

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN

Caracterización clínica y análisis del manejo en pacientes con hiperparatiroidismo primario e hiperparatiroidismo primario normocalcémico valorados en la Unidad de Cirugía Endocrinológica del Hospital San Vicente de Paúl entre enero 2020 y julio 2024

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Endocrinología, para optar por el título de Especialista en Endocrinología.

Dra. Sheilah Raquel Miranda Zúñiga

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio

San José, Costa Rica

2025

Dedicatoria

A mi esposo, mi mayor motivador, mi ayuda incondicional, mi lugar seguro; sin él no sería posible cumplir este sueño.

A Luci y Dani, mis tesoros anhelados e inspiración más grande.

A mis papás y a mi hermana, por creer en mí y apoyarme desde el primer día.

A mis compañeras de residencia, por hacer de este proceso algo más que la búsqueda de un título.

A Dios, porque de Él, y por Él, y para Él, son todas las cosas. Soli Deo Gloria.

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

Dra. Laura Ulate Oviedo

Médico Asistente Especialista en Endocrinología

Directora de Tesis

Dr. Berny Roldán Abellán

Médico Asistente Especialista en Endocrinología

Asesor

Dr. Javier Calvo Marín

Médico Asistente Especialista en Endocrinología

Asesor

Dr. Francis Ruíz Salazar

Coordinador Nacional del Posgrado de Endocrinología

Dra. Sheilah Raquel Miranda Zúñiga

Sustentante

Tabla de contenidos

Dedicatoria	2
Resumen	6
Abstract	8
Lista de tablas	10
Lista de figuras	11
Lista de abreviaturas	12
Introducción	13
Marco Teórico	15
Fisiología de la glándula paratiroides y sus funciones	15
Definición y clasificación	16
Epidemiología	18
Fenotipos clínicos	19
Manifestaciones clínicas	20
Diagnóstico	25
Parámetros bioquímicos	25
Estudios de imagen	26
Tratamiento	28
Seguimiento post tratamiento	33
Persistencia y recurrencia de la enfermedad	34
Curación de la enfermedad	36
Marco metodológico	37
Objetivos	37
Diseño del estudio y recolección de datos	37
Materiales y métodos	39
Resultados	42
Discusión	59

Conclusiones	71
Perspectivas a futuro	73
Limitaciones del estudio	74
Bibliografía	76

Resumen

Introducción y objetivos: El hiperparatiroidismo primario (PHPT) es un trastorno endocrino caracterizado por la producción autónoma y elevada de hormona paratiroidea (PTH). Su diagnóstico se basa en la determinación bioquímica de hipercalcemia y niveles altos o inapropiadamente normales de PTH. Con el uso sistemático de la calcemia, se ha observado un cambio en el patrón de presentación, pasando de formas con hipercalcemia severa y manifestaciones óseas y renales serias a casos con niveles de calcio normal (conocido como hiperparatiroidismo primario normocalcémico o NPHPT) y clínica mínima o inexistente. De la misma manera, el manejo ha evolucionado y el tratamiento puede ser quirúrgico (único tratamiento curativo), farmacológico o se puede optar por vigilancia activa. Este estudio pretende describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con PHPT y NPHPT al momento del diagnóstico y evaluar cómo las distintas opciones terapéuticas impactan los parámetros bioquímicos, con el fin de, posteriormente, optimizar su manejo y, de ese modo, mejorar su pronóstico a largo plazo.

Metodología: Se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo basado en análisis de registros médicos. Se estudió la información demográfica, antropométrica, antecedentes personales, valores de laboratorio, reportes de biopsia y estudios de imagen en los pacientes con PHPT y NPHPT presentados en la sesión conjunta de la Unidad de Cirugía Endocrina del Hospital San Vicente de Paúl entre enero 2020 y julio 2024.

Resultados: Se incluyeron 79 pacientes, de los cuales el 56% presentaron PHPT clásico y el 44% NPHPT. El 91.1% eran mujeres, con un 80% mayor de 50 años. Los pacientes con PHPT presentaron niveles séricos de PTH y calcemia significativamente más elevados, y la principal manifestación clínica al diagnóstico fue la osteoporosis (51.9%), seguido de la nefrolitiasis (38%). El 35% recibió manejo quirúrgico y tuvieron una mejoría significativa en calcio, fósforo y PTH post tratamiento, sin embargo, solo el 54% se catalogaron como curados (definido como valores séricos de calcio y PTH en rango normal por al menos 6 meses después de la cirugía). El único factor con una relación inversamente proporcional a la curación y con una tendencia a la significancia estadística fue el IMC (OR de 0.81; IC 95%: 0.63–0.98; $p = 0.060$).

Conclusión: Esta investigación revela que en nuestro medio una gran parte de la población con hiperparatiroidismo primario se presenta con el fenotipo normocalcémico y en la mayoría de las ocasiones con afectación ósea y renal. La cirugía demostró ser más efectiva en la normalización de parámetros bioquímicos (disminución significativa en calcio y PTH), comparado con el manejo farmacológico, a pesar de la baja tasa de curación (53.57%) comparada con la esperada. A pesar de no encontrar una variable que logre predecir de forma certera la curación, un mayor IMC podría estar asociado con una menor probabilidad de curarse.

Abstract

Introduction and objectives: Primary hyperparathyroidism (PHPT) is an endocrine disorder characterized by the autonomous overproduction of parathyroid hormone (PTH). Diagnosis is based on biochemical findings of hypercalcemia and elevated or inappropriately normal PTH levels. With the systematic use of serum calcium testing, the presentation pattern has shifted—from cases with severe hypercalcemia and prominent bone and renal manifestations to those with normal calcium levels (known as norm calcemic primary hyperparathyroidism, or NPHPT) and minimal or absent symptoms. Similarly, management has evolved, and treatment options include surgery (the only curative option), pharmacological therapy, or active surveillance. This study aims to describe the clinical and biochemical characteristics of patients with PHPT and NPHPT at the time of diagnosis and to evaluate how different treatment approaches impact biochemical parameters, to optimize management and improve long-term prognosis.

Methodology: This is an observational, descriptive, and retrospective study based on the review of medical records. Demographic, anthropometric, personal history, laboratory values, biopsy reports, and imaging studies were analyzed in patients with PHPT and NPHPT discussed in the joint session of the Endocrine Surgery Unit at Hospital San Vicente de Paul between January 2020 and July 2024.

Results: A total of 79 patients were included, of whom 56% had classic PHPT and 44% had NPHPT. Of the total, 91.1% were women, and 80% were over 50 years old. Patients with PHPT showed significantly higher serum PTH and calcium levels. The most common clinical manifestation at diagnosis was osteoporosis (51.9%), followed by nephrolithiasis (38%). Surgery was performed in 35% of patients, leading to significant improvements in calcium, phosphorus, and PTH levels post-treatment. However, only 54% were classified as cured (defined as calcium and PTH normal blood levels for at least 6 months after surgery). The only factor inversely associated with cure, showing a trend toward statistical significance, was BMI (OR 0.81; 95% CI: 0.63–0.98; $p = 0.060$).

Conclusion: This study reveals that, in our setting, a significant proportion of patients with primary hyperparathyroidism present with the norm calcemic phenotype, often accompanied

by bone and renal involvement. Surgery proved more effective than pharmacological treatment in normalizing biochemical parameters (significant reduction in calcium and PTH levels), despite a lower-than-expected cure rate (53.57%). Although no variable was found to reliably predict cure, a higher BMI may be associated with a lower likelihood of achieving it.

.

Lista de tablas

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y bioquímicas de la presentación inicial de la población.....	46
Tabla 2. Comparación de las características demográficas, clínicas y bioquímicas al diagnóstico entre los pacientes con manejo quirúrgico vs no quirúrgico.....	49
Tabla 3. Comparación del delta antes y después del tratamiento recibido entre los grupos de manejo quirúrgico y manejo no quirúrgico.....	51
Tabla 4. Comparación preoperatoria entre pacientes curados y no curados tras paratiroidectomía.....	54
Tabla 5. Características quirúrgicas y hallazgos asociados al desenlace postquirúrgico en pacientes con hiperparatiroidismo primario.....	57

Lista de figuras

Figura 1. Comparación entre PHPT y NPHPT según el tipo de criterio quirúrgico que presentó cada paciente.....	48
Figura 2. Cantidad de criterios quirúrgicos cumplidos por cada paciente.....	48
Figura 3. Comparación del calcio sérico antes y después del manejo quirúrgico y antes y después del manejo no quirúrgico.....	52
Figura 4. Comparación del fósforo sérico antes y después del manejo quirúrgico y antes y después del manejo no quirúrgico.....	52
Figura 5. Comparación de la PTH intacta antes y después del manejo quirúrgico y antes y después del manejo no quirúrgico.....	52
Figura 6. Factores asociados a la curación en pacientes con hiperparatiroidismo primario según regresión univariable.....	58

Lista de abreviaturas

AEC: Aclaramiento Endógeno de Creatinina

CaSR: Receptor Sensor de Calcio (por sus siglas en inglés)

CKD-Epi: Colaboración de Epidemiología en la Enfermedad Renal Crónica (por sus siglas en inglés)

DMO: Densidad Mineral Ósea

DXA: Absorciometría de Rayos X de energía dual (por sus siglas en inglés)

EBC: Exploración Bilateral de Cuello

EDUS: Expediente Digital Único en Salud

IC: Intervalo de Confianza

IMC: Índice de Masa Corporal

PET: Tomografía por Emisión de Positrones (por sus siglas en inglés)

PHPT: Hiperparatiroidismo Primario (por sus siglas en inglés)

PMI: Paratiroidectomía Mínimamente Invasiva

PTH: Hormona Paratiroidea o Paratohormona (por sus siglas en inglés)

NEM 1: Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1

NEM 2a: Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 2a

NPHPT: Hiperparatiroidismo Primario Normocalcémico (por sus siglas en inglés)

OR: Razón de Momios; “Odds Ratio” (por sus siglas en inglés)

RANKL: Ligando de Receptor Activador del Factor Nuclear κ B (por sus siglas en inglés)

TAC: Tomografía Axial Computarizada

TFGe: Tasa de Filtración Glomerular Estimada

UCE: Unidad de Cirugía Endocrinológica

Introducción

El hiperparatiroidismo primario es un desorden endocrino que se caracteriza por la producción autónoma y aumentada de hormona paratiroidea (PTH) que genera alteraciones en el metabolismo del calcio. (1) El diagnóstico se realiza de forma bioquímica, documentando un calcio sérico elevado asociado a una PTH intacta alta o inapropiadamente normal en dos ocasiones, separadas por al menos dos semanas. (1) Su prevalencia se describe entre 233 por cada 100.000 mujeres y 85 por cada 100.000 hombres; es más frecuente en personas de edad avanzada y varía según la etnia. (2)

Con el pasar de los años y la determinación sistemática de la calcemia, las formas de presentación clásicas con hipercalcemia severa y manifestaciones óseas y renales evidentes han disminuido y se detectan más pacientes con calcemias normales (conocidos como hiperparatiroidismo primario normocalcémico o NPHPT), con poca o ninguna clínica acompañante e incluso como hallazgo incidental al estudiar al paciente por otra patología. (1,3) La nefrolitiasis es la manifestación clínica más frecuente en nuestro escenario nacional, documentándose de forma incidental hasta en un 41.2% de los diagnosticados. (4)

Al igual que las manifestaciones clínicas, el abordaje del hiperparatiroidismo primario ha cambiado en las últimas décadas. En la mayoría de los casos, la curación definitiva se logra al remover el tejido paratiroideo hiperfuncionante mediante cirugía, con tasas de curación de >97% cuando es realizada por un cirujano experto. (5) Aquellos no curados, presentan persistencia o recurrencia de la enfermedad. Este procedimiento también se ha asociado con disminución en eventos cardiovasculares, reducción de mortalidad, reducción de fracturas de cadera y fractura en cualquier sitio, por lo que es el tratamiento indicado para todo paciente sintomático. (1,5)

En pacientes asintomáticos el tratamiento puede ser conservador. Se puede optar por vigilancia activa, manejo farmacológico, o en su defecto, cirugía, si cumplen con alguna de las indicaciones específicas para pacientes asintomáticos como calcio sérico >1.0mg/dL por encima de límite superior normal, densidad mineral ósea (DMO) con T score \leq -2.5 en cualquier sitio (columna lumbar, cadera total, cuello femoral o tercio distal de radio) o fractura vertebral, hipercalciuria >250 mg/d en mujeres y >300 mg/d en hombres, nefrolitiasis

o nefrocalcinosis, aclaramiento endógeno de creatinina (AEC) <60 cc/min o edad <50 años. (1,6) Las estrategias conservadoras (tratamiento farmacológico o vigilancia activa) en pacientes normocalcémicos o con hipercalcemia leve y sin otras comorbilidades han demostrado tener similar morbilidad, mortalidad y número de fracturas vertebrales que en los pacientes sometidos a paratiroidectomía. (7)

Las complicaciones más frecuentemente asociadas a la cirugía, como el hipoparatiroidismo transitorio o permanente y el daño al nervio laríngeo recurrente están directamente relacionadas con la experiencia del cirujano y pueden afectar la calidad de vida de los pacientes, aumentando su morbilidad y el gasto en salud. (1,55) Esto lo convierte en un procedimiento que requiere mucha pericia y debe realizarse en aquellos quienes verdaderamente no tienen otra opción o en quienes los beneficios superan a los riesgos.

Esta investigación surge de la necesidad de los servicios médicos involucrados en la atención de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, de conocer cuáles son las características clínicas principales con las que se presentan estos individuos para poder detectarlos tempranamente, cuál es el manejo más indicado para cada caso y cómo este influye en los parámetros bioquímicos alterados inicialmente producto de la enfermedad.

Marco Teórico

Fisiología de la glándula paratiroides y sus funciones

Las paratiroides son cuatro glándulas (dos superiores y dos inferiores) localizadas en la parte posterior de ambos lóbulos tiroideos, aunque puede haber variación en el número de glándulas y en su localización a lo largo del cuello. (8,9) Se desarrollan a partir de la cuarta y tercera bolsa faríngea entre la quinta y sexta semana de gestación. (8) En relación con el nervio laríngeo recurrente, las glándulas paratiroides superiores e inferiores se ubican posterior y anterior al nervio, respectivamente. (8)

Estas cuatro glándulas se componen de agrupaciones compactas de células principales dispuestas alrededor de capilares, células oxifílicas y adipocitos. (8) Las células principales sintetizan y procesan grandes cantidades de PTH de manera regulada, secretan PTH de forma rápida al sentir cambios en los niveles séricos de calcio y se replican al estar ante un estímulo crónico. (9)

La PTH es una hormona peptídica compuesta por 84 aminoácidos que inicialmente se sintetiza como pre-pro PTH de 115 aminoácidos. (9) El mayor regulador de su secreción es la concentración de calcio iónico en la sangre. Un aumento en el nivel de calcio iónico es sentido por el receptor sensor de calcio (CaSR) en la superficie de la glándula paratiroides y lo activa. Su activación genera una serie de procesos celulares que culminan con el bloqueo de la secreción de PTH. (8)

Las funciones principales de la PTH en función del órgano en que ejercen su acción de forma directa o indirecta son las siguientes: (8–10)

- Hueso: la PTH se une a su receptor en los osteoblastos y osteocitos, generando un aumento en la producción del ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL) y disminución de osteoprotegerina. Estas dos acciones permiten que la PTH estimule de forma indirecta la maduración de osteoclastos (que no expresan receptores para PTH) aumentando la resorción ósea y evitando su apoptosis. Cuando la PTH se libera de forma intermitente, puede también ayudar en la formación de hueso por medio de los osteoblastos.

- Riñón: a nivel de la rama ascendente gruesa del asa de Henle, la PTH se une a su receptor y estimula la actividad del cotransportador de sodio, calcio y cloro, aumentando la reabsorción de calcio, entre otros iones. Esto genera una disminución en la excreción de calcio urinario. Por otro lado, la PTH también actúa en el túbulo proximal, disminuyendo la reabsorción de fósforo (generando fosfaturia) y aumentando la conversión de vitamina D a su forma activa (1,25-dihidroxi vitamina D o calcitriol).
- Intestino: la vitamina D activa, formada a nivel renal por acción de la PTH, actúa en su receptor en el intestino delgado para facilitar la reabsorción de calcio y a su vez genera inhibición en la secreción continua de PTH.

