectiva que un tratamiento médico a largo plazo en determinados pacientes, habida cuenta que en manos de un cirujano con experiencia el 97-99% de los pacientes queda curado tras la cirugía sin apenas morbilidad ni secuelas.

### Abordaje quirúrgico

Clásicamente, el abordaje quirúrgico estándar en pacientes con hiperparatiroidismo primario ha consistido en una exploración cervical bilateral bajo anestesia general con intubación endotraqueal, visualizando las cuatro glándulas paratiroides y extirpando las glándulas paratiroides patológicas, dejando suficiente tejido paratiroideo para mantener una función normal. En el momento de la cirugía, sin embargo, puede ser difícil determinar si todo el tejido hipersecretor ha sido extirpado. Se ha utilizado la biopsia de tejido paratiroideo por congelación, pero su capacidad diagnóstica para distinguir entre adenoma versus hiperplasia es escasa y no se ha demostrado su utilidad en la decisión quirúrgica<sup>85,86</sup>. La exploración cervical bilateral constituye el abordaje obligado en los casos de sospecha de enfermedad multiglandular, de patología tiroidea asociada, de gammagrafía negativa o de HPTP hereditario (figura 4).

La localización precisa de adenomas únicos mediante gammagrafía con <sup>99</sup>Tcsestamibi y ecografía cervical de alta resolución ha mejorado los resultados del abordaje selectivo de adenomas únicos y la exploración bilateral ha dejado de ser obligatoria. Cuando la localización del adenoma es inequívoca con coincidencia entre la gammagrafía y la ecografía, la paratiroidectomía selectiva cura la enfermedad en el 96-100% de los casos<sup>47,75</sup>.

En los casos de paratiroidectomía selectiva, hay centros que utilizan de forma sistemática la determinación intraoperatoria de PTH (PTHio)<sup>87,88</sup>, mientras otros critican las desventajas de dicha prueba entre las que se encuentran el coste, el aumento de tiempo operatorio y los posibles falsos negativos que pue-



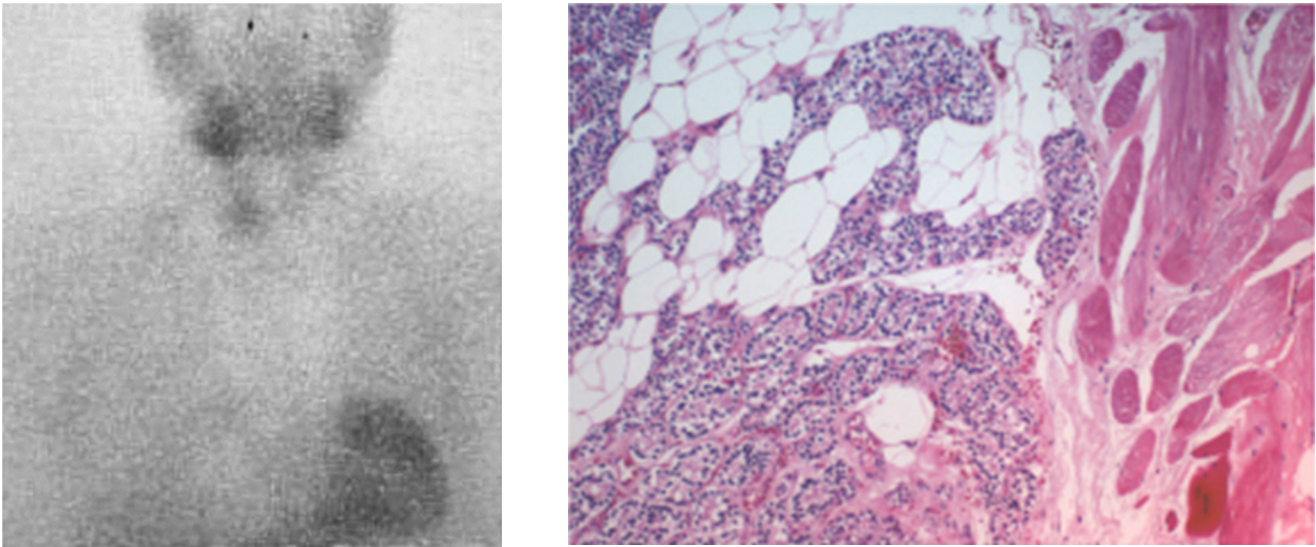


Figura 5.— Recidiva de HPT en implante del musculo esternocleidomastoideo (Archivo de la Unidad)