Por medio de estas acciones, en presencia de hipocalcemia, la PTH permite restaurar los niveles de calcio extracelular. Una vez que el calcio se encuentra en el rango normal, las señales para aumentar la secreción hormonal disminuyen. (10,11)

Cualquier anormalidad en alguno de estos procesos fisiológicos contribuye a la fisiopatología del hiperparatiroidismo primario, particularmente el punto de ajuste en el nivel de calcio necesario para inhibir la secreción de PTH. (1)

Definición y clasificación

En la evaluación del paciente con hipercalcemia, además de una amplia historia clínica con énfasis en antecedentes de cáncer y medicamentos que alteren de forma iatrogénica los niveles de calcio, se debe incluir la medición de PTH para un adecuado diagnóstico diferencial. Entre las causas de hipercalcemia por elevación de PTH se encuentran el hiperparatiroidismo primario, secundario, terciario y las formas familiares hereditarias. (5)

El hiperparatiroidismo primario se define como la elevación del calcio sérico corregido por albúmina en presencia de PTH inapropiadamente elevada, medido en dos ocasiones separadas por al menos dos semanas. (1) Por lo general, la PTH se va a encontrar alta, pero puede estar dentro del rango normal, aunque siempre inapropiada para el nivel alto de calcio. (5) Por otro lado, el hiperparatiroidismo puede presentarse con niveles de calcio normal (total e iónico) a pesar de una elevación crónica en PTH. A esto se le conoce como hiperparatiroidismo normocalcémico y se confirma en la presencia de este patrón bioquímico en dos mediciones

separadas por al menos 3 a 6 meses y luego de descartar causas secundarias. (1) Típicamente se ha considerado como una etapa temprana o previa a las versiones hipercalcémicas, aunque con la misma capacidad de generar afectación ósea y renal. (12)

Las glándulas paratiroides también aumentan su producción de PTH fisiológicamente debido a disminución en valores séricos de calcio o vitamina D, ya sea por un síndrome de malabsorción, una ingesta insuficiente de calcio, deficiencia de vitamina D o enfermedad renal crónica. (13) A la elevación de PTH por estas causas, se le conoce como hiperparatiroidismo secundario y usualmente mantienen niveles de calcio en rango normal o bajo, por lo que se vuelve vital hacer un adecuado diagnóstico diferencial para poder distinguirlo del hiperparatiroidismo normocalcémico. (1) Por otro lado, pacientes con enfermedad renal crónica que son sometidos a trasplante renal pueden desarrollar un hiperparatiroidismo terciario, caracterizado por elevación en niveles de calcio y PTH debido a hiperplasia de las glándulas paratiroides que se vuelven autónomas luego de una exposición prolongada a un hiperparatiroidismo secundario. (14)

El hiperparatiroidismo primario puede clasificarse según la causa en hereditaria o esporádica. La forma esporádica es la más frecuente y menos de un 10% son síndromes familiares; sin embargo, la prevalencia del PHPT varía en cada síndrome. (15)

Las formas hereditarias de la enfermedad, aunque poco comunes, son clínicamente importantes por sus repercusiones orgánicas. La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM 1), caracterizada por presentar principalmente hiperparatiroidismo primario, tumores de adenohipófisis y tumores duodeno-pancreáticos, se debe a mutaciones que inactivan el gen supresor tumoral que codifica para la menina. (15,16) Entre sus características distintivas la hipercalcemia suele presentarse entre la segunda y tercera década de la vida, la pérdida de densidad mineral ósea es mayor y la enfermedad incluye a las cuatro glándulas paratiroides; por lo demás, la presentación clínica es muy similar a la de la forma esporádica. (17)

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2a (NEM 2a), también hereditaria, se presenta con hiperparatiroidismo primario, carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma y se debe a una mutación en el proto oncogén gen RET. (15) La hipercalcemia típicamente es leve o asintomática y puede presentarse como un adenoma único o hiperplasia paratiroidea, siendo esta última la más frecuente. (9) El síndrome familiar de tumor mandibular con

hiperparatiroidismo y la hipercalcemia hipocalciúrica familiar son también formas de presentación hereditarias menos frecuentes. (15)

Epidemiología

El hiperparatiroidismo primario es el tercer desorden endocrino más común y la causa más frecuente de hipercalcemia en el paciente extrahospitalario. (16) Según datos de la Clínica Mayo, en una cohorte de 1965 al 2010, desde que se introdujo la medición automatizada de calcio en los exámenes de sangre alrededor del año 1974, hubo un aumento en la incidencia de la enfermedad con una tasa de 121.7 casos por cada 100.000 personas por año. (2,18) En 1984 empezó a disminuir hasta 37.3 casos por cada 100.000 personas por año y posteriormente hubo un segundo aumento en 1998 que continuó hasta 2007. (18) Este cambio recurrente surge de los avances en técnicas de laboratorio y la introducción del tamizaje por osteoporosis. (5)

Al igual que en otras patologías endocrinológicas, esta enfermedad es más frecuente en el sexo femenino, con una relación de 3-4 mujeres por cada hombre. (5) En la actualidad, la prevalencia reportada en países desarrollados como Estados Unidos, es de 233 y 85 por cada 100.000 mujeres y hombres, respectivamente. (1) Se diagnostica principalmente en la sexta década de la vida y la exposición previa a radiación ionizante o a la terapia con litio son factores que aumentan el riesgo de desarrollarlo. (19)

Un 85-90% de los casos de hiperparatiroidismo primario se debe a la formación de un adenoma solitario en una glándula, 10-15% se presente con enfermedad multiglandular, 3% tiene adenomas múltiples, y menos de 1%, carcinoma de paratiroides. (19,20)

En Costa Rica, del 2007 al 2009, en tres hospitales centrales se estudiaron 190 pacientes con patología paratiroidea. Con una incidencia de 24.2%, el hiperparatiroidismo primario fue la patología más frecuente. (21) De estos, el 73.9% eran mujeres y 69.5% de ellas eran mayores a los 50 años de edad. (21) De igual manera, en otro estudio realizado del 2011 al 2015, en los mismos centros médicos, con 102 pacientes ya diagnosticados con hiperparatiroidismo primario, se reportó una incidencia al menos tres veces más frecuente en mujeres que en hombres, diferencia que fue más evidente en la población mayor a los 50 años. (4)

Aunque el hiperparatiroidismo normocalcémico es actualmente una de las formas más frecuentes de presentación de la enfermedad, su verdadera prevalencia sigue siendo desconocida. (22) Se estima que afecta un 10-20% de la población, sin embargo, esto varía dependiendo de los programas de tamizaje que tengan los sistemas de salud en cada país. (12)

Con respecto a las formas hereditarias de la enfermedad, el NEM1 tiene una prevalencia de 3-10 por cada 100.000 personas y el hiperparatiroidismo primario es, por mucho, la manifestación más temprana y frecuente de la enfermedad, ocurriendo hasta en 90% de los pacientes. (16,19) Tiene una distribución igual entre sexos y puede involucrar de forma sincrónica o asincrónica las cuatro glándulas paratiroides. (15) El NEM2a tiene una incidencia reportada de 1 por cada 80.000 a 200.000 nacidos vivos. (17) Puede afectar múltiples glándulas con hiperplasia o adenomas de forma asincrónica y, a diferencia del NEM1, el hiperparatiroidismo primario en este escenario ocurre en menos del 30% de los pacientes y suele aparecer más tarde, entre la tercera y cuarta década de la vida. (17)

Históricamente, las formas clásicas y severas de la enfermedad se asociaban con una alta mortalidad debido a los niveles muy elevados de calcio, sin embargo, la presentación hoy en día suele ser leve o asintomática. (23) Algunos reportes han documentado que aun con calcio ligeramente elevado existe mayor mortalidad, particularmente porque aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, metabólicas o cáncer. (1) De igual manera no se ha logrado demostrar cuál es la variable específica que explique la causalidad entre el hiperparatiroidismo primario y mortalidad.

Fenotipos y manifestaciones clínicas

Fenotipos clínicos

Antes de que se introdujera la medición de calcio de forma automatizada en los laboratorios en la década de 1970, el hiperparatiroidismo primario se presentaba con un **fenotipo sintomático**, caracterizado por complicaciones esqueléticas y renales graves. (1) La osteítis fibrosa quística, fracturas por fragilidad, enfermedad renal crónica, nefrocalcinosis, miopatía proximal, pancreatitis y el hematoma espontáneo de cuello son algunas de las manifestaciones que se observaban. (2,24)

El **fenotipo asintomático**, que es el que más frecuentemente encontramos hoy en día, no presenta síntomas ni signos evidentes y suele descubrirse de forma incidental al realizar una bioquímica sanguínea. (25)

A nivel global, la distribución de países que diagnostican pacientes sintomáticos es cada vez menor, siendo gran parte de Asia (específicamente Rusia) e India los que mayormente continúan con este tipo de presentación. (2,26) Por otro lado, en China, la prevalencia de pacientes asintomáticos ha aumentado de 42.4% a 52.5%, en Hong Kong de 5% a 59% y en Japón un 58.6% se presenta de forma asintomática. En occidente (Estados Unidos y Canadá) el 95% de los pacientes se diagnostican de forma incidental y de esos, muy pocos son sintomáticos. (26) En Brasil e Italia los asintomáticos corresponden a 81.8% y 84% respectivamente. (26) En América Latina, Costa Rica en específico, la presentación más frecuente descrita es la hipercalcemia incidental en 41.2% de los diagnosticados. (4)

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo primario surgen tanto de la elevación en PTH como de la hipercalcemia y sus efectos directos e indirectos en distintos órganos. Los signos relacionados con el nivel de calcio dependen de la severidad y la velocidad de instauración de la hipercalcemia, sin embargo, los signos clínicos no siempre se correlacionan con la severidad de la misma. (25) Entre las manifestaciones orgánicas están las siguientes:

Esqueléticas

Históricamente, en las formas severas de la enfermedad, el paciente solía presentar dolor óseo que era causado por osteítis fibrosa quística, incluyendo la aparición de tumores pardos, sin embargo, la prevalencia de osteítis fibrosa quística se ha vuelto muy rara, menor de un 2% en algunas series de casos y en un estudio prospectivo en los Estados Unidos ninguno de los pacientes la presentó. (5,26) También era común encontrar lesiones en sal y pimienta por desmineralización del cráneo, resorción de la porción distal de la clavícula, resorción subperióstica de las falanges, entre otros. (27) Hoy en día estas manifestaciones en países occidentales se describen en <5% de los diagnosticados. (5)

De igual manera, el hueso puede verse comprometido hasta en las formas leves de la enfermedad y con niveles de calcio normal o discretamente elevados. (5) El exceso de PTH aumenta el recambio óseo a favor de la resorción ósea y la densidad mineral ósea (DMO) baja, con o sin fractura, es ahora el hallazgo óseo más común en el hiperparatiroidismo primario. (25)

La prevalencia de osteoporosis es de un 50-65% en el hiperparatiroidismo primario y es particularmente alto en mujeres postmenopáusicas, adultos mayores y personas con índice de masa corporal (IMC) bajo. (28) En el hiperparatiroidismo normocalcémico también es frecuente la osteoporosis densitométrica. (12)

La absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) o densitometría ósea es el estándar de oro para valorar hueso, midiendo la cantidad relativa de calcio a nivel óseo en g/cm². (28) La pérdida ósea se evidencia más en hueso cortical (como en tercio distal del radio) y menos en hueso trabecular (como en columna lumbar), pero afecta a ambos. (24) Esta distinción es importante, ya que hasta en 11% de los casos, la osteoporosis (T score ≤ -2.5) puede ser evidente solo en radio distal, sin embargo, la DXA de radio se solicita solo en 17-54% de los pacientes diagnosticados. (28)

En la historia natural de la enfermedad, sin un abordaje quirúrgico, se ha documentado que la DMO a nivel de columna puede mantenerse estable por hasta 15 años, pero sí disminuye en cuello femoral a mediano y a largo plazo y supera la pérdida ósea esperada para la edad. (28)

Por otro lado, el riesgo de fracturas en cualquier sitio por traumas de bajo impacto se duplica en pacientes con hiperparatiroidismo primario, con un mayor riesgo en mujeres postmenopáusicas y adultos mayores frágiles, con riesgo de caídas o con otras comorbilidades asociadas. (2) Estas fracturas son más comunes en tercio distal del radio y en columna, incluyendo las fracturas vertebrales asintomáticas, y es por esto que se recomienda realizar tamizaje de rutina para valorar por fracturas vertebrales, ya sea por radiografía convencional o DXA. (5,27,28)

Renales

Los signos clásicos incluyen hipercalciuria, nefrolitiasis, nefrocalcinosis y pérdida progresiva de la función renal. (29) Estos suelen ser mucho más prevalentes en los pacientes con el fenotipo sintomático, sin embargo, los tamizajes de rutina realizados en pacientes asintomáticos han demostrado una prevalencia de 11-36% de nefrolitiasis que rara vez se vuelve sintomática. (26) La prevalencia cambia según la región donde se estudie. En Norteamérica se describe entre 12-15%, mientras que en Asia, Europa, África y Suramérica esta cifra sube a 44-51%. (30) Entre los factores de riesgo para desarrollar litos renales, además de la hipercalciuria que afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, están el sexo masculino, edad joven, excreción urinaria aumentada de oxalatos e hipomagnesuria. (1,5) Cabe resaltar que la hipercalciuria sí es un factor que predispone a litos, pero no se considera estrictamente necesaria para que se desarrollen. (24)

Los pacientes con NPHPT también se pueden presentar con nefrolitiasis, sin embargo, no está descrito el mecanismo fisiopatológico exacto por el cual lo presentan. (31) Algunas teorías mencionan que puede estar asociado con una resistencia tubular renal hacia la PTH generando una mayor excreción de calcio urinario, mientras otros estudios postulan que puede existir un polimorfismo en el gen del CaSR que puede provocar este defecto. (12) Lo que es un hecho es que se ha descrito en la literatura la presencia de litos renales desde en el 4% hasta el 29% de los pacientes con NPHPT. (12)

La nefrocalcinosis, causada por depósitos anormales de calcio y fósforo en el intersticio renal, se describe en 10% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, pero puede estar sub diagnosticado, ya que no se solicitan estudios de imagen de rutina para encontrarlo. (28)

A largo plazo, la hipercalcemia severa e hipercalciuria pueden resultar en una disminución progresiva de la función renal y una caída del aclaramiento endógeno de creatinina (AEC). (5)

Gastrointestinales

La hipercalcemia es un factor de riesgo para desarrollar pancreatitis o úlcera péptica por aumentar la secreción de gastrina, sin embargo, no suelen ser comunes en los fenotipos actuales. (5) De igual manera, en pacientes en los que se sospecha la enfermedad y se les interroga apropiadamente, con relativa frecuencia se documenta la queja subjetiva de dolor abdominal recurrente, náusea o pérdida del apetito. (32) El síntoma más frecuente descrito es la constipación, que se reporta hasta en 30% de los pacientes. (5,25)) La hipercalcemia puede generar estos síntomas al aumentar la excitabilidad muscular y culminar en atonía gastrointestinal. (25)

Cardiovasculares

La hipertensión arterial es frecuente en el hiperparatiroidismo primario, aunque se desconoce su fisiopatología exacta. (5) Los posibles mecanismos son la elevación de PTH que puede afectar la vasodilatación del endotelio, un aumento en la relación aldosterona–renina o un aumento en la respuesta endotelial a las catecolaminas mediado por hipercalcemia. (25) También se ha documentado miocardiopatía hipertrófica, sobre todo de ventrículo izquierdo, lesiones vasculares degenerativas como calcificaciones valvulares, arritmias, disfunción endotelial y enfermedad arterial coronaria. (33) Estas son las causantes del aumento de la mortalidad en el hiperparatiroidismo primario. (23)

Neuromusculares

Las formas clásicas de la enfermedad solían presentar debilidad muscular severa e incluso marcha atáxica. (5) En las formas actuales es más frecuente la queja de artralgias, fatiga, calambres, parestesias y mialgias que afectan principalmente los grupos musculares proximales y se manifiestan como debilidad. (24) Estos se describen hasta en 50% de los diagnosticados. (26) Las alteraciones en la función neuromuscular pueden verse también en pacientes asintomáticos. Una cohorte danesa observó disminución en la fuerza muscular y alteración postural en 58 pacientes asintomáticos y recientemente, se demostró una prevalencia similar de síntomas neuromusculares, medidos por un cuestionario, en pacientes hipercalcémicos y normocalcémicos, con una prevalencia de 15-33% y 25-47%, respectivamente. (24)

Neuropsiquiátricas

Los síntomas neuropsiquiátricos tienen una prevalencia que va de 3-50% y la mayoría se reportan en las formas severas de la enfermedad. (25) Algunos de los signos documentados son fatiga, depresión, ansiedad, pérdida de la memoria, dificultad para concentrarse, desórdenes del sueño, ideación suicida, delirio, déficit cognitivo y demencia. (3,5)

Los pacientes sintomáticos con hipercalcemia severa que se instaura de forma aguda, sin lugar a duda, pueden tener un estado mental alterado, sin embargo, con hipercalcemias leves, no está claro si alteraciones más sutiles en la función neurocognitiva de los pacientes se puede relacionar específicamente con el hiperparatiroidismo primario. (1) Las guías actuales, no recomiendan realizar tamizajes neuropsiquiátricos de rutina a estos pacientes, ya que no se ha podido establecer una asociación clara. (5)

Metabólicas

Los desórdenes en el metabolismo de la glucemia (resistencia a la insulina, intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus tipo 2) se han descrito con una prevalencia de 41 a 86% en los pacientes con hiperparatiroidismo primario. (5) En estudios in vitro, se ha demostrado que la PTH altera las vías de señalización de la insulina al promover la fosforilación inhibitoria de proteínas unidas a los receptores de insulina. (28) Por otro lado, en un estudio con 3118 pacientes con hiperparatiroidismo primario, el 45% tenían un IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$ con una media de 29.2kg/m^2 . (34) Estas anormalidades metabólicas llevan a un aumento en morbilidad de estos pacientes.