den provocar exploraciones bilaterales innecesarias. El criterio de curación más extendido es un descenso de la PTH superior al 50% a los 10 minutos de la exéresis del adenoma (criterio de Miami)<sup>47</sup>.

Hwang et al<sup>89</sup> en 2010 defendían el uso racional de la prueba, seleccionando justamente los casos en los que a priori hay más posibilidades de enfermedad multiglandular. Se realizó un análisis de coste-eficacia de los resultados de la PTHio en paratiroidectomía mínimamente invasiva comparando dos subgrupos: uno de 242 pacientes con sestamibi positivo y otro de 38 pacientes con sestamibi negativo y eco preoperatoria positiva. En el primer grupo la probabilidad pretest de enfermedad multiglandular fue del 3,2% y en caso de no descenso adecuado la posibilidad de persistencia de la enfermedad fue solo del 14,3% (o lo que es lo mismo, por cada conversión a exploración bilateral justificada, hubo 6 innecesarias). En el segundo grupo, la probabilidad pretest de enfermedad multiglandular fue del 29,6%, la probabilidad de cura con descenso adecuado de PTHio fue del 100% y cuando no descendió, la posibilidad de enfermedad multiglandular fue del 90,9% (la probabilidad de verdadero negativo fue de 10 a 1). Esto hace que para estos pacientes, el impacto de la prueba en la toma de decisión dentro del quirófano sea muy importante. El uso de dicha prueba supuso un tiempo extra quirúrgico de tan solo 11 minutos.

Sí parece estar clara la utilidad de la determinación de PTHio en casos clínicos más complejos como el carcinoma paratiroideo, los adenomas ectópicos y sobre todo, las reintervenciones por HPTP persistente o recurrente.

La cirugía radioguiada con tecnecio 99 sestamibi fue descrita inicialmente por Martínez et al<sup>90</sup> en 1995 en tres pacientes pediátricos y sirvió para localizar un adenoma mediastínico y una hiperplasia, si bien no fue útil en un tercer caso con adenoma. Más tarde, Murphy et al<sup>91</sup> en 1999 establecieron la regla del 20% por la que en un paciente con sestamibi positivo, todo tejido extirpado (ex-vivo) que contenga más del 20%

de la radioactividad basal in situ (en las 3,5 horas siguientes a la inyección de sestamibi), es sugestivo de adenoma de paratiroides. Esto haría innecesaria la búsqueda de otras glándulas, biopsia intraoperatoria o determinación de PTHio.

Sin embargo, a pesar de dichas ventajas teóricas, su uso no se ha generalizado, quizás por necesidad de recursos no disponibles en algunos centros. Algunos autores han descrito también dificultades técnicas como información confusa de la medición, necesidad de colocar la sonda justo encima del adenoma, fallo del equipo o problemas logísticos que hacen más difícil su utilización<sup>92</sup>. El coste beneficio no está claro y diferentes autores proponen no realizarlo de forma rutinaria sino sólo en casos complejos como reintervención por recurrencia o persistencia del HPT o cirugía cervical previa por otros motivos<sup>92</sup>.

La táctica idónea en la enfermedad multiglandular primaria es la exéresis de todo el tejido paratiroideo, preservando in situ o autotrasplantando en el antebrazo unos 60 mg de tejido paratiroideo viable, asociado a una timectomía transcervical dado que en el timo pueden hallarse glándulas supernumerarias. En la paratiroidectomía múltiple, la mayor parte de cirujanos practican una resección subtotal marcando el remanente con un hilo largo irreabsorbible o con clips en previsión de una potencial recidiva<sup>47</sup>.