En general, en la población sin hiperparatiroidismo primario, la obesidad se asocia con disminución en la prevalencia de osteoporosis, aumento en el riesgo de nefrolitiasis y aumento en niveles de PTH. Un estudio demostró que los pacientes con obesidad (IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$) tienen mayor probabilidad de presentar hipercalciuria, nefrolitiasis y menor probabilidad de presentarse con osteoporosis. (35)

Diagnóstico

Parámetros bioquímicos

Se discutió previamente acerca de la definición de hiperparatiroidismo primario y la necesidad de tener al menos dos mediciones separadas por dos semanas de calcio sérico elevado junto con una PTH elevada o inapropiadamente normal (preferiblemente las pruebas de segunda o tercera generación) para confirmar el diagnóstico. (1)

Se ha demostrado que ninguna de las fórmulas utilizadas para corregir el nivel de calcio en función de la albúmina puede reflejar con precisión el verdadero estado del calcio sérico en el paciente. (14) Por ello, se recomienda medir el calcio iónico, especialmente cuando hay sospecha de hiperparatiroidismo normocalcémico o condiciones que puedan alterar el calcio total. (5) La medición de calcio iónico representa desafíos de procedimiento en la recolección y análisis de la muestra por lo que el calcio total se utiliza en muchos casos como el valor nuestro contexto nacional (específicamente en los centros de salud de la seguridad social) se sigue utilizando el calcio total corregido. (14,25)

La medición de creatinina sérica evalúa la función renal y permite estimar la tasa de filtración glomerular por medio de fórmulas validadas como la CKD-Epi. (25) Otro parámetro complementario a medir es la calciuria en 24 horas que predice cuáles pacientes tienen mayor riesgo de nefrolitiasis y ayuda a diferenciar entre patologías como la hipercalcemia hipocalciúrica familiar. (13) Este estudio debe solicitarse junto con una creatinuria concomitante para asegurar una adecuada recolección de la muestra e inclusive se recomienda la medición simultánea de sodio urinario por el efecto conocido de la hipernatriuria sobre la hipercalciuria. (25) Niveles por encima de 250mg/24h en mujeres y 300 mg/24h para hombres son catalogados como hipercalciuria, sin embargo, niveles normales no descartan el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. (1)

El nivel sérico de 25 hidroxí vitamina D hace posible identificar si el paciente tiene suficiencia, insuficiencia o deficiencia de la misma y si es necesaria la suplementación en los casos de hiperparatiroidismo secundario para disminuir los niveles de PTH, ya que por retrocontrol, niveles bajos de vitamina D aumentan los de PTH. (33)

Por último, el fósforo sérico también debe solicitarse al iniciar el abordaje diagnóstico y por lo general, aquellos con hiperparatiroidismo primario suelen tener niveles bajos, aunque hay otras causas que llevan a hipofosfatemia por lo que no es un criterio como tal. (25) En un estudio, se evaluó la relación calcemia/fosfatemia y se documentó que una relación mayor a 3.5mg/dL era indicador de hiperparatiroidismo primario con una sensibilidad de un 95% y especificidad de 93%. (25)

Con respecto a las manifestaciones metabólicas, de acuerdo con las guías actuales de manejo, no hay una recomendación específica sobre el tamizaje o abordaje de estas condiciones. (1)

Estudios de imagen

No se recomienda solicitar estudios de imagen para el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. Sin embargo, una vez confirmado el diagnóstico bioquímico y definida la indicación quirúrgica, se deben realizar estudios de imagen para localizar la(s) glándula(s) hiperfuncionante(s), con el objetivo de determinar si el paciente es candidato a una cirugía mínimamente invasiva o a una exploración bilateral de cuello. (36)

Actualmente, la estrategia se basa en la combinación de ultrasonido de paratiroides y pruebas de medicina nuclear con una sensibilidad de 81-95% y valores predictivos positivos >97%. (5) En casos especiales, se pueden utilizar estudios adicionales como una tomografía axial computarizada (TAC) en 4D, resonancia magnética, biopsia por aspiración con aguja fina o la determinación de PTH en el lavado de aguja. (36)

El ultrasonido de paratiroides se recomienda en todos los casos en los que se considera tratamiento quirúrgico. Entre sus ventajas destacan su bajo costo, carácter no invasivo y buen desempeño; sin embargo, su efectividad depende del operador. (36) Las lesiones hiperfuncionantes en paratiroides se describen como estructuras homogéneas, hipoeoicas, con vascularización periférica y suelen estar separadas del parénquima tiroideo por una interfase hiperecoica. (5) En enfermedad multiglandular, paciente con exceso de peso o con antecedente de cirugía de cuello, la sensibilidad de este estudio disminuye. (36)

La gammagrafía de paratiroides se realiza con sestamibi acoplado a tecnecio-99 que se acumula de forma no selectiva a células ricas en mitocondrias, como en las lesiones

hiperfuncionantes de paratiroides. (9) Este estudio permite localizar glándulas ectópicas y cuando se utilizan protocolos con otros isótopos como yodo 123 su eficacia aumenta; sin embargo, su capacidad de localización disminuye cuando se trata de enfermedad multiglandular, adenomas intratiroides o adenomas pobres en células oxifílicas. (37) Entre otras limitaciones, el sestamibi también es captado en ganglios linfáticos, tejido graso y tejido tiroideo y la gammagrafía está contraindicada en embarazo, no se recomienda en lactancia y requiere de una preparación especial. (36,37)

En un estudio previo en Costa Rica, el ultrasonido demostró una tasa de acierto de localización de la lesión culpable de 59.2% mientras la gammagrafía con sestamibi un 69.3%. (4)

La tomografía axial computarizada tipo 4D con contraste, es específica para localizar patología paratiroidea y se solicita en caso de no localizar la lesión con las dos pruebas previas. (37) Tiene la ventaja de requerir poco tiempo para su realización y posee una alta sensibilidad, incluso en lesiones pequeñas; sin embargo, presenta la limitación de irradiar el tejido tiroideo sano y la necesidad de utilizar medio de contraste. (1,37)36) Las lesiones de paratiroides se ven hipodensas sin el medio de contraste, con un gran realce en fase arterial y lavado en fase venosa. Un rápido realce y lavado son típicos de los adenomas. (36)

Como segunda o tercera línea, la resonancia magnética es una opción para localizar glándulas paratiroides anormales y entre sus ventajas están que no es invasiva, no irradia al paciente y no necesita medio de contraste, pero tiene una menor sensibilidad. (5,36)) Por último, se recomienda realizar una biopsia por aspiración con aguja fina en casos en los que se necesita confirmar que el nódulo valorado por ultrasonido es de origen paratiroideo, por ejemplo, en nódulos que aparentan intratiroides o en una posición atípica o en caso de persistencia o recurrencia postoperatoria, estando esta contraindicada en los casos en los que se sospecha de carcinoma de paratiroides. (36)

Por último, uno de los estudios de imagen con mejor rendimiento es la tomografía por emisión de positrones (PET) junto con TAC utilizando el radiotrazador 18F-colina. Se reporta una sensibilidad de 90-95% y en algunos estudios ha superado a la gammagrafía en eficacia. (36) Genera una menor dosis de radiación que la tomografía 4D y no requiere uso de medio de contraste. (37) Sin embargo, el estudio es costoso y está asociado con falsos positivos dado

que el radiotrazador es captado por ganglios linfáticos inflamados, tiroiditis autoinmune o nódulos tiroideos y falsos negativos en casos de hipercalcemia moderada con PTH alta. (37)

Tratamiento

Como en cualquier decisión terapéutica, el manejo del hiperparatiroidismo primario debe considerar los riesgos y beneficios de cada opción de tratamiento. Sin embargo, en esta patología en especial se ha vuelto difícil predecir el beneficio real de una modalidad terapéutica, tomando en cuenta que la mayoría de los pacientes se diagnostican en una etapa preclínica. (1) Por esta razón, las guías más recientes recomiendan un enfoque basado en el órgano blanco afectado para distinguir entre pacientes con y sin daño atribuible al hiperparatiroidismo primario. (1,5)

Algunos de los órganos principales afectados por esta patología, como el hueso, necesitan un seguimiento a largo plazo para poder determinar si realmente hay un beneficio con el tratamiento. (27) La osteoporosis y la nefrolitiasis son signos clínicos multifactoriales y es complejo anticipar el beneficio real al tratar nada más el hiperparatiroidismo. Por otro lado, el tiempo necesario para observar el impacto de una intervención debe individualizarse según la expectativa de vida de cada paciente. (38)

En general, los pacientes con mayor riesgo de complicaciones secundarias a la patología de base son los que mayor beneficio potencial van a obtener del tratamiento. (39) En última instancia, la decisión sobre el manejo adecuado de cada paciente puede cambiar con el tiempo y adaptarse según la evolución de los signos clínicos, la aparición de nuevos daños orgánicos, la decisión del paciente o la recomendación del médico tratante. (40)

Las guías clínicas dan recomendaciones puntuales para orientar a los pacientes y especialistas a identificar los aspectos importantes de cada opción de manejo, estas se discutirán a continuación.

Manejo quirúrgico

La paratiroidectomía sigue siendo el único tratamiento definitivo para el hiperparatiroidismo primario y a todo paciente sintomático o con evidencia de lesión a órgano blanco se le debe ofrecer la opción de cirugía. (33) Las tasas de curación son altas y pueden llegar hasta 97%

cuando se realiza por un cirujano experto. (5) Sin embargo, en pacientes asintomáticos existe el debate de en qué momento es apropiada la intervención quirúrgica.

Los criterios actuales para considerar cirugía en cualquier paciente diagnosticado son los siguientes: (1)

- Calcio sérico >1.0mg/dL por encima del límite superior normal
- DMO con T score \leq -2.5 en cualquier sitio (columna lumbar, cadera total, cuello femoral o tercio distal de radio) o fractura vertebral detectada por radiografía convencional, TAC, resonancia magnética o la herramienta de evaluación de fracturas vertebrales en DXA
- Hipercalciuria >250mg/d en mujeres y >300mg/d en hombres
- Nefrolitiasis o nefrocalcinosis detectada por radiografía convencional, ultrasonido u otra modalidad de imagen
- AEC <60cc/min
- Edad <50 años

Cumplir con al menos uno de estos criterios ya justifica la cirugía. A pesar de esto, un estudio estadounidense reportó que menos del 40% de los pacientes que cumplen criterios quirúrgicos finalmente se operan. (39)

Los individuos asintomáticos, sin daño a órgano blanco y que no cumplen con estos criterios pueden optar por un manejo conservador con vigilancia activa, sin embargo, se ha descrito que una tercera parte de los pacientes con las formas más leves de la enfermedad va a desarrollar signos de progresión, por lo que, si lo desean, pueden someterse a cirugía tempranamente, de forma electiva. (19)

El avance de las imágenes prequirúrgicas ha permitido que las cirugías sean cada vez más localizadas y con menos riesgos. Sin embargo, las complicaciones dependen también de factores como las comorbilidades del paciente, el tamaño de la lesión, si es una glándula afectada o varias y sobre todo, la experiencia del cirujano. (41)

El tipo de cirugía va a estar determinada por la localización prequirúrgica efectiva de la(s) glándula(s) hiperfuncionante(s). (41) La paratiroidectomía mínimamente invasiva (PMI) se

define como el abordaje quirúrgico unilateral guiado por imágenes prequirúrgicas para remover la única glándula afectada. (40) Puede alcanzar una tasa de éxito de un 98% en manos de un experto y cuando se realiza con una medición intraoperatoria de PTH mejora su rendimiento. (5) Si la PTH disminuye un 50-65% del nivel basal medido previo a la incisión se considera una cirugía exitosa. (19,42) Este abordaje se relaciona con estancias hospitalarias más cortas, incisiones más pequeñas y menor costo en general. (1) Cuando se le suma la PTH intraoperatoria, puede aumentar el costo y el tiempo operatorio, pero también la precisión y efectividad de la cirugía. (43)

Por otro lado, la exploración bilateral de cuello (EBC) consiste en explorar las cuatro glándulas con el objetivo de reseca la o las que macroscópicamente luzcan más grandes. (5) Tiene una tasa de éxito de un 97% en manos expertas y es la opción preferida cuando las imágenes prequirúrgicas son negativas, cuando hay enfermedad multiglandular, como en el caso del NPHPT o cuando ya hubo una cirugía fallida. (5,19) Esta técnica quirúrgica supone un mayor tiempo operatorio, incisiones más grandes, mayor probabilidad de síntomas postquirúrgicos y un costo mayor por la posibilidad de mayor estancia hospitalaria, sin embargo, como se realiza inspección de las cuatro glándulas, históricamente tienen mejores tasas de curación. (5)

Comparando la tasa de éxito (definida como calcio normal postquirúrgico) a los 6 meses entre los dos tipos de cirugía, un metanálisis de Cochrane reportó 132 de 136 pacientes (97.1%) que se les había realizado paratiroidectomía mínimamente invasiva vs. 129 de 130 pacientes (99.2%) que se les había realizado exploración bilateral de cuello, como un éxito operativo. (43) A los 5 años postcirugía las proporciones fueron de 90% y 95%, respectivamente. (43)

Interesantemente, las complicaciones postquirúrgicas como la parálisis permanente del nervio laríngeo recurrente y el hematoma de cuello tienen similar prevalencia en ambos abordajes, con <1% y 0.5% respectivamente. (5) La incidencia de hipocalcemia postquirúrgica varía desde 5 hasta 52% y el número de glándulas reseca es el principal predictor de este efecto adverso. (40) La hipocalcemia en la mayoría de los casos suele ser transitoria y leve, y solo en un 5% se vuelve permanente. (40) Sin embargo, con una paratiroidectomía mínimamente invasiva, la hipocalcemia postquirúrgica es menor ya que las glándulas conservadas están intactas. (19) En algunos casos, luego de la remoción de la glándula afectada el paciente

puede sufrir el llamado “síndrome de hueso hambriento”, caracterizado por hipocalcemia severas con PTH alta secundario a una rápida remineralización ósea. (19)

El abordaje quirúrgico recomendado en pacientes con NEM 1 y 2 es la paratiroidectomía subtotal con la extracción de tres glándulas y media o una paratiroidectomía total con autotrasplante de una de las glándulas. (16) El objetivo es corregir la hipercalcemia y los efectos adversos de la PTH elevada, tratando de evitar el hipoparatiroidismo a largo plazo. (19)

El carcinoma de paratiroides es raro y pocas veces se diagnostica histológicamente previo a la cirugía, sin embargo, cuando sí se tiene el reporte de la biopsia o hay una alta sospecha, se prefieren abordajes radicales con resecciones en bloque para remover tejido circundante y ganglios linfáticos del compartimento central que podrían estar comprometidos. (19) En el caso de que la glándula paratiroides afectada se encuentre en una ubicación ectópica, como en mediastino, se realizan esternotomías o toracotomías para lograr su extracción. (19)

En una cohorte con 16.374 pacientes con hiperparatiroidismo primario, la paratiroidectomía se asoció con una disminución de 16% en riesgo de eventos cardiovasculares, 41% de mortalidad, 22% de fracturas de cadera y 17% de cualquier fractura. (44) Por otro lado, un estudio danés con 6884 pacientes con el diagnóstico demostró un aumento en el riesgo de muerte, fracturas de cadera y fractura osteoporótica mayor en aquellos a quienes se les brindó manejo conservador. (5) Por último, un estudio randomizado, controlado, con 191 pacientes con hiperparatiroidismo primario en quienes se comparó el efecto de la cirugía contra manejo conservador, documentó que el grupo intervenido tuvo similar morbilidad, mortalidad y número de fracturas vertebrales que el grupo observacional. (45) Por esta heterogeneidad en los resultados es que las guías y asociaciones endocrinológicas recalcan la importancia de individualizar cada caso.

Manejo conservador

Este régimen de tratamiento se prefiere en pacientes adultos mayores con comorbilidades, en pacientes con contraindicaciones para la cirugía o anestesia, pacientes que no cumplen con los criterios quirúrgicos descritos previamente, aquellos que no están dispuestos a someterse a cirugía o en algunos casos de enfermedad persistente o recurrente. (5)

Los individuos que no se someten a cirugía deben tener un seguimiento riguroso que incluye medición anual de calcemia, vitamina D, función renal, PTH. La densitometría de tres puntos se debe solicitar máximo cada 2 años y si es normal, puede ser menos frecuente. (1) Con este enfoque recomendado para la monitorización, los pacientes pueden volverse candidatos a la cirugía en cualquier momento del seguimiento, sobre todo si cumplen con alguno de los siguientes criterios: (1)

- Calcio sérico se vuelve consistentemente $>1\text{mg/dL}$ por encima del límite superior normal
- Fractura no traumática
- Litiasis renal
- Disminución significativa de la DMO ($>$ cambio mínimo significativo de la medición y hasta un T score ≤ -2.5)
- Reducción significativa en la depuración de creatinina (con un promedio de >3 cc/min en un período de 1 a 2 años) hasta <60 cc/min, si se asocia con otros cambios que indiquen progresión.

De igual manera, la cirugía no siempre se realiza y a los pacientes que persisten con hipercalcemia moderada a alta o que tienen DMO baja y con alto riesgo de fractura, se les ofrece terapia médica.