### Fracasos en el tratamiento quirúrgico del HPTP: persistencia y recidiva

El HPTP persistente es aquel en el que la hipercalcemia no se modifica tras la paratiroidectomía mientras que el HPTP recurrente es aquel que presenta un intervalo normocalcémico de al menos 6 meses tras la intervención. El HPTP persistente tiene tres causas fundamentales: no identificación del adenoma, presencia de una afectación multiglandular no sospechada y enfermedad multiglandular insuficientemente tratada. El

HPTP recurrente se debe fundamentalmente a hiperplasia paratiroidea del MEN I correctamente tratada pero con reaparición del HPTP por hiperplasia del remanente o de glándulas supernumerarias, recidiva local de un adenoma parcialmente resecado, o recidiva local o a distancia de un carcinoma paratiroideo<sup>47</sup>. (figura 5)

Las reintervenciones por HPTP persistente o recurrente requieren un proceso diagnóstico y planteamiento quirúrgico que con frecuencia son complejos, por lo que deben realizarse exclusivamente en unidades especializadas en Cirugía Endocrina.

## Bibliografía

1. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, Chiara K, Kobayashi A, Kitasawa S, Maeda S, Kitasawa R: Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000; 58:1980-1986.
2. Messa P, Sindici C, Cannella G, Mioti V, Risaliti A, Gropusso M, Di Loreto PL, Bresadola F, Mioni G. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 1998; 54: 1704- 1713.
3. Jimeno J, Pérez M, Pereira JA. Tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo secundario recidivado. *Cir Esp*. 2005;78(1):34-8
4. Perinetti HA: Hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario: actualización. *Rev Med Univ* 2005,1(1):
5. Nieto J, Ruiz-Cuevas P, Escuder A, Regas J, Callis L. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:65- 68.
6. Parfitt AM. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: A disorder of growth. *Kidney Intern* 1997; 52:3-9.
7. Kerby Jd, Rue LW, Blair H, Hudson S, Sellers MT, DiethelmAG. Operative treatment of tertiary hyperparathyroidism: a single-center experience. *Ann Surg* 1998; 227:878-886.
8. Hómez B: Actualización en el tratamiento del hiperparatiroidismo. Revisión. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2008; 6 (3): 6-12
9. Kifor O, Moore FD, Jr, Wang P, Goldstein M, Vassilev P, Kifor I, Hebert SC, Brown EM: Reduced immunostaining for the extracellular Ca<sup>2+</sup> sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1598-1606.
10. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E, Druke TB: Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51: 328-336.
11. Rogers KV, Dunn CK, Conklin RL, Hadfield S, Petty BA, Brown EM, Hebert SC, Nemeth EF, Fox J: Calcium receptor messenger ribonucleic acid levels in the parathyroid glands and kidney of vitamin D-deficient rats are not regulated by plasma calcium or 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Endocrinology* 1995;136: 499-504.
12. Brown AJ, Zhong M, Finch J, Ritter C, McCracken R, Morrissey J, Slatopolsky E: Rat calcium-sensing receptor is regulated by vitamin D but not by calcium. *Am J Physiol* 1996; 270:454-460.
13. Kuizon BD, Salusky IB, Shoback D, Cambia E, Jueppner H, Goodman WG: Increased calcium-sensing receptor expression in calcium-supplemented rats with renal failure. *Bone* 2001; 28: 134-141.
14. Caride AJ, Chini EN, Homma S, Dousa TP, Penniston JT:mRNAs coding for the calcium-sensing receptor along the rat nephron: effect of a low-phosphate diet. *Kidney Blood Press Res* 1998; 21: 305-309.