Para comenzar, no se recomienda aconsejar a los pacientes a disminuir la ingesta de calcio de la dieta ya que esto puede empeorar aún más la elevación de PTH y sus efectos adversos. (5) Se recomienda una ingesta diaria por adulto de aproximadamente 1000-1200 mg de calcio proveniente de todas las fuentes. (1) De igual manera, la insuficiencia de vitamina D puede estimular aún más la síntesis y secreción de PTH por lo que la recomendación es suplementar hasta alcanzar niveles >30 ng/mL. (1)

El principal tratamiento farmacológico utilizado en pacientes con hiperparatiroidismo primario es la familia de bifosfonatos. El alendronato ha demostrado mejorar DMO y disminuir el recambio óseo, aunque sin una reducción importante en concentración de calcio sérico. (1) También mejora DMO en hiperparatiroidismo normocalcémico. (27) Otro bifosfonato, pero de administración intravenosa, el ácido zoledrónico, suele utilizarse para tratar la osteoporosis, pero también en caso de crisis hipercalcémica para frenar la resorción

ósea osteoclástica y disminuir calcemia, con el efecto no deseado de que aumenta PTH. (7,46)

El denosumab utilizado por 2 años demostró mejoría en DMO en todos los sitios, sin embargo, no afecta la calcemia, aunque sí puede aumentar PTH hasta un 28%. (1,47)) Un estudio retrospectivo con 90 pacientes con osteoporosis u osteopenia tratados con 60 mg cada 6 meses de denosumab (41 pacientes) o 4-5mg anuales de ácido zoledrónico (49 pacientes) demostró un aumento en niveles de PTH en 36.58% y 18.36% de los pacientes, respectivamente. (48)

Los estrógenos aumentan un 7.3% la DMO en columna lumbar comparado con placebo, sin embargo, el efecto en la reducción de calcio sérico es inconsistente y no suele ser el tratamiento inicial en pacientes con hiperparatiroidismo primario. (1)

El cinacalcet, a diferencia de los otros fármacos, sí disminuye el nivel de calcio sérico sin tener efecto sobre la densidad ósea. (1) Su efecto sobre la calcemia se mantiene siempre y cuando se continúe el tratamiento; al suspenderlo los niveles vuelven a los iniciales. (7) No existe una guía que indique el nivel de calcio necesario para empezar el tratamiento, sin embargo, se suele utilizar cuando supera los 11 mg/dL. La dosis de 30 mg dos veces al día logra mantener la calcemia en rango normal. (5)

En el contexto de hipercalcemia, las tiazidas, específicamente la hidroclorotiazida en dosis de 12.5–50 mg/d reduce la excreción renal de calcio y los niveles de PTH sin aumentar de forma significativa el calcio sérico. (5)

Seguimiento post tratamiento

El seguimiento de los pacientes en quienes se decide dar manejo conservador consiste en realizar exámenes de sangre anuales que incluyan calcemia, vitamina D, función renal y PTH junto con una densitometría de tres puntos cada 2 años o, en caso de estar normal, con menor frecuencia. De esta manera, se pueden detectar los casos que en el tiempo pasan a ser candidatos a cirugía por deterioro orgánico. (49)

En caso de brindar tratamiento farmacológico es necesario medir calcio sérico al menos cada 3 meses el primer año y al cumplir el año solicitar vitamina D, creatinina, AEC y calciuria.

(49) Es también vital tener en cuenta los efectos adversos de cada uno de los fármacos y educar a los pacientes a detectarlos a tiempo para tomar la mejor decisión con respecto a ellos. Si el paciente se encuentra en tratamiento con tiazidas, se debe medir calciuria al menos 2 veces al año. (38)

En el caso de los pacientes que son sometidos a cirugía, lo primero a vigilar en el postquirúrgico inmediato es la instauración de hipocalcemia para valorar si amerita iniciar suplementación con calcio oral y vitamina D. (49) La frecuencia de este monitoreo depende del grado de hipocalcemia. Se debe medir en simultáneo, el nivel de PTH para distinguir entre hipoparatiroidismo (PTH normal o baja, hipocalcemia, hiperfosfatemia, calciuria normal) o síndrome de hueso hambriento (PTH normal o alta, hipomagnesemia, hipofosfatemia, calciuria baja). (49) El 70-80% de los pacientes recupera la función paratiroidea normal un mes post cirugía.

Ya se ha comprobado en estudios previos que existen factores que pueden determinar qué tan probable es que un paciente vaya a persistir con hipoparatiroidismo post cirugía. La determinación de PTH intraoperatoria y sobre todo la medición post excisional, en caso de que esté <10 pg/mL, se asocia con hipocalcemia hasta 6 meses post cirugía. Un descenso en PTH de 70% (en caso de ser normohormonal) o de 88% (en caso de ser un hiperparatiroidismo primario) se asocian con hipocalcemia postquirúrgica con un alto valor predictivo negativo y especificidad. (42)

Estudios observacionales de 1 año post cirugía reportan estabilidad o mejoría de la DMO y reducción de la incidencia de fracturas. (44) En muchos casos, la función renal no mejora y el riesgo de nefrolitiasis disminuye, pero no desaparece por completo. Luego del primer año de la cirugía se necesita otra evaluación médica con exámenes de sangre que incluyan calcemia, vitamina D, creatinina, AEC y DMO en caso de presentar mediciones bajas prequirúrgicas y PTH solo en casos de hiperparatiroidismo normocalcémico. (49)

Persistencia y recurrencia de la enfermedad

El hiperparatiroidismo primario persistente se refiere al mantenimiento de la hipercalcemia post quirúrgica o aparición de hipercalcemia <6 meses post cirugía, mientras que el

hiperparatiroidismo primario recurrente es la aparición de hipercalcemia >6 meses post cirugía cuando inicialmente había normalizado la calcemia. (50)

El riesgo de persistencia o recurrencia luego de una paratiroidectomía en un centro especializado es de 2.5-5%. (50) Si esto sucede, se debe confirmar el diagnóstico nuevamente ya que, en ocasiones, la elevación persistente de PTH puede deberse a una deficiencia o insuficiencia de vitamina D, enfermedad renal o síndrome de hueso hambriento. (3,50)

La principal causa de persistencia de la enfermedad en los centros no experimentados es la remoción fallida de las glándulas afectadas. (50) Si el adenoma fue removido y se confirma por biopsia, existe la posibilidad de que haya un segundo adenoma sincrónico, ectópico o enfermedad multiglandular. (50) Por otro lado, una recurrencia sugiere una nueva condición paratiroidea que no estaba presente previamente, como un adenoma asincrónico. (50) Este tipo de recurrencias ocurren usualmente en las formas hereditarias de la enfermedad. (16)

En el caso del carcinoma de paratiroides, la recurrencia ocurre en 30-67% de los casos en un estimado de 2 a 5 años post cirugía, sin embargo, se han descrito hasta 20 años después. (51) Entre los factores de riesgo están la enfermedad agresiva con niveles de calcio >15 mg/dL, PTH >700 pg/mL, tamaño tumoral >3 cm, estadio N1, resección quirúrgica incompleta, rotura de la cápsula, invasión vascular, índice de proliferación >5%, entre otros. La supervivencia a 5 años es de un 83% y a 10 años 66%. (51)

Si se confirma la recurrencia o persistencia, se debe solicitar nuevamente un estudio de imagen para localizar la glándula. (49) Una vez localizada la lesión, se debe valorar el riesgo-beneficio de una reintervención. Las tasas de fallo y de complicaciones son mayores en una segunda cirugía, pero pueden corregir la hipercalcemia hasta en 90% de los casos. (50) Si se decide reintervenir al paciente, igual este debe contar con un adecuado seguimiento a largo plazo para monitorizar parámetros bioquímicos y vigilar si hay aparición de nuevas manifestaciones orgánicas. Si es necesario, se le puede brindar tratamiento farmacológico como tratamiento y prevención de complicaciones. (3)

Curación de la enfermedad

Para hablar de curación de la enfermedad en un paciente con PHPT este debe tener niveles séricos normales de calcio total y PTH intacta por al menos 6 meses luego de la intervención. (46,49) Sin embargo, en pacientes con NPHPT, que por definición presentan niveles normales de calcio desde el inicio, se ha utilizado solo el nivel de PTH para establecer la curación. (12) Algunos estudios sugieren usar un nivel más estricto de PTH post quirúrgico para catalogar como curados a estos pacientes, específicamente sugieren una disminución de al menos un 50% del nivel previo a la cirugía y que se encuentre dentro del rango normal. (12)

Por otro lado, siempre, para hablar de curación, los pacientes deben haber sido sometidos a cirugía, de otro modo, a pesar de que tengan un buen control bioquímico y clínico, no se consideran curados. (38) Sin embargo, es posible, por los tratamientos farmacológicos con los que contamos hoy en día, que los exámenes de laboratorio se normalicen e incluso las manifestaciones clínicas cedan. (7)

El descenso de la PTH intraoperatoria también se puede utilizar como herramienta para predecir la probabilidad de cura. Se afirma que un descenso de un 50% del nivel basal es muy sugestivo de curación al remover la lesión hiperfuncionante y esta medición, en centros especializados, se puede realizar intraoperatoriamente. (42)

Marco metodológico

Objetivos

Objetivo general:

Caracterizar las manifestaciones clínicas y el manejo de los pacientes con hiperparatiroidismo primario e hiperparatiroidismo primario normocalcémico valorados en la Unidad de Cirugía Endocrinológica del Hospital San Vicente de Paúl entre enero 2020 y julio 2024.

Objetivos específicos:

1. Describir y comparar las características clínicas y bioquímicas de la presentación inicial de los pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario e hiperparatiroidismo primario normocalcémico al momento del diagnóstico.
2. Analizar el impacto del manejo quirúrgico en cuanto a mejoría de parámetros bioquímicos, curación de la enfermedad y complicaciones en los pacientes con hiperparatiroidismo primario e hiperparatiroidismo primario normocalcémico.
3. Determinar factores en la evaluación inicial que predican la posibilidad de curación en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

Diseño del estudio y recolección de datos

Es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de registros médicos, con exención del consentimiento informado. No se realizan técnicas de muestreo ya que se trabaja con población total.

Se revisaron los libros de actas del 2020 al 2022 y las listas de pacientes de las sesiones del 2023 al 2024 del servicio de Endocrinología del Hospital San Vicente de Paúl donde se anotan los pacientes que se presentan en sesión de la Unidad de Cirugía Endocrinológica. Se identificaron un total de 87 pacientes con el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario valorados en dicha sesión entre enero 2020 y julio 2024. Posteriormente, se analizaron los 87 expedientes y se seleccionaron 79 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- Personas mayores de 18 años.
- Diagnóstico bioquímico de hiperparatiroidismo primario.
- Caso presentado en sesión de la unidad de cirugía endocrina del HSVP entre enero 2020 y julio 2024.
- Contar con una consulta de seguimiento como mínimo seis meses posteriores a iniciar el manejo conservador o de realizada la cirugía.

Criterios de exclusión:

- Presencia de enfermedad renal crónica con terapia de reemplazo renal, antecedente de trasplante renal o sospecha de hiperparatiroidismo terciario.
- Pacientes que no pertenecen al área de atracción del HSVP y, por ende, no recibieron su tratamiento ni seguimiento en dicho centro médico.
- Expedientes digitales con información incompleta.

Análisis estadístico

Los análisis se realizaron utilizando R (versión 4.3.1). Se aplicaron métodos descriptivos y comparativos para caracterizar a la población con hiperparatiroidismo primario según su presentación bioquímica (normocalcémico vs hipercalcémico), la decisión terapéutica (cirugía vs no cirugía), y la respuesta al tratamiento (curado vs. no curado).

Las variables continuas se describieron mediante medianas e intervalos intercuartílicos (P25–P75), dado que la mayoría no cumplía con supuestos de normalidad según la prueba de Shapiro-Wilk. Las comparaciones entre grupos se realizaron utilizando la prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras independientes o pareadas, según correspondiera.

Las variables categóricas se describieron como frecuencias absolutas y proporciones, y se compararon entre grupos mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando se observaron frecuencias esperadas bajas.

Para evaluar la asociación entre características clínicas y la probabilidad de curación quirúrgica, se ajustaron modelos de regresión logística univariada. Las variables con mayor plausibilidad biológica y significancia estadística se incorporaron en un modelo multivariado. Se reportaron los odds ratios (OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%) y valores de p, y se representan visualmente mediante forest plots.

En las comparaciones pre y postratamiento, se realizaron análisis pareados dentro del grupo quirúrgico. Además, se compararon los valores postratamiento entre pacientes operados y no operados, así como los cambios netos (Δ) para estimar diferencias atribuibles al tratamiento.

Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Materiales y métodos

Para la recolección de variables se establecieron las siguientes definiciones:

- Sexo: identificación biológica y fisiológica que defina a hombre y mujer.
- Edad: años cumplidos a la fecha del diagnóstico del hiperparatiroidismo primario.
- IMC: relación del peso del paciente en kilogramos dividido entre la talla al cuadrado en metros al momento del diagnóstico.
- Forma de hallazgo: razón por la cual se diagnosticó al paciente con hiperparatiroidismo primario. En este caso entre hallazgo incidental, por antecedente heredofamiliar de síndrome genético o por ser sintomático
- Litiasis renal: presencia de cálculos renales en el pasado o en el presente documentado por radiografía, ultrasonido u otra imagen.
- Osteoporosis: enfermedad ósea caracterizada por la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y el deterioro de la microarquitectura del hueso que aumenta el riesgo de fracturas. Medido por densitometría ósea (DXA) de columna, cuello femoral, cadera total o radio distal.
- Fractura osteoporótica: historia de fractura que ocurre como resultado de un trauma mínimo en un paciente con osteoporosis.
- Aclaramiento endógeno de creatinina (AEC) $<60\text{cc/min}$: parámetro que estima la tasa de filtración glomerular y refleja la capacidad de los riñones para eliminar la

creatinina de la sangre. Un valor inferior a 60cc/min indica una disminución en la función renal.

- Calcio al momento del diagnóstico: nivel de calcio sérico medido al momento del diagnóstico.
- Fósforo al momento del diagnóstico: nivel de fósforo sérico medido al momento del diagnóstico.
- Vitamina D al momento del diagnóstico: principal forma circulante de la vitamina D en sangre.
- PTH al momento del diagnóstico: nivel de PTH sérica medida al momento del diagnóstico.
- Creatinina al momento del diagnóstico: nivel de creatinina sérica medida al momento del diagnóstico
- Calciuria al momento del diagnóstico: nivel de calcio excretado en orina durante 24h.
- Glándula(s) hiperfuncionante(s) localizable(s) en estudio de imagen: localización de la(s) glándula(s) paratiroidea(s) afectada(s) ya sea por ultrasonido o gammagrafía de paratiroides.
- Recibió manejo quirúrgico: se refiere a si el paciente fue llevado a cirugía.
- Criterio(s) quirúrgico(s) que cumple el paciente: criterio(s) que cumple el paciente para ser llevado a cirugía basado en la Guía de Hiperparatiroidismo Primario del 2022.
- Tiempo para la cirugía: tiempo transcurrido desde que se tomó la decisión de operar hasta que se llevó al paciente a cirugía.
- Uso de PTH intraoperatoria: medición de PTH sérica durante la cirugía de paratiroides para evaluar el éxito de la resección del tejido hiperfuncionante.
- Resultado de la biopsia final: histología de la pieza final extraída en sala de operaciones.
- Recibió manejo no quirúrgico: se refiere a los pacientes que no recibieron cirugía dentro de sus tratamientos ni están en lista de espera para cirugía.
- Tratamiento farmacológico utilizado: medicamento utilizado como tratamiento ante la presencia de osteoporosis o hipercalcemia, entre bifosfonatos, estrógenos, denosumab o cinacalcet.

- Calcio sérico post intervención: nivel de calcio sérico medido después del tratamiento dado.
- Fósforo sérico post intervención: nivel de fósforo sérico medido después del tratamiento dado.
- Vitamina D post intervención: principal forma circulante de la vitamina D en sangre.
- PTH post intervención: nivel de PTH sérica medida después del tratamiento dado.
- Creatinina post intervención: nivel de creatinina sérica medida después del tratamiento dado.
- TFGe post intervención: tasa de filtración glomerular estimado por fórmula de CKD-Epi luego de la intervención.
- Calciuria post intervención: nivel de calcio excretado en orina de 24h medido después del tratamiento dado.
- Parálisis de las cuerdas vocales: pérdida de la función de una o ambas cuerdas vocales después de la cirugía
- Curación de la enfermedad post manejo quirúrgico: normalización sostenida de los niveles de calcio total y PTH intacta en sangre tras un mínimo de 6 meses luego de la intervención quirúrgica en el caso de PHPT y normalización de PTH intacta en sangre tras un mínimo de 6 meses luego de la intervención en el caso de NPHPT.
- Normalización de parámetros bioquímicos post manejo no quirúrgico: normalización sostenida de los niveles de calcio total y PTH intacta en sangre tras un mínimo de 6 meses luego de la intervención no quirúrgica brindada.

Resultados

Para tener un adecuado entendimiento de las características de la población estudiada se analizaron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario e hiperparatiroidismo primario normocalcémico presentados en la sesión de la unidad de cirugía endocrina del Hospital San Vicente de Paúl entre enero 2020 y julio 2024, obteniendo un total de 87 pacientes. Se excluyeron 8 pacientes, por lo que la muestra final fue de 79 pacientes. Entre las razones de exclusión, uno era menor de edad al diagnóstico, uno estaba mal clasificado y no tenía el diagnóstico verdaderamente, uno acudió solo a una cita y no tuvo más seguimiento y cinco no pertenecían al área de atracción del HSVP por lo que luego de presentarlos en sesión, se refirieron a otro centro para continuar el seguimiento. A continuación, se muestran los resultados del análisis final con base en los objetivos del estudio.

Objetivo 1: Describir y comparar las características clínicas y bioquímicas de la presentación inicial de los pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario e hiperparatiroidismo primario normocalcémico al momento del diagnóstico.

Características demográficas y antropométricas de la población

El sexo de los pacientes fue analizado y clasificado en femenino y masculino, según lo registrado en su expediente. El total correspondió a 72 pacientes femeninas (91.1%) y 7 masculinos (8.9%). Esta distribución de género se mantuvo tanto en el grupo de PHPT con un 93%, como en el grupo de NPHPT con un 89% que eran mujeres. (Tabla 1) Al ser solo 7 pacientes masculinos de 79 en total, todas las comparaciones realizadas a lo largo del estudio tienen una predominancia de pacientes femeninas. Con respecto a la edad, solo 16 pacientes eran menores de 50 años, mientras que 63 pacientes (el 79.7%), tenían 50 años o más al momento del diagnóstico para una mediana de 60 años en general y fue similar en ambos grupos. (Tabla 1)

Como característica adicional, se tomó en cuenta el índice de masa corporal de los pacientes para valorar si existe una relación entre el peso y el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. La mediana del IMC al momento del diagnóstico fue de 28.6 kg/m² (rango de

sobrepeso) y fue ligeramente mayor en el grupo del PHPT, pero sin lograr una significancia estadística ($p=0.2955$). (Tabla 1)

Del total de pacientes, solo 16 tenían IMC $<25 \text{ kg/m}^2$ (rango de peso normal para la talla), 35 pacientes IMC entre $25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$ (rango de sobrepeso) y 28 pacientes con $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (rango de obesidad). Ningún paciente tuvo un IMC $<18.5 \text{ kg/m}^2$ que lo catalogara en bajo peso, pero sí hubo 2 pacientes que al diagnóstico tenían IMC $>40 \text{ kg/m}^2$, con obesidad muy severa. Es decir que el 79.7% de los pacientes al momento de ser diagnosticados con hiperparatiroidismo primario tenían exceso de peso, la mayoría catalogados en rango de sobrepeso.

Forma de hallazgo del hiperparatiroidismo primario

Las formas de detección de la enfermedad previo a realizar el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario se clasificaron en tres categorías: hallazgo incidental (63 pacientes), es decir, que fue una identificación casual al documentar una anomalía en laboratorios; detección por tamizaje debido al antecedente familiar de síndrome genético entre NEM tipo 1 ó 2 (3 pacientes); y detección en aquellos con síntomas clínicos (13 pacientes). (Tabla 1)

Los 3 pacientes con AHF de NEM 1 ó 2 formaron parte del grupo de pacientes con PHPT, es decir, que todos tenían hipercalcemia al momento del diagnóstico. Por otro lado, dentro del grupo sintomático, la mayoría consultó por episodios recurrentes de cólico renoureteral, pero también hubo pacientes que se estudiaron por el antecedente de una fractura por trauma de bajo impacto y un paciente presentó complicaciones óseas graves, incluyendo lesiones osteolíticas y tumores pardos, lo que llevó al médico tratante a sospechar este diagnóstico.

El 16.5% de los pacientes presentaron síntomas clínicos al diagnóstico, esta proporción fue mayor en el grupo de NPHPT (25.7%) comparado con PHPT (9.1%), aunque con una tendencia no significativa ($p= 0.0675$). (Tabla 1)

Parámetros bioquímicos al diagnóstico

Se midieron 6 parámetros de laboratorio para poder confirmar el diagnóstico, descartar causas secundarias de hiperparatiroidismo y valorar si existían repercusiones orgánicas, específicamente a nivel renal.

Tanto la calcemia como la PTH intacta son las variables indicadoras de la presencia de la enfermedad, por lo que se obtuvo la medición de ambas en los 79 pacientes. La mediana de la calcemia de forma global fue de 10.4 mg/dL y como es de esperar, los pacientes con NPHPT tuvieron una mediana de calcemia menor (9.5 mg/dL) que los hipercalcémicos (11mg/dL) con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). De igual manera, aquellos con NPHPT presentaron menores valores de PTH que los PHPT ($p < 0.001$). (Tabla 1)

No se reportaron pacientes con hipercalcemia severa (>14 mg/dL); hubo 6 pacientes (7.5% de la población) con hipercalcemia moderada (12 – 13.9 mg/dL), 38 pacientes (48% de la población) con hipercalcemia leve (entre 10.2 – 11.9 mg/dL) y 35 pacientes (44.3% de la población) clasificados como normocalcémicos.

La mediana de fósforo de la población en general se ubicó cerca de la mitad del rango normal (2.5 – 4.5 mg/dL), sin embargo, sí hubo una diferencia con significancia estadística ($p < 0.001$) entre los grupos, obteniendo un menor nivel, cercano al límite inferior de lo normal en el grupo de PHPT (2.7 mg/gL). (Tabla 1)

Se documentó insuficiencia de vitamina D (<30 ng/ml) en el 50.6% de la población y deficiencia (<20 ng/mL) en el 15%. La mayoría de estos pacientes con niveles bajos formaron parte del grupo de PHPT, con una mediana de 24 ng/mL y el 50% de estos con mediciones entre 18 – 27 ng/mL. (Tabla 1)

Por otro lado, no se encontraron diferencias con significancia estadística entre las variables de creatinina, calciuria 24h y TFGe entre los grupos, aunque sí se documentó que la mediana de calciuria en los NPHPT fue menor que en los PHPT ($p = 0.1786$). (Tabla 1)

Manifestaciones clínicas al diagnóstico

Las manifestaciones clínicas analizadas al momento del diagnóstico fueron aquellas fácilmente objetivables, ya sea porque estaban registradas en el expediente por el especialista, documentadas mediante imágenes o podían medirse. Se clasificaron en cuatro categorías: presencia de litiasis renal, osteoporosis en cualquier sitio evaluado por DXA, fractura osteoporótica previa y TFGe <60 mL/min medido por CKD-Epi. Los pacientes podían presentar más de una manifestación al diagnóstico y 13 pacientes (16.45%) no presentaron manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico.

La osteoporosis y las fracturas osteoporóticas fueron discretamente más frecuentes en el grupo NPHPT que en el de PHPT con 60% vs. 45.5% y 17.1% vs. 9.1%, respectivamente, mientras que la litiasis renal y la TFG reducida se distribuyeron de manera similar en ambos grupos. (Tabla 1) Sin embargo, ninguna de las cuatro manifestaciones tuvo una diferencia con significancia estadística entre grupos.

De los 10 pacientes que se presentaron con el antecedente de fractura osteoporótica, 3 fueron de cadera derecha, 5 de radio distal derecho, 1 de radio distal izquierdo y 1 de húmero derecho; todas por caídas desde su propia altura. Es decir, que el 60% de las fracturas documentadas fueron de tercio distal del radio.

Es importante destacar que 22 pacientes (28% de la población) no tenían densitometría ósea realizada al momento del diagnóstico y entre los que sí tenían el estudio, pero no tenían osteoporosis (T score ≤ -2.5), 8 tenían un T score que los catalogaba con osteopenia (entre -1.0 y -2.5) y 8 tenían T score en rango normal (≥ -1.0).

Con respecto a los dos puntos anteriores, solo 2 de los 57 pacientes que tenían densitometría realizada tenían medición de tercio distal de radio.

Variable	Total (n=79)	NPHPT (n=35)	PHPT (n=44)	valor de p
Edad (años)				
	60 (51.5 – 67)	59 (52 – 63.5)	62 (51 – 68.5)	0.1808
Sexo (% femenino)				
	91.1% (72/79)	94.3% (33/35)	88.6% (39/44)	0.4543
IMC (kg/m²)				
	28.6 (26 – 31.5)	28.4 (24.7 – 30.7)	29.3 (26.7 – 31.6)	0.2955
Forma de hallazgo				
Hallazgo incidental	79.7% (63/79)	74.3% (26/35)	84.1% (37/44)	0.4264
Antecedente familiar	3.8% (3/79)	0% (0/35)	6.8% (3/44)	0.2502
Síntomas clínicos	16.5% (13/79)	25.7% (9/35)	9.1% (4/44)	0.0675
Parámetros bioquímicos al diagnóstico				
Calcio (mg/dL)	10.4 (9.6 – 11)	9.5 (9.1 – 9.8)	11 (10.7 – 11.5)	<0.0001
Fósforo (mg/dL)	3.1 (2.5 – 3.3)	3.3 (3.2 – 3.6)	2.7 (2.4 – 3)	<0.0001
Vitamina D (ng/mL)	27 (22 – 31)	28.1 (25.2 – 32.8)	24 (18 – 27)	0.0021
PTH (pg/mL)	148.7 (114.2 – 203.5)	115.5 (101.6 – 142.4)	189.5 (145.8 – 306.1)	<0.0001
Creatinina (mg/dL)	0.7 (0.6 – 0.8)	0.7 (0.6 – 0.8)	0.7 (0.6 – 1)	0.1562
Calciuria 24h (mg)	214 (123.3 – 295.2)	196 (94.5 – 284)	227 (134.7 – 361.8)	0.1786
TFGe basal (mL/min/1.73m ²)	94.3 (85 – 103.8)	97.1 (90.5 – 104.7)	93.1 (66 – 102.5)	0.1027
Manifestaciones clínicas al diagnóstico				
Litiasis renal	38% (30/79)	37.1% (13/35)	38.6% (17/44)	1.0000
Osteoporosis	51.9% (41/79)	60% (21/35)	45.5% (20/44)	0.2897
Fractura previa	12.7% (10/79)	17.1% (6/35)	9.1% (4/44)	0.3246
TFGe < 60 mL/min	16.5% (13/79)	8.6% (3/35)	22.7% (10/44)	0.1290

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y bioquímicas de la presentación inicial de la población.

Fuente: elaboración propia con información del expediente digital.

Comparación entre los tipos de hiperparatiroidismo según los criterios quirúrgicos presentados

Los criterios quirúrgicos de cada paciente fueron anotados por el médico tratante en el expediente el día en el que se presentaron en la sesión de la Unidad de Cirugía Endocrinológica por lo que no necesariamente estos criterios estaban presentes al momento del diagnóstico.

Una vez recolectados los criterios quirúrgicos presentes en cada paciente, se analizó tanto la cantidad como el tipo de criterios que presentó cada uno. Posteriormente, se realizó una comparación de estas dos variables entre los grupos con PHPT y NPHPT, como se muestra en las figuras 1 y 2.

Con respecto a la comparación según los tipos de criterios (Figura 1), solo hubo diferencia con significancia estadística ($p=0.000$) en el criterio de hipercalcemia (tener calcio sérico >1 mg/dL del límite superior normal), donde el 56.8% de los pacientes con PHPT lo presentaron y un 2.9% en el grupo con NPHPT.

Cabe resaltar que los pacientes podían cumplir con más de un criterio quirúrgico. Ninguno presentó los seis criterios establecidos; sin embargo, un paciente cumplió con cinco de ellos y siete pacientes no cumplieron con ninguno, a pesar de tener el diagnóstico bioquímico confirmado. La mayor cantidad de la población tuvo al menos 2 criterios quirúrgicos. (Figura 2)

De los 7 pacientes que no tenían criterios quirúrgicos al momento de presentarse en la sesión médica, 1 recibió tratamiento farmacológico y los demás se encontraban en vigilancia activa o en lista de espera para cirugía. Por otro lado, de los 72 pacientes que sí tenían ≥ 1 criterio quirúrgico, 30 recibieron manejo no quirúrgico (farmacológico) y 28 recibieron manejo quirúrgico, mientras que 14 se encontraban en vigilancia activa o en lista de espera para cirugía.

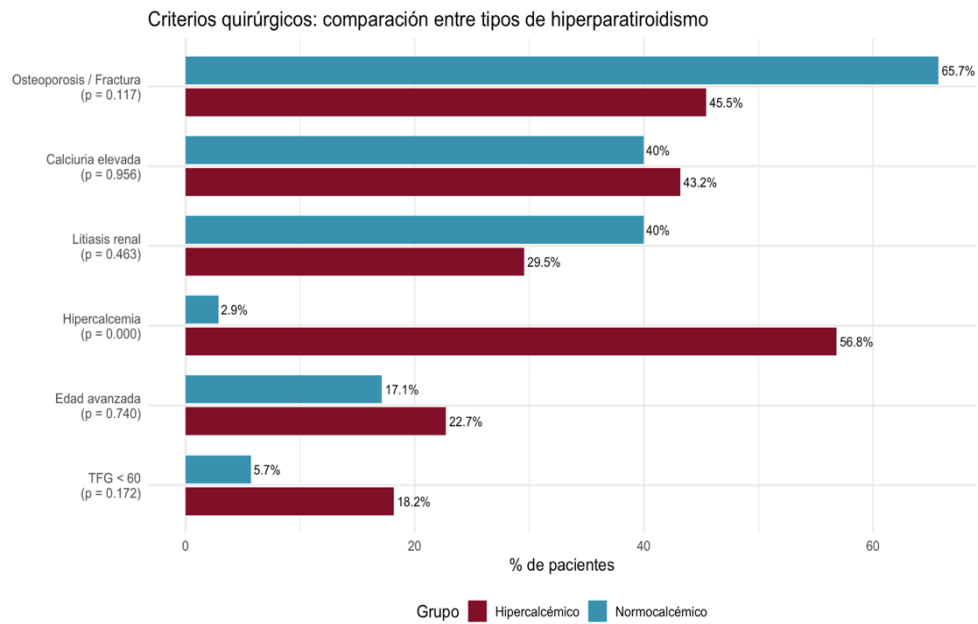


Figura 1. Comparación entre PHPT y NPHPT según el tipo de criterio quirúrgico que presentó cada paciente.
Fuente: elaboración propia con información del expediente digital.

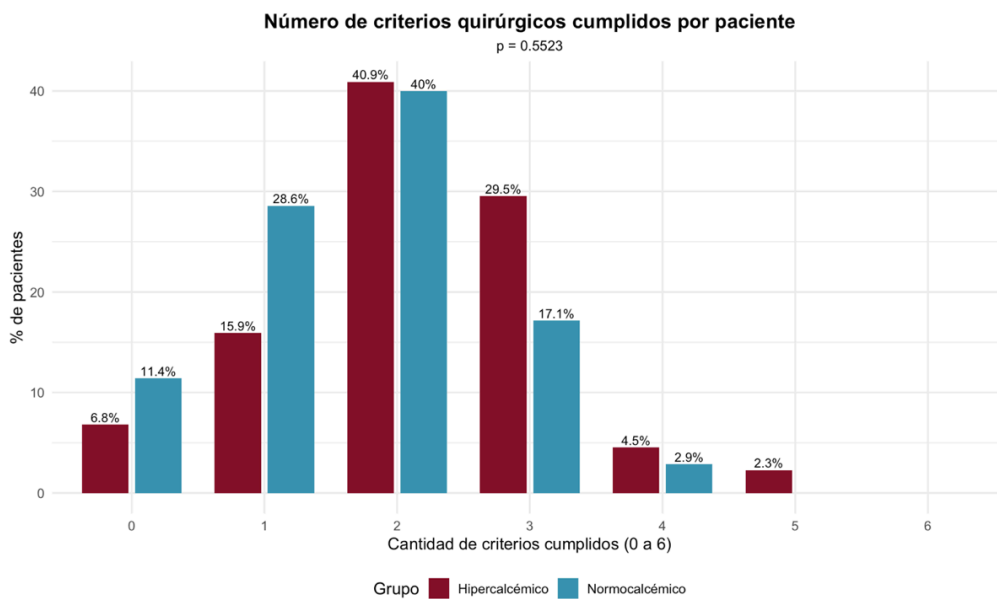


Figura 2. Cantidad de criterios quirúrgicos cumplidos por cada paciente.
Fuente: elaboración propia con información del expediente digital.

Objetivo 2: Analizar el impacto del manejo quirúrgico en cuanto a mejoría de parámetros bioquímicos, curación de la enfermedad y complicaciones en los pacientes con hiperparatiroidismo primario e hiperparatiroidismo primario normocalcémico.