15. Brown AJ, Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA: Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate. *Kidney Int* 1999; 55: 1284- 1292.
16. Holick MF, Krane SM, Potts JT. Calcium, phosphorus and bone metabolism: Calcium-regulating hormones. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL eds. *Principles of Internal Medicine*. Nueva York. McGraw-Hill; 1998: 2214-2247.
17. Eigelberger MS, Orlo HC. Surgical approaches to primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 479-502.
18. Viera AJ. Hyperparathyroidism. *Clin Fam Pract* 2002; 4: 627
19. Boonen S, Vanderschueren D, Pelemans W, Bouillon R. Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management in the older individual. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:297-304.
20. Lundgren E, Rastad J, Thruvelli E, Akerstrom G, Ljunghall S: Population-based health screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery* 1997,121: 287-294
21. Bilezikian-JP, Meng-X, Shi-Y, Silverberg-SJ. Primary hyperparathyroidism in women: a tale of two cities--New York and Beijing. *Int J Fertil Womens Med*. 2000;45(2):158-165.
22. Yarinsueca J, Garmendia F. Hiperparatiroidismo primario en un paciente con litiasis renal poco usual. *Diagnostico* 1985;15:89-91.
23. Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clinic Proceedings* 2002; 77: 87-91.
24. Miller FR, Nettekville JL. Surgical management of thyroid and parathyroid disorders. *Med Clin North Am* 1999; 83 247-259.
25. Arnold A, Brown MF, Urena P, Gaz RD, Sarfati E, Druke TB: Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest* 1995, 95: 2047-2053
26. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000; 343 1863-1875
27. DeLellis RA. Hyperparathyroidism. Atlas of tumor pathology, tumors of the parathyroid gland. DeLellis RA, Rosai J., Sobi LH, eds. Washington DC. Armed Forces Institute, 1993: 16-24.
28. Carling T: Molecular pathology of parathyroid tumors. *Trends Endocrinol Metab* 12: 53-58, 2001
29. Heppner C, Kester MB, Agarwal SK, Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Guru SC et al. Somatic mutations of the MEN1 gene in parathyroid tumours. *Nat Genet* 1997,16: 375-378
30. Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, Garrett-Beal L, Emmert-Buck MR, Edgemon KA, et al. A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors. *PNAS* 2000, 98: 1118-1123
31. Miedlich S, Krohn K, Lamesch P, Müller A, Paschke R: Frequency of somatic MEN1 gene mutations in monoclonal parathyroid tumours of patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2000, 143: 47-54
32. Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, Erdos MR, Collins RM, Park SY, et al: Menin interacts with the API transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. *Cell* 1999, 96: 143-152
33. Cryns VL, Thor A, Xu HJ, Hu SX, Wierman ME, Vickery AL et al: Loss of the retinoblastoma tumoursuppressor gene in parathyroid carcinoma. *New Engl J Med* 1994, 330: 757-761
34. Dotzenrath C, Teh BT, Farnebo F, Cupisti K, Svensson A, Toell A, et al: Allelic loss of the retinoblastoma tumor suppressor gene: a marker for aggressive parathyroid tumors? *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 3194-3196
35. Mallya SM, Arnold A. Cyclin D1 in parathyroid disease. *Front Biosci* 2000, 5: 367-371
36. Imanishi Y, Hosokawa Y, Yoshimoto K, Schipani E, Mallya S, Papanicolaou A, et al. Primary hyperparathyroidism caused by