Variable	Total (n=53)	Cirugía (n=28)	No cirugía (n=25)	valor de p
Edad (años)				
	60 (54 – 66)	57.5 (45.2 – 65.2)	62 (57 – 69)	0.0430
Sexo (% Femenino)				
	90.6% (48/53)	89.3% (25/28)	92.0% (23/25)	1.000
IMC (kg/m²)				
	28.6 (26.1 – 32)	28.3 (26.3 – 31.2)	29 (24.8 – 32.5)	0.893
Forma de hallazgo				
Hallazgo incidental	75.5% (40/53)	78.6% (22/28)	72% (18/25)	0.8140
Antecedente familiar	3.8% (2/53)	7.1% (2/28)	0% (0/25)	0.4920
Síntomas clínicos	20.8% (11/53)	14.3% (4/28)	28% (7/25)	0.3126
Parámetros bioquímicos				
Calcio (mg/dL)	10.2 (9.5 – 11)	10.9 (10 – 11.5)	9.8 (9.3 – 10.2)	0.0054
Fósforo (mg/dL)	3 (2.5 – 3.5)	2.8 (2.5 – 3.3)	3.3 (3 – 3.7)	0.0133
Vitamina D (ng/mL)	27 (23 – 32)	26 (22 – 30)	27.5 (23 – 32.8)	0.4944
PTH (pg/mL)	148.7 (114 – 258.3)	190.6 (140.2 – 311.8)	120 (106.3 – 148.7)	0.0011
Creatinina (mg/dL)	0.7 (0.6 – 0.8)	0.7 (0.6 – 1)	0.7 (0.6 – 0.8)	0.6850
Calciuria 24h (mg)	232.5 (114.5 – 291.6)	287 (229 – 371.5)	145.2 (67.9 – 249)	0.0012
TFGe basal (mL/min/1.73m ²)	95.9 (85.1 – 102.4)	98 (73.6 – 105.6)	93.6 (87.4 – 101.1)	0.5912
Manifestaciones clínicas al diagnóstico				
Litiasis renal	39.6% (21/53)	42.9% (12/28)	36% (9/25)	0.8195
Osteoporosis	66% (35/53)	53.6% (15/28)	80% (20/25)	0.0823
Fractura previa	18.9% (10/53)	17.9% (5/28)	20% (5/25)	1.0000
TFGe < 60 mL/min	15.1% (8/53)	21.4% (6/28)	8% (2/25)	0.2564

Tabla 2. Comparación de las características demográficas, clínicas y bioquímicas al diagnóstico entre los pacientes con manejo quirúrgico vs no quirúrgico.

Fuente: elaboración propia con información del expediente digital.

Análisis de las características al diagnóstico según el tipo de tratamiento recibido

Para evaluar los resultados de cada paciente según el tipo de tratamiento, se dividió a la población entre los que recibieron manejo quirúrgico (28 pacientes) y los que recibieron manejo no quirúrgico (25 pacientes). El grupo de manejo quirúrgico incluye 17 pacientes que además recibieron tratamiento farmacológico antes o después de la cirugía y 11 pacientes que solo se trataron con cirugía. Además, entre estos 28 pacientes, 7 se diagnosticaron con NPHPT mientras que los demás tenían PHPT.

En el grupo de manejo no quirúrgico se incluyeron pacientes a quienes solo se les administró tratamiento farmacológico (entre bifosfonato, denosumab o cinacalcet) para un total de 25 pacientes y se excluyó de la comparación a 26 pacientes que no recibieron tratamiento ya que se encuentran en vigilancia activa (8 pacientes) o en lista de espera para cirugía (18 pacientes). En total se analizaron los resultados post tratamiento de 53 pacientes y se realizaron comparaciones entre ambos grupos.

De los pacientes que recibieron solo tratamiento no quirúrgico/farmacológico, los 25 recibieron terapia con bifosfonato (entre alendronato, ibandronato, ácido zoledrónico o combinaciones) y 2 de estos mismos pacientes recibieron además cinacalcet durante su evolución. Solo 1 paciente en todo el estudio recibió denosumab, pero al encontrarse en lista de espera, no se tomó en cuenta para estas comparaciones.

Con la comparación en la tabla 2 se evidencia que los pacientes llevados a sala de operaciones tenían menor edad al diagnóstico que los de manejo no quirúrgico, con una mediana de edad de 57.2 vs. 62 años, respectivamente ($p= 0.0430$). También, se pudo documentar que los pacientes operados tenían mayor compromiso bioquímico al diagnóstico, específicamente calcemia, PTH y calciuria 24h más altas y fósforo más bajo, todas estas con diferencias estadísticamente significativas entre grupos. (Tabla 2)

Por último, no hubo diferencias entre el sexo, IMC, la forma de hallazgo, ni las manifestaciones clínicas al diagnóstico entre los grupos. Sin embargo, se identificó que los pacientes no operados tenían mayor compromiso óseo (documentado por los casos de osteoporosis y fractura osteoporótica) que los que sí se operaron, aunque sin una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0823$). (Tabla 2)

Análisis de los cambios en parámetros bioquímicos posterior a los distintos tratamientos

Para valorar el impacto de los tratamientos en cuanto a parámetros bioquímicos, se recolectaron las mediciones de laboratorio de calcio sérico, fósforo sérico, vitamina D, PTH intacta, creatinina sérica, TFGe y calciuria 24h en dos ocasiones específicas: al momento del diagnóstico y en la última cita registrada en el expediente digital, siempre y cuando el paciente tuviera al menos 6 meses de realizada la cirugía o aplicado el tratamiento farmacológico. De esta manera se realizó la comparación entre el delta de los parámetros bioquímicos antes y después de cada tratamiento. (Tabla 3)

Se documentaron diferencias con significancia estadística en niveles de calcio ($p < 0.001$), fósforo ($p = 0.0014$) y PTH ($p < 0.001$), a favor de una mejoría en estos niveles en el grupo de pacientes que recibió manejo quirúrgico. (Tabla 3) Por el contrario, los parámetros bioquímicos que reflejan la función renal (creatinina y TFGe) tuvieron una tendencia a empeorar después del manejo quirúrgico y mejorar discretamente luego del manejo no quirúrgico, aunque no de manera significativa. (Tabla 3)

Parámetros bioquímicos	Pre-Cirugía	Post-Cirugía	Δ Cirugía	Pre-Fármacos	Post-Fármacos	Δ No cirugía	p (delta entre grupos)
Calcio (mg/dL)	10.9 (9.97–11.51)	9.2 (8.57–9.51)	-1.60	9.8 (9.3–10.2)	9.74 (9.3–10.29)	-0.10	<0.0001
Fósforo (mg/dL)	2.8 (2.5–3.3)	3.58 (3.07–3.79)	0.70	3.3 (2.8–3.7)	3.4 (2.78–3.67)	-0.14	0.0014
Vitamina D (ng/mL)	24.5 (19–34.25)	38.5 (34–45.25)	11.00	27.5 (23–31.75)	39.5 (34–54.5)	13.00	0.8742
PTH (pg/mL)	190 (135.3–304.3)	71.7 (60.95–120.9)	-111.00	120 (106.3–148.7)	110 (83.1–147)	-8.70	<0.0001
Creatinina (mg/dL)	0.72 (0.64–1.03)	0.79 (0.69–1.15)	0.05	0.73 (0.63–0.78)	0.72 (0.64–0.78)	0.00	0.0661
TFGe (mL/min)	97.97 (73.61–105.6)	89.5 (56.75–100.75)	-5.02	93.61 (87.44–101.07)	94 (83–97)	-2.98	0.0847
Calciuria 24h (mg)	286 (180–325)	130 (90–182.4)	-103.60	138.6 (100.88–184.4)	120 (80.25–183.38)	-13.10	0.0661

Tabla 3. Comparación del delta antes y después del tratamiento recibido entre los grupos de manejo quirúrgico y manejo no quirúrgico.

Fuente: elaboración propia con información del expediente digital.

Al realizar la comparación individual entre los parámetros cuyos deltas tuvieron significancia estadística (calcio, fósforo y PTH) antes y después de cada manejo (tabla 3), se encontró que tanto el calcio como el fósforo sérico al ser evaluados de forma separada sí tuvieron una

mejoría franca y estadísticamente significativa después de la cirugía y no así cuando recibieron solo manejo farmacológico (Figura 3 y 4). Sin embargo y de forma llamativa, la PTH sí mostró disminución de sus niveles después de ambos manejos y con significancia estadística, aunque mucho menor en el grupo de manejo no quirúrgico, con $p=0.0465$ en el manejo no quirúrgico vs $p= 0.0000$ en el manejo quirúrgico (Figura 5).

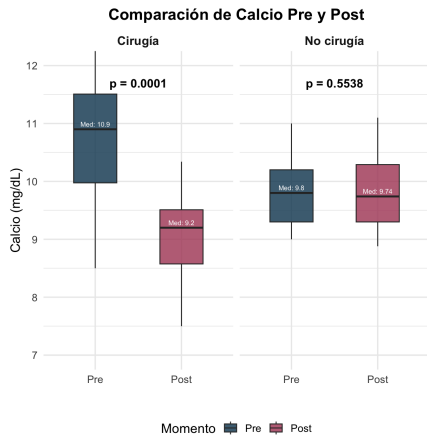


Figura 3. Comparación del calcio sérico antes y después del manejo quirúrgico y antes y después del manejo no quirúrgico.

Fuente: elaboración propia con información del expediente digital.

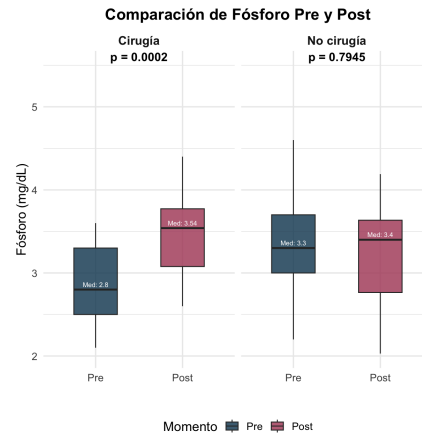


Figura 4. Comparación del fósforo sérico antes y después del manejo quirúrgico y antes y después del manejo no quirúrgico.

Fuente: elaboración propia con información del expediente digital.

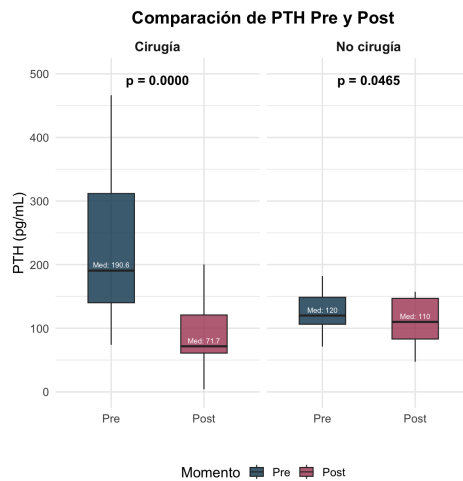


Figura 5. Comparación de la PTH intacta antes y después del manejo quirúrgico y antes y después del manejo no quirúrgico.

Fuente: elaboración propia con información del expediente digital.

Impacto del tratamiento quirúrgico en la capacidad de curación

Se definió curación como la normalización de niveles de calcio sérico y PTH intacta al menos 6 meses después de haber recibido el manejo quirúrgico. De esta forma, de los 28 pacientes que fueron sometidos a cirugía, 15 se curaron (el 54%) y 13 tuvieron persistencia o recurrencia de la enfermedad (el 46.4%). (Tabla 4)

Siete de los pacientes que recibieron cirugía pertenecían al grupo de NPHPT y de ellos, 6 se curaron. Es decir, el 40% de los pacientes curados habían sido diagnosticados con NPHPT y de los NPHPT que recibieron cirugía, el 86% se curó.

Análisis de las complicaciones postquirúrgicas

Las complicaciones o efectos adversos postquirúrgicos que se identificaron fueron la lesión al nervio laríngeo recurrente que debía estar documentada en alguna valoración por el servicio de otorrinolaringología y el hipoparatiroidismo permanente, definido como nivel de calcio y PTH bajos, con necesidad de tratamiento, luego de 6 a 12 meses de la cirugía (52). De los 28 pacientes sometidos a cirugía, solo 4 pacientes sufrieron complicaciones relacionadas con el tratamiento. Los 4 se diagnosticaron con hipoparatiroidismo postquirúrgico y 1 tuvo también lesión del nervio laríngeo recurrente que se manifiesta como parálisis de cuerda vocal. Cabe resaltar que, de estos 4 individuos, 2 fueron diagnosticados con PHPT y los otros 2 con NPHPT al inicio del estudio.

Objetivo 3: Determinar factores en la evaluación inicial que predicen la posibilidad de curación en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

Para poder analizar cuáles factores de la evaluación inicial predecían con mayor acierto la posibilidad de curación, se realizaron comparaciones de las características al momento del diagnóstico y los distintos aspectos relacionados con la cirugía (criterios quirúrgicos, tipo de cirugía, tiempo para la cirugía, uso de PTH intraoperatoria, resultado de biopsia) entre el subgrupo de pacientes curados (15 pacientes) y no curados (13 pacientes). Posteriormente, se realizó un modelo univariado de regresión para evaluar si alguno de estos factores se relacionaba con una mayor tasa de curación.

Variable	Total (n=28)	No curado (n=13)	Curado (n=15)	valor de p
Edad (años)				
	57.5 (44.5 – 65.5)	60 (41 – 65)	57 (46 – 66)	0.872
Sexo (% femenino)				
	25 (89%)	11 (85%)	14 (93%)	0.583
IMC (kg/m²)				
	28.35 (26.21 – 31.3)	29.30 (27.40 – 36.09)	27.84 (25.30 – 30.99)	0.107
Forma de hallazgo				
Hallazgo incidental	22 (79%)	9 (69%)	13 (87%)	0.372
Antecedente familiar	2 (7.1%)	2 (15%)	0 (0%)	0.206
Síntomas clínicos	4 (14%)	2 (15%)	2 (13%)	1.000
Parámetros bioquímicos al diagnóstico				
Calcio (mg/dL)	10.90 (9.85 – 11.52)	11.40 (10.60 – 11.80)	10.70 (9.20 – 11.20)	0.189
Fósforo (mg/dL)	2.80 (2.50 – 3.30)	2.75 (2.20 – 3.00)	2.90 (2.50 – 3.46)	0.210
Vitamina D (ng/mL)	26.00 (22.00 – 30.00)	22.00 (17.00 – 40.00)	26.50 (24.00 – 30.00)	0.297
PTH (pg/mL)	190.60 (135.30 – 312.75)	258.30 (164.00 – 398.00)	176.00 (125.60 – 310.90)	0.467
Creatinina (mg/dL)	0.72 (0.64 – 1.05)	0.71 (0.60 – 1.32)	0.73 (0.66 – 0.95)	0.896
TFGe (mL/min)	97.97 (70.76 – 105.89)	99.86 (52.02 – 105.99)	96.09 (82.17 – 105.89)	0.919
Calciuria 24h (mg)	287.00 (224.00 – 383.00)	279.21 (180.00 – 406.00)	288.00 (234.00 – 360.00)	0.606

Tabla 4. Comparación preoperatoria entre pacientes curados y no curados tras paratiroidectomía.

Fuente: elaboración propia con información del expediente digital.

Análisis de las características demográficas, antropométricas y parámetros bioquímicos al diagnóstico en los pacientes curados y no curados luego del manejo quirúrgico

Al realizar la comparación entre estas dos subpoblaciones se documentó que no hubo diferencias con significancia estadística en ninguna de las variables; es decir, las características fueron similares en ambos grupos al momento del diagnóstico. (Tabla 4)

De manera minuciosa se puede identificar que el grupo de pacientes no curados tenía peores parámetros bioquímicos al diagnóstico que los curados, por ejemplo, la mediana

de calcio al diagnóstico en el grupo no curado fue de 11.4 mg/dL vs. 10.70 mg/dL en el grupo curado o PTH de 258.3 pg/mL vs. 176 pg/mL, respectivamente; sin embargo, son diferencias estadísticamente no significativas debido a la poca cantidad de pacientes en cada grupo. (Tabla 4)

Análisis de los aspectos quirúrgicos y comparación entre los pacientes curados y no curados

Se evaluaron las características quirúrgicas (cantidad de criterios quirúrgicos por persona, localización de la lesión por imagen prequirúrgica, uso de PTH intraoperatoria, tipo de cirugía y resultado de la biopsia) en los 28 pacientes que recibieron este tipo de manejo para poder determinar si existía algún factor específico para tener un determinado desenlace (curado o no curado). (Tabla 5)

La mayor cantidad de pacientes tuvo al menos 2 criterios quirúrgicos que los hizo ser candidatos a este tratamiento. El único paciente que cumplió con 5 criterios quirúrgicos no recibió dicho tratamiento debido a contraindicación médica por alto riesgo cardiovascular con la cirugía, pero recibió tratamiento farmacológico con bifosfonatos y cinacalcet. El criterio más comúnmente encontrado en la población resultó ser la osteoporosis en cualquier sitio o antecedente de fractura por trauma de bajo impacto, con 15 pacientes (53.5%), seguido por el calcio sérico >1 mg/dL por encima del límite superior con 13 pacientes (46.4%) y nefrolitiasis y calciuria elevada en 12 pacientes, respectivamente (43%). (Tabla 5)

Se evaluó el tiempo desde el diagnóstico del paciente hasta la cirugía y la mayoría (71.4%) se operó pasado 1 año de haberse diagnosticado y solo 3 pacientes tuvieron un tiempo de espera menor de 6 meses. Uno de ellos por sospecha de carcinoma de paratiroides que resultó ser un adenoma, otro por tener manifestaciones óseas graves de la enfermedad (lesiones osteolíticas múltiples) y el tercero tenía un tumor pardo retroocular.

Los estudios de imagen más utilizados para localizar la lesión en los 79 pacientes en general fueron el ultrasonido seguido de la gammagrafía con sestamibi y de último el

TAC. De los 43 pacientes que tuvieron estudios que sí localizaron la lesión, 28 fueron ultrasonidos, 23 gammagrafías y 5 tomografías.

De los 28 pacientes operados, solo 19 tuvieron un estudio de imagen prequirúrgica que logró localizar la(s) lesión(es) culpable(s). Aún así, una cantidad importante de pacientes fue sometida a EBC (46%) en lugar de a PMI (54%), aunque sin lograr una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.705$). (Tabla 5) De los 13 pacientes a quienes se les realizó EBC, 2 tenían el AHF de un síndrome genético, 6 no localizaron la lesión en estudio de imagen y 5 sí tenían enfermedad localizada, pero con resultados discordantes, por lo que se prefirió este abordaje.

Por último, dentro de la valoración histopatológica, la etiología más común fue el adenoma solitario en el 61% de los casos y fue la más frecuente entre los pacientes curados (54%), sin alcanzar significancia estadística. La hiperplasia se documentó en 29% de los sujetos, sin embargo, tampoco hubo una diferencia estadísticamente significativa entre la población curada y la no curada ($p= 0.864$). En 3 pacientes se catalogó la lesión como indeterminada debido a que 2 fueron reportadas como tejido graso y en la restante, no se logró encontrar el reporte histopatológico debido a que se realizó la cirugía durante un periodo de tiempo en el que no se contó con registros digitales de la atención y no se logró encontrar el reporte histológico, pero posteriormente se catalogó al paciente como curado, por lo que se asume que se logró reseca la lesión culpable. (Tabla 5)

Por otro lado, la estrategia de medición de PTH intraoperatoria se utilizó en el 32% de los que recibieron manejo con cirugía (equivalente a 9 pacientes), un porcentaje pequeño tomando en cuenta que su uso mejora la precisión y efectividad quirúrgica. (43) Esto se puede demostrar en que el 67% de los pacientes en los que se usó la PTH intraoperatoria (equivalente a 6 pacientes) se catalogaron como curados, no obstante, al realizar la comparación entre las dos subpoblaciones (pacientes no curados y pacientes curados) no se documentó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.435$). (Tabla 5)

Variable	Total (n = 28)	No curado (n = 13)	Curado (n = 15)	Valor de p
Cantidad de criterios quirúrgicos				0.944
1	4 (14%)	2 (15%)	2 (13%)	
2	12 (43%)	5 (38%)	7 (47%)	
3	9 (32%)	4 (31%)	5 (33%)	
4	3 (11%)	2 (15%)	1 (6.7%)	
Lesión localizada por imagen prequirúrgica				
	19 (68%)	10 (77%)	9 (60%)	0.435
Tipo de cirugía				0.705
PMI	15 (54%)	6 (46%)	9 (60%)	
EBC	13 (46%)	7 (54%)	6 (40%)	
Uso de PTH intraoperatoria				
	9 (32%)	3 (23%)	6 (40%)	0.435
Resultado de biopsia				0.864
Adenoma solitario	17 (61%)	7 (54%)	10 (67%)	
Hiperplasia	8 (29%)	4 (31%)	4 (27%)	
No definido	3 (11%)	2 (15%)	1 (6.7%)	

Tabla 5. Características quirúrgicas y hallazgos asociados al desenlace postquirúrgico en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

Fuente: elaboración propia con información del expediente digital.

Análisis de los factores asociados a curación

Se utilizó un modelo de regresión univariable para evaluar la asociación entre las características al diagnóstico y los aspectos quirúrgicos y la curación posterior de los pacientes con hiperparatiroidismo primario. De esta manera se evaluaron cinco variables, sin embargo, ninguna de ellas mostró una asociación estadísticamente significativa con la curación, excepto el IMC que presentó una tendencia cercana a la significancia ($p=0.060$). (Figura 5).

El IMC mostró una razón de momios u “odds ratio” (OR) de 0.81 (IC 95%: 0.63–0.98; $p = 0.060$), lo cual sugiere que un mayor IMC podría estar asociado con una menor probabilidad de curación; sin embargo, el valor de p fue ligeramente superior al umbral de significancia estadística.

El uso de PTH intraoperatoria se asoció con una mayor probabilidad de curación (OR: 2.22; IC 95%: 0.44–13.10; $p = 0.344$), pero el intervalo de confianza fue amplio e incluyó el valor nulo (OR = 1), indicando imprecisión en la estimación. De manera similar, el hallazgo incidental (OR: 2.89; IC 95%: 0.46–24.30; $p = 0.273$) también mostró una tendencia hacia una mayor probabilidad de curación, aunque sin significancia estadística.

Por otro lado, el valor de calcio al diagnóstico (OR: 1.00; IC 95%: 0.68–1.43; $p = 0.984$) no se asoció con la curación. Finalmente, la presencia de una lesión localizada en los estudios preoperatorios tuvo un OR de 0.45 (IC 95%: 0.08–2.25; $p = 0.344$), lo que podría sugerir una menor probabilidad de curación, aunque sin alcanzar significancia.

En resumen, ninguna de las variables analizadas de forma individual se asoció de manera concluyente con la curación en este modelo univariable. Estos hallazgos resaltan la posible necesidad de considerar modelos multivariados que permitan controlar posibles factores de confusión y explorar interacciones entre variables.

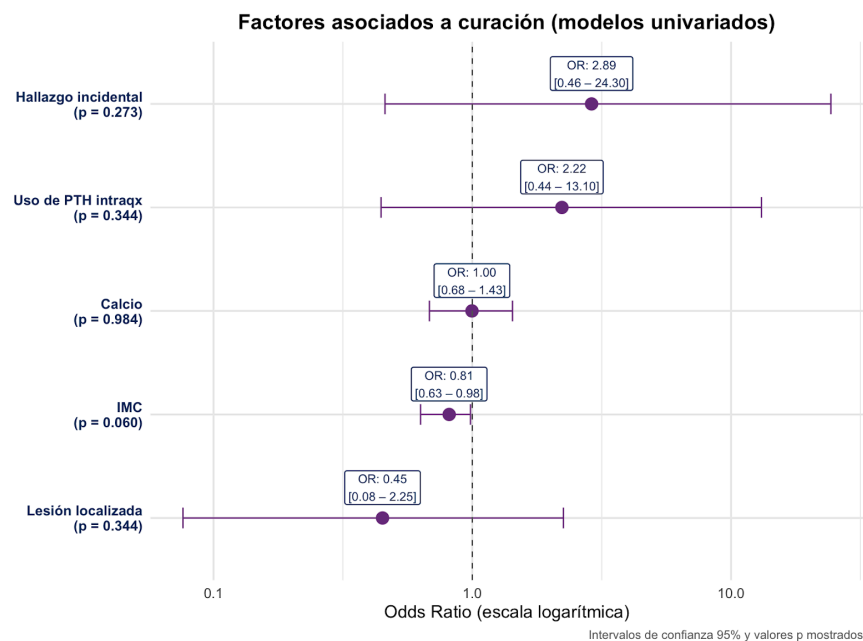


Figura 6. Factores asociados a la curación en pacientes con hiperparatiroidismo primario según regresión univariable (OR con IC 95%).

Fuente: elaboración propia con información del expediente digital.

Discusión

El presente estudio caracterizó a los pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario e hiperparatiroidismo primario normocalcémico evaluados en la Unidad de Cirugía Endocrinológica del Hospital San Vicente de Paúl entre enero 2020 y julio 2024 con el fin de describir las manifestaciones clínicas y bioquímicas al momento del diagnóstico, clasificar los tratamientos utilizados y analizar el impacto de estos tratamientos en el desenlace del paciente.

Para comenzar, uno de los aspectos más llamativos del estudio es la proporción de pacientes que fueron diagnosticados con NPHPT vs. PHPT, 44.3% vs. 56%, respectivamente. La prevalencia del fenotipo normocalcémico en los estudios de PHPT varía en la literatura debido a los cortes de PTH intacta que utilizan para el diagnóstico, sin embargo, suele rondar el 10-20% de la población. (31) Hay varios factores que pueden estar involucrados en la alta prevalencia de NPHPT en esta investigación, entre ellos, el fácil acceso a la salud y la realización periódica de bioquímica sanguínea en la mayor parte de la población costarricense. De igual manera, hoy en día se realizan tamizajes por osteoporosis a las mujeres postmenopáusicas desde los servicios de atención primaria por lo que se detectan casos de forma temprana.

La fisiopatología del NPHPT no se conoce por completo, sin embargo, se ha teorizado al respecto y se menciona como una forma preclínica del PHPT en donde, por diferentes mecanismos, no se genera un nivel de calcio llamativamente alto a pesar de una PTH elevada. (31) Es probable que una parte de los pacientes diagnosticados con NPHPT en este análisis desarrollen hipercalcemia en el tiempo, sin embargo, no se puede asegurar cuáles pacientes van a experimentar este progreso a una forma hipercalcémica, ni de qué forma, ni en cuánto tiempo. (12) Por esta razón, en el diseño del estudio se clasificó a cada paciente según su diagnóstico inicial tomando en cuenta las mediciones de calcio sérico total (ya que no se cuenta con acceso a medición de calcio iónico) y PTH intacta, posterior a haber descartado las principales causas secundarias de hiperparatiroidismo.

Con respecto a las características demográficas, la mediana de edad al momento del diagnóstico ubicada en 60 años refuerza la tendencia del aumento en la prevalencia de la

enfermedad a mayor edad, sin importar el tipo de diagnóstico entre PHPT y NPHPT. Se describe que el diagnóstico antes de los 40 años es raro, con menos del 5% de los casos, 65% se diagnostican luego de los 60 años y 85% luego de los 50 años. (2) En este estudio el 79.7% de los pacientes tenía más de 50 años al diagnóstico.

Por otro lado, se documentó una franca predominancia del sexo femenino en la incidencia de la enfermedad, con un 91.1% de la población estudiada. Esta tendencia fue evidente en todas las comparaciones a través de la investigación. La literatura describe que las mujeres son afectadas con una relación de 3-4 por cada hombre y esta predisposición puede tener relación con el déficit estrogénico, el remodelamiento óseo, el menor consumo de calcio y una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D que se ha evidenciado en mujeres postmenopáusicas. (5)

Al categorizar a los pacientes según el IMC, el 44% de los pacientes presentaron sobrepeso y 38% obesidad al momento del diagnóstico, con una mediana de IMC de 28.6 kg/m². Esto fue más evidente en el grupo de pacientes con PHPT que en el de NPHPT, aunque no fue estadísticamente significativo ($p=0.2955$). La relación entre hiperparatiroidismo primario y exceso de peso ha sido explorada en estudios previos, sugiriendo que existe una asociación debido a una mayor deficiencia de vitamina D y niveles de PTH más elevados. (53) Además, se ha demostrado que la obesidad es un factor de riesgo independiente para hipercalcemia y nefrolitiasis, pero se considera un factor protector contra osteoporosis. (35)

Con respecto a la forma de presentación, el hallazgo incidental fue la manera más frecuente de documentar la enfermedad (79.7%), reflejando la creciente identificación del hiperparatiroidismo primario en estudios de laboratorio de rutina o en tamizajes por otras enfermedades, sobre todo en países con cobertura amplia por parte de los servicios de salud. (30) Estos resultados concuerdan con los vistos en un estudio previo realizado en nuestro país donde la hipercalcemia incidental se presentó en el 41.2% de la población, siendo, de esta manera, la principal forma de presentación al diagnóstico. (4)

Un menor porcentaje de pacientes fue diagnosticado mediante tamizaje por antecedentes familiares de síndromes genéticos (3.8%) o debido a manifestaciones clínicas (síntomas) que motivaron la consulta (16%). Llama la atención que, dentro de los pacientes

sintomáticos, 9 de 13 pacientes (el 70%) formaron parte del grupo de NPHPT. Entre los principales síntomas estaba el cólico renoureteral a repetición (nefrolitiasis sintomática) y el antecedente personal de osteoporosis.

Esta distinción de un 25.7% de los NPHPT contra un 9.1% de los PHPT que se presentaron con síntomas al momento del diagnóstico, una diferencia que rozó la significancia estadística ($p= 0.0675$). Este hallazgo concuerda con lo analizado por Cusano et. al, quien indica que en las cohortes de pacientes con NPHPT la mayoría son sintomáticos al momento del diagnóstico debido a un sesgo de selección, ya que los individuos con calcio sérico normal solo se van a tamizar por hiperparatiroidismo en presencia de una fractura previa o historia de nefrolitiasis. (31) Por otro lado, en las cohortes de individuos identificados con NPHPT meramente por la bioquímica y no seleccionados, no se identifican diferencias significativas en manifestaciones clínicas, marcadores de resorción ósea o masa ósea comparados con pacientes con función paratiroidea normal. (31)

A modo de complemento del punto anterior, en Norteamérica en pacientes con diagnóstico de PHPT se describe la prevalencia de nefrolitiasis sintomática, al igual que de osteoporosis, como poco frecuente, mientras que en Suramérica y Europa la nefrolitiasis se ha documentado hasta en el 44% y 51% de los pacientes, respectivamente, y la osteoporosis en el 30-70%. (30) Por otro lado, en el NPHPT se describe una prevalencia de nefrolitiasis que varía entre un 4% y un 29%, dependiendo del estudio, y de osteoporosis entre un 40% y un 56%. (12) Con base en estos datos, podemos afirmar que el porcentaje de pacientes con NPHPT y síntomas al momento del diagnóstico en nuestro estudio (70%), no difiere en gran manera de lo reportado en otras latitudes, considerando que dicho valor incluye tanto manifestaciones renales como óseas.

Al analizar los parámetros bioquímicos al momento del diagnóstico, se identificó que los pacientes catalogados con NPHPT tenían una mediana de calcio sérico y PTH intacta menor que aquellos con PHPT, una diferencia que fue estadísticamente significativa para ambos valores ($p<0.001$). (12) El siguiente paso en todo paciente que se presenta con PTH elevada y calcio normal, es descartar las principales causas

secundarias de hiperparatiroidismo. En este caso, la proporción de pacientes en el estudio con deficiencia o insuficiencia de vitamina D fue muy alta (65% de la población) con una mediana al diagnóstico de 27ng/mL, incluyendo pacientes con NPHPT. La diferencia en estos niveles entre ambos grupos demostró un valor de $p=0.0021$, con mediana de 28.1 ng/mL para NPHPT y 24 ng/mL para PHPT. Sin embargo, se resalta que a todos estos pacientes se les suplementó con colecalciferol por varios meses y posteriormente, al tener niveles $>30\text{ng/dL}$ de vitamina D y persistir con los mismos niveles de calcio y PTH, se confirmó el diagnóstico.

La diferencia en el nivel de fósforo sérico también fue estadísticamente significativa entre los pacientes con PHPT y NPHPT ($p<0.001$). Esta concuerda también con los niveles de calcio y PTH para cada grupo, ya que a mayor nivel de PTH se espera un mayor efecto fosfatúrico que disminuya fósforo sérico y una mayor reabsorción renal de calcio que aumente calcemia. (54)

Respecto a la calciuria 24h, los hallazgos en otros estudios comparando estas dos poblaciones han tenido resultados distintos; dos demostraron que la calciuria 24h se comporta igual en el PHPT y en el NPHPT, (55,56) mientras que otro identificó una calciuria 24h mayor en los pacientes con PHPT, con significancia estadística ($p<0.001$). (54) En la presente investigación, a pesar de que el grupo de NPHPT sí tiene una mediana de calciuria 24h al diagnóstico menor que los diagnosticados con PHPT, no fue estadísticamente significativa ($p= 0.1786$). De igual manera, no se encontró diferencia con evidencia estadística suficiente entre niveles de creatinina y TFGe basal.

En relación con las manifestaciones clínicas al diagnóstico, la tabla 1 muestra que solo el 16.5% de la población tenía síntomas al inicio que los llevó a consultar y ser estudiados, sin embargo, al analizar al resto de los pacientes, sin importar su forma de hallazgo, el 83.5% (equivalente a 66 pacientes) tenían ya complicaciones óseas y/o renales. Esto concuerda con los últimos estudios epidemiológicos en occidente, donde $>95\%$ de los pacientes son asintomáticos al diagnóstico a pesar de tener afectación orgánica, específicamente ósea o renal. (26)

Se identificó que el principal sitio afectado fue el hueso, con el 51.9% de la población siendo diagnosticada con osteoporosis y el 12.7% con fracturas osteoporóticas previas.

La fractura de tercio distal de radio fue la más frecuente, siendo congruente con el aumento en la fragilidad ósea a nivel cortical. (1) En Europa hasta el 50% de los diagnosticados tiene osteoporosis y en Costa Rica se describió hasta en el 39.4%. (4,26) La proporción de estas afectaciones óseas entre NPHPT y PHPT fue similar, con un porcentaje discretamente mayor de pacientes, pero sin significancia estadística, en el grupo de NPHPT (60% vs. 45.5%). Esto concuerda con estudios donde se demuestra hasta en 46-55% de los NPHPT.