- parathyroid-targeted overexpression of cyclin D1 in transgenic mice. *J Clin Invest* 2001; 107: 1093-102
37. Hinds PW, Dowdy SF, Eaton EN, Arnold A, Weinberg RA: Function of a human cyclin gene as an oncogene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91, 709-713
  38. Nagasaka S, Ishikawa S, Matoba H, Kubota K, Murakami T, Saito T: Vitamin D receptors and hyperparathyroidism. *Nat Med* 1996, 2: 834
  39. Carling T, Ridefelt P, Hellman P, Juhlin C, Lundgren E, Akersstrom G, Rastad J: Vitamin D receptor gene polymorphism and parathyroid calcium sensor protein (CAS/GP330) expression in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1998, 22, 700-706
  40. Jofré R, Menárguez J, Polo JR, Arribas B, Cristóbal E, López-Gómez JM: Valderrábano F. The vitamin D receptor gene polymorphism and parathyroid function. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14: 1336-1337
  41. Bilezikian JP. Chapter 5. Primary Hyperparathyroidism. En: Singer F, editor. *Endotext Diseases of Bone and Mineral Metabolism*. South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc; 2007
  42. Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: When to observe and when to operate. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000, 29: 465-478.
  43. Gaurav A, Saroj KM, Dilip KK, Anil SJ, Vivek A, Sushil KG, Ambrish M. Recovery pattern of patients with osteitis fibrosa cystica in primary hyperparathyroidism after successful parathyroidectomy. *Surgery* 2002; 132: 1075-1085.
  44. Silverberg S. Natural history of primary hyperparathyroidism. *Endocrinol and Metab Clin North Am* 2000; 29: 451-464
  45. Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG, Talpos GB, Horwitz MJ, Stewart AF. Therapeutic controversy: Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2275-2285.
  46. Prager G, Kalaschek A, Kaczirek K, Passler K, Scheuba C, Sonneck G, Niederle B. Parathyroidectomy improves concentration and retentiveness in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2002; 132: 930-6.
  47. Sitges-Serra A. Hiperparatiroidismo primario. En: Sitges-Serra A, Sancho-Insenser JJ: *Cirugía Endocrina 2ª Edición*. Madrid, Arán, 2009: 141-149
  48. Almqvist EG, Bondeson AG, Bondeson L, Nissborg A, Smedgard P, Svensson SE. Cardiac dysfunction in mild primary hyperparathyroidism assessed by radionuclide angiography and echocardiography before and after parathyroidectomy. *Surgery* 2002; 132: 1126-1132.
  49. Roche NA, Young AE. Role surgery in mild primary hyperparathyroidism in the elderly. *BMJ* 2000; 87: 1640-1649.
  50. Carmeliet G, Van Cromphaut S, Daci E, Maes C, Bouillon R. Disorders of calcium homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003;17: 529-46.
  51. Bates D, Clark NG, Cook RI, Garber JR, Hellman R, Jellinger PS, et al. American College of Endocrinology and American Association of Clinical Endocrinologists position statement on patient safety and medical system errors in diabetes and endocrinology. *Endocr Pract*. 2005;11: 197-202.
  52. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. En: Rosen CJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 7th ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2008: 302-6.
  53. Martínez-Cordellat I: Hiperparatiroidismo: ¿primario o secundario?. *Reumatol Clin*. 2011. doi:10.1016/j.reuma.2011.06.001
  54. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med*. 2005;352: 373-9.
  55. Fuleihan Gel-H. Familial benign hypocalciuric hypercalcemia. *J Bone Miner Res*. 2002;17 Suppl 2:N51.
  56. Nissen PH, Christensen SE, Heichendorff L, Brixen K, Mosekilde L. Molecular genetic analysis of the calcium sensing receptor gene in patients clinically suspected to have familial hypocalciuric hypercalcemia: phenotypic variation and mutation spectrum in a Danish population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4373.
  57. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med*. 2004;350:1746-51.
  58. El-Hajj Fuleihan G, Brown EM, Heath III H. Familial benign hypocalciuric hypercalcemia and neonatal primary hyperparathyroidism. En: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editores. *Principles of bone biology*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2002. p. 1031-45.
  59. Bilezikian JP, Khan AA, Potts Jr JT, on behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:335-9
  60. Horwitz M, Hodak SP, Stewart AF. Non parathyroid hypercalcemia. En: Rosen CJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 7th ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2008. p. 317-22.
  61. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipien" primary hyperparathyroidism: a "forme frusta" of an old disease. *J Clin Endocrinology Metab*. 2003;88:5348.
  62. Tordjman KM, Greenman Y, Osher E, Sofer Y, Stern N. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med*. 2004;117:861.
  63. Lowe H, McMahan DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin End Metab*. 2007;92:3001.
  64. Brixen K, Mosekilde L. *Primer on the metabolic disease and disorders of mineral metabolism*, 30. Barcelona: ASBMR; 2006, 228-233.
  65. Strewler GJ. Medical approaches to primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 523-539.
  66. Jódar-Jimeno E. Consensos y guías de práctica clínica en hiperparatiroidismo primario. *Endocrinol Nutr*. 2009;56(Supl 1):41-7
  67. Tiblin S, Bondeson AG, Ljunberg O. Unilateral parathyroidectomy due to single adenoma. *Ann Surg*. 1982;195:245-51.
  68. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdaahl J. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2002;236:543-51.
  69. Russell CF, 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;93:418-21
  70. Russell CF, Laird JD, Ferguson WR. Scan-directed unilateral cervical exploration for parathyroid adenoma: a legitimate approach? *World J Surg*. 1990;14:406-9.
  71. 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; 137:1055-9.
  72. Grant CS, Thompson G, Farley D, Van Heerden J. Primary hyperparathyroidism surgical management since the introduction of minimally invasive parathyroidectomy: Mayo Clinic experience. *Arch Surg*. 2005;140:472-8.
  73. Jabiev AA, Lew JI, Solorzano CC. Surgeon-performed ultrasound: a single institution experience in parathyroid localization. *Surgery* 2009;146:569-77.
  74. Swanson TW, Chan SK, Jones SJ et al. Determinants of Tc-99m sestamibi SPECT scan sensitivity in primary hyperparathyroidism.

75. Sitges-Serra A: Paratiroidectomía selectiva en el hiperparatiroidismo primario esporádico *Cir Esp.* 2007;81(3):111-4
76. Martínez-Santos C, Martín Carvajal F, Verdugo Carballeda JM, Obispo Entrenas A, Díaz Jiménez J, Andrés Cano P et al. Utilidad de la PTH intraoperatoria y de la cirugía radioguiada en el HPTP: expectativas iniciales y situación actual. *Cir Andal* 2010; 21: 334-338
77. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack Jr BC: A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132:359-372.
78. 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: 5353-61.
79. 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;11:50-4
80. Sywak MS, Knowlton ST, Pasiaka JL, Parsons LL, Jones J. Do the National Institutes of Health consensus guidelines for parathyroidectomy predict symptom severity and surgical outcome in patients with primary hyperparathyroidism? *Surgery* 2002; 132: 1013-20.
81. Mundy GR, Cove DH, Finken R. Primary hyperparathyroidism: changes in the pattern of clinical presentation. *Lancet* 1980; 1: 1317-1320.
82. Khan KA, Bilezikian JP, Potts JT. International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Orlando, FL: AACE & ASBMR Co-Sponsored International Workshop; 2008
83. Bilezikian JP, Eastel R, Khan KA, Potts JT. New Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Special Session 30th ASBMR Annual Meeting,
84. Black CE, Berg RL, Urquhart AC. 24-Hour Urinary Calcium in Primary Hyperparathyroidism. *Clinical Medicine & Research* 2013, 11(4): 219-225
85. Heath DA. Localization of parathyroid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 523-52.
86. Utiger RD. Treatment of primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1999; 341: 1301-1302.
87. Bergson EJ, Szynter LA, Dubner S et al. Sestamibi scans and intraoperative parathyroid hormone measurement in the treatment of primary hyperparathyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:87-91.
88. Nuño Vazquez-Garza JM, Suso Alea J, Fernández Marcos C et al. Influence of quick intraoperative measurements of intact parathyroid hormone in the surgical management of primary hyperparathyroidism. *Cir Esp* 2006 Nov;80(5):289-94.
89. Hwang RS, Morris LF, Ro K et al. A selective, bayesian approach to intraoperative PTH monitoring. *Ann Surgery* 2010;251: 1112-1126
90. Martinez DA, King DR, Romshe C et al. Intraoperative identification of parathyroid gland pathology: a new approach. *J Pediatr Surg* 1995;30: 1306-9.
91. Murphy C, Norman J. The 20% rule: a simple, instantaneous radioactivity measurement defines cure and allows elimination of frozen sections and hormone assays during parathyroidectomy. *Surgery* 1999;126:1023-9.
92. Inabnet WB, Kim CK, Haber RS et al. Radioguidance is not necessary during parathyroidectomy. *Arch Surg* 2002;137:967-70.