De forma reveladora se demostró que 22 pacientes no tenían DXA al diagnóstico y de los 57 restantes, solo 2 tenían mediciones de radio distal (equivalente al 3.5%), lo que plantea una oportunidad franca de mejora en la atención de estos pacientes, porque, aunque no escapa a la tendencia evidenciada en otros países (donde se ha identificado que solo el 45% de los pacientes con PHPT que se sometieron a DXA incluyeron medición de antebrazo distal), incluir dicha medición puede conducir a una reclasificación en cuanto al compromiso óseo y bajo la misma línea, influir en la decisión terapéutica como la indicación de cirugía. (57)

La segunda manifestación clínica más frecuente fue la nefrolitiasis (38%), sin embargo, y de manera consistente con los niveles de creatinina, TFGe y calciuria 24h al diagnóstico, las manifestaciones renales (nefrolitiasis y TFGe disminuida) tuvieron discretas diferencias numéricas que al final no fueron estadísticamente significativas entre los grupos. En un estudio previo realizado en Costa Rica, se describió que un 28.4% de los pacientes consultaron inicialmente por complicaciones de litiasis renal, sin embargo, al completar las evaluaciones, un 43.1% de la población en estudio presentó nefrolitiasis, un porcentaje similar al presente análisis. (4)

Referente a los criterios quirúrgicos, 72 pacientes (91.1%) presentaron al menos 1 criterio y el 40% en ambos grupos, presentó 2 criterios. Siendo el más frecuente en el grupo de NPHPT la osteoporosis y en el grupo de PHPT la hipercalcemia, sin embargo, solo en este último criterio, la diferencia alcanzó significancia estadística (56.8% vs. 2.9%, $p=0.0000$). Este es un elemento central que responde a la selección de la población estudiada, ya que se analizaron los pacientes que fueron presentados en la

sesión de la UCE, por lo que de antemano se consideraban candidatos a cirugía por su médico tratante.

Una vez reunidos los criterios quirúrgicos de cada paciente, se analizó la información con base en el tipo de tratamiento que recibieron. Se clasificaron en los que tuvieron manejo quirúrgico (28 pacientes) y no quirúrgico (25 pacientes), para un total de 53 pacientes. De los 28 pacientes que recibieron cirugía, 7 formaban parte del grupo de NPHPT. De la mano con lo mencionado en el párrafo anterior, es esperable que los pacientes que recibieron manejo no quirúrgico también contaran con criterios quirúrgicos que los hacían candidatos a la cirugía, pero se decidió en la sesión de UCE brindar la alternativa terapéutica farmacológica.

De forma inicial se documentó que los del grupo quirúrgico tenían menor edad al momento de ser diagnosticados que los no quirúrgicos (57.5 vs. 62 años, $p=0.0430$) y peores niveles de calcio, fósforo, PTH y calciuria 24h con un valor estadísticamente significativo. La edad <50 años, constituye, por sí sola, un criterio para decidir por un manejo quirúrgico. (1) En nuestro caso, el percentil 25 y 75 de esta variable ubican al 50% de los pacientes que se operaron entre los 45.2 y 65.2 años, lo que hace pensar que sí fue un factor determinante en la escogencia del manejo. No obstante, al analizar los datos, 16 pacientes en el estudio tenían dentro de sus criterios la edad <50 años y de estos, solo 7 recibieron manejo quirúrgico (43.7%), pero 4 se encuentran en lista de espera de cirugía y el restante recibió manejo farmacológico o vigilancia activa. Dando a entender que, 11 de 16 pacientes se pensaron para cirugía (el 69%), por lo que sí es un factor que determina el tipo de tratamiento que recibirá el paciente.

En Costa Rica se ha documentado previamente que la población joven (<50 años) presenta una mayor cantidad de criterios quirúrgicos, lo que sugiere una enfermedad de mayor severidad. (4) Esto respalda el hallazgo de que los pacientes que recibieron manejo quirúrgico presentaban parámetros bioquímicos más alterados al momento del diagnóstico y que, definitivamente, una detección e intervención temprana en estos pacientes podría prevenir un mayor daño a órganos blanco.

La mayor parte de los pacientes fueron diagnosticados por la identificación casual de anormalidades en laboratorio, por esta razón, se entiende que la forma de hallazgo no

varíe entre los pacientes que se operaron y no se operaron. Sin embargo, resaltamos que el porcentaje de pacientes que fue diagnosticado por presentar síntomas (cólico renoureteral, osteoporosis o fracturas) fue mayor en los que recibieron manejo no quirúrgico, aunque no fue una diferencia estadísticamente significativa. Esto pone de manifiesto que el compromiso óseo (presente en el 80% de los no operados), a pesar de ser un criterio quirúrgico, como tiene la alternativa de poder tratarse con fármacos a largo plazo, no genera la misma sensación de urgencia por la necesidad del manejo quirúrgico, tal y como sí se identificó con el factor de la edad.

En general, los pacientes en quienes se opta por el manejo no quirúrgico suelen contar con menor cantidad de manifestaciones clínicas comparados con los pacientes que son sometidos a cirugía. (1) En este estudio y como se mencionó en el párrafo anterior, los pacientes con manejo no quirúrgico presentaron más osteoporosis que los de manejo quirúrgico y con un valor de p cercano a la significancia estadística ($p=0.0823$). Una posible razón para este comportamiento es que posterior a la aplicación del fármaco para tratar la osteoporosis, la enfermedad ósea se estabiliza e incluso pueden mejorar parámetros bioquímicos a corto plazo, haciendo que el médico tratante decida continuar con la intervención no quirúrgica en lugar de la alternativa invasiva y con mayores efectos adversos. (1) Por otro lado, a pesar de que los de manejo quirúrgico tuvieron mayor calciuria 24h al diagnóstico con una diferencia que arrojó una $p=0.0012$, no hubo mayor contraste en cuanto a la presencia de nefrolitiasis entre los dos grupos, corroborando que la calciuria 24h es un factor importante, pero por sí solo, no determinante en el desarrollo de litos renales. (24)

Las limitaciones del tratamiento médico en contraste con el enfoque quirúrgico radican en la imposibilidad de abordar la etiología fundamental de la secreción excesiva de PTH y esto impide que el manejo farmacológico proporcione soluciones definitivas para los pacientes. De igual manera, las modalidades no quirúrgicas tienen el potencial de mitigar y prevenir complicaciones. (40)

El tratamiento quirúrgico fue más efectivo en disminución de calcio sérico y PTH intacta y en aumento de fósforo sérico que el tratamiento no farmacológico, los tres con diferencias estadísticamente significativas. Este resultado es esperable y de las razones

por las que se decide por un tratamiento quirúrgico inicialmente. Al quitar la lesión culpable y disminuir niveles de PTH, se espera que en el tiempo se reconstituya la homeostasis del calcio. (40)

El tratamiento no quirúrgico, específicamente los bifosfonatos (el fármaco más utilizado en este estudio) no genera un efecto a largo plazo en niveles de calcio sérico mas sí impacta de forma positiva la DMO, por el contrario, el cinacalcet (utilizado solo en 2 pacientes en este estudio) sí disminuye de forma importante la calcemia sin tener efecto sobre hueso. (1) Se describe el inicio del efecto de los bifosfonatos (específicamente ácido zoledrónico) en el nivel de calcio, a partir de las 48 horas de administrado el fármaco, y un nadir entre los 4 a 9 días posteriores. (1,40) Un estudio documentó que un año después de aplicado el tratamiento, el calcio sérico seguía más bajo que al inicio del estudio, pero volvió al nivel basal a los 2 años. (48) Este dato confirma que el efecto sobre la calcemia no es duradero, como sí lo es en la cirugía y, por ende, los resultados aquí presentados, concuerdan con el desenlace esperado después de la intervención quirúrgica aunque no se realizó el seguimiento a los 2 años, como en el estudio mencionado.

Por otro lado, la disminución en el nivel de calciuria 24h posterior a la cirugía fue considerable y estuvo muy cerca de lograr la significancia estadística (-103.6mg/24h vs -13.10mg/24h, $p=0.0661$). De forma relevante, la mediana y el percentil 25 y 75 de calciuria 24h posterior al tratamiento quirúrgico se mantuvieron dentro de los límites normales. Este efecto, a largo plazo, tiene el potencial de disminuir el riesgo de litos renales, aunque la magnitud de esta reducción del riesgo no es dependiente sólo de la calciuria y se desconoce un nivel específico de mg/24h por el cual debajo ya no exista riesgo. (39) Se ha descrito que la paratiroidectomía produce mejoras significativas en la excreción urinaria de calcio en más de tres cuartas partes de los pacientes con PHPT y el mayor beneficio se da en los pacientes cuyos niveles preoperatorios son más elevados, con un 79% de los pacientes con hipercalciuria basal que alcanzan normocalciuria tras la cirugía. (61) Axelsson et. al demostró en una cohorte con 16374 pacientes que la razón de riesgo para eventos de litiasis renal post paratiroidectomía era de 0.77 (IC 95%, 0.65-0.91, $p=0.003$), es decir que luego de la cirugía los pacientes tienen 23% menor

probabilidad de presentar un evento de nefrolitiasis y una de las explicaciones para este fenómeno es la disminución en la excreción de calcio renal. (58)

Como se ha mencionado en varias ocasiones, la cirugía es el único tratamiento curativo para el PHPT, con tasas de curación >97% en un centro de alto flujo y en manos de un cirujano experto. (41) La presente investigación arrojó una tasa de curación del 54%, por ende, el restante 46% tuvo persistencia o recurrencia de la enfermedad, mientras que en los hospitales experimentados se habla de un riesgo de 2.5-5% de que la enfermedad continúe presente. (50) Es evidente que ambos porcentajes se alejan mucho de lo reportado en la literatura, sugiriendo posibles factores locales que podrían estar influyendo en el desenlace quirúrgico. Aspectos como la experiencia del equipo quirúrgico, el hecho de ser un hospital universitario donde también hay médicos en formación que se encuentran asistiendo en la cirugía, la disponibilidad inmediata de recursos diagnósticos e intraoperatorios, la complejidad anatómica de algunos casos o incluso retrasos en el abordaje quirúrgico pueden jugar un papel importante. (50,60) Esta discrepancia resalta la importancia de estandarizar criterios de derivación, optimizar el manejo multidisciplinario y fortalecer los procesos quirúrgicos para mejorar los resultados en nuestra población.

Se identificó que 7 de los pacientes operados pertenecían al grupo diagnosticado con NPHPT y 6 de ellos, se curaron (equivalente al 40% de los curados) o visto de otra manera, el 86% de los NPHPT que se operaron, se curaron. Por otro lado, 21 de los pacientes operados pertenecían al grupo de PHPT y de ellos, 9 se curaron (equivalente al 60% de los curados) pero fue solo el 43% de los PHPT que se operaron. La mayoría de estudios indican que los pacientes con NPHPT se curan menos y se reintervienen más que los PHPT; explicado por las diferencias entre estudios con respecto a la definición de NPHPT, las tasas altas de enfermedad multiglandular en esta población, lesiones más pequeñas con mayor probabilidad de no extraerse o la mayor cantidad de imágenes preoperatorias no concluyentes. (12) Sin embargo, los resultados de una cohorte con un diseño similar al presente estudio (investigaciones pequeñas, realizadas con población de un solo centro médico) arrojó una tasa de curación similar entre NPHPT y PHPT (entre 95-98%). (12) En esta investigación, comparar la tasa de curación entre los dos grupos resulta poco justo, ya que solo se operaron 7 NPHPT vs.

21 PHPT. Al final la mayor parte de los curados tenían PHPT al diagnóstico (congruente con la literatura), pero lo llamativo y contrario a lo descrito en la literatura, es que la mayoría de los NPHPT que se operaron sí se curaron, dato que, de nuevo, puede estar en relación con el tamaño de la muestra.

Las complicaciones postquirúrgicas (daño al nervio laríngeo recurrente e hipoparatiroidismo postquirúrgico) se describen en 1% y <10% de los PHPT, respectivamente. (1) Sin embargo, en nuestro estudio, el daño al nervio laríngeo recurrente se presentó en el 3.5% de los operados y el hipoparatiroidismo postquirúrgico en el 14.3%. Los mismos factores implicados en una baja curación pueden incidir en el alto número de complicaciones.

Para determinar factores asociados al desenlace postoperatorio, se compararon los pacientes curados (15 pacientes) y no curados (13 pacientes), sin embargo, no se documentaron diferencias con significancia estadística en las características al diagnóstico entre los grupos, aunque sí se identificó que la mayoría de las medianas de los parámetros bioquímicos aparentan ser peores al momento del diagnóstico en los pacientes que no se curaron. Al realizar estas comparaciones se sabía de antemano que, al ser subgrupos del estudio, el número de pacientes en cada grupo es pequeño y, por ende, poco probable que las diferencias en resultados sean estadísticamente significativas, pero de igual manera se puede obtener información relevante.

Al evaluar aspectos meramente quirúrgicos, específicamente el número de criterios por individuo, se evidenció que sin importar si el paciente presentaba 1 o 4 criterios al diagnóstico, la distribución entre curados y no curados era similar ($p=0.944$). En párrafos anteriores se discutió que hay una tendencia hacia una mayor severidad de la enfermedad en pacientes más jóvenes, incluyendo más criterios quirúrgicos al diagnóstico. En esta investigación los pacientes operados sí eran de menor edad, pero al dividir esta subpoblación (28 pacientes operados), en grupos aún más pequeños (curados y no curados), la heterogeneidad entre ellos se tiende a perder, haciendo que las diferencias no tengan un valor estadístico llamativo por lo que no se puede determinar si efectivamente el número de criterios quirúrgicos tuvo una implicación positiva o negativa en nuestra población.

Diversos estudios han reportado que la localización prequirúrgica exitosa de la glándula culpable permite guiar la cirugía hacia un abordaje menos invasivo y conlleva mejores desenlaces curativos en manos de un cirujano experto. (1) En este estudio, el 68% de los pacientes llevados a cirugía tuvieron un estudio de imagen prequirúrgico positivo (la mayoría fueron ultrasonidos), dejando un número de pacientes candidatos a cirugía sin localización previo a ser llevados a sala de operaciones. En relación estrecha con este punto, al no tener una localización precisa de dónde se encuentra la glándula hiperfuncionante, el abordaje quirúrgico cambia. (61) Esto se evidenció en que prácticamente la mitad de los pacientes (46%) fueron sometidos a una exploración bilateral de cuello, incluyendo pacientes que tenían un estudio prequirúrgico positivo. Como se mencionó antes, este tipo de cirugía aumenta el riesgo de complicaciones, mientras que el abordaje selectivo o la PMI, permite un menor tiempo quirúrgico, menor tiempo de recuperación, menor afectación de estructuras aledañas, disminución en costo hospitalario en general y mejores tasas de curación al utilizarse junto con la medición de PTH intraoperatoria. (1,40)

A pesar de la disponibilidad, la PTH intraoperatoria como estrategia para aumentar la efectividad de la cirugía se utilizó solo en el 32% de los pacientes. Un análisis de 5 estudios demostró que el uso de la PTH intraoperatoria permite alcanzar el éxito quirúrgico, medido por la normalización de parámetros bioquímicos a los 6 meses, hasta en el 97% de las PMI y 99% de las EBC. (43) En nuestro caso, la mayoría de los pacientes en los que se utilizó la PTH intraoperatoria (67%) alcanzaron la curación, sin embargo, al comparar con los no curados, no fue estadísticamente significativo ($p=0.435$) por la poca cantidad de pacientes comparados.

Respecto al informe histopatológico de las lesiones, 10 de los 15 pacientes (67%) curados tenían un adenoma solitario. Esta cifra, a pesar de ser la mayoría de los pacientes, se aleja de lo reportado en otros estudios, donde más del 85% presenta un adenoma solitario. (19) A 8 de estos pacientes con adenoma se les realizó PMI y 6 de ellos tuvieron un estudio prequirúrgico que localizó la glándula.

Por último, se analizaron los factores anteriores para valorar si alguno de ellos podía predecir una mayor tasa de curación. Sin embargo, la mayoría de las variables no

mostraron asociaciones estadísticamente significativas con el desenlace quirúrgico. El IMC fue la única variable que se acercó al umbral de significancia, con un valor de $p=0.060$. Este hallazgo sugiere una posible relación inversa entre el IMC y la probabilidad de curación, lo cual podría estar relacionado con la complejidad técnica de la cirugía en pacientes con sobrepeso u obesidad, con el aumento en las complicaciones postquirúrgicas o con mecanismos fisiopatológicos aún no del todo esclarecidos. (60, 62)

Por otro lado, variables como el hallazgo incidental del PHPT, el uso intraoperatorio de PTH, la localización prequirúrgica de la lesión y los niveles de calcio no demostraron una asociación significativa con la curación. A pesar de que el hallazgo incidental de PHPT presentó un OR de 2.89, el amplio intervalo de confianza (0.46–24.30) y el valor de p elevado (0.273) indican una alta imprecisión, probablemente relacionada con el bajo tamaño de la muestra en este subgrupo, similar a lo que ocurre con el uso de PTH intraoperatoria.

El análisis también reveló que la localización exitosa de la lesión mediante estudios de imagen no se tradujo en una mayor probabilidad de curación, lo cual puede deberse a factores propios de la realización del estudio con limitación para encontrar la glándula. Asimismo, los niveles de calcio al diagnóstico no mostraron una relación con el éxito terapéutico sugiriendo que este parámetro aislado no es un buen predictor de curación.

Estos hallazgos deben ser interpretados con cautela, ya que, como se mencionó previamente, el tamaño de la muestra y la variabilidad de los datos pueden limitar el poder estadístico de los modelos univariados. Sin embargo, ofrecen un punto de partida para análisis más robustos y futuras investigaciones.

Conclusiones

1. En esta investigación se pudo documentar una alta proporción de pacientes con hiperparatiroidismo primario normocalcémico (44.3%), superior a lo reportado en la literatura, lo cual podría estar relacionado con el acceso oportuno a exámenes de laboratorio y tamizajes de osteoporosis en la población costarricense.
2. La mayoría de la población eran mujeres (91.1%), mayores de 50 años (79.7%) que se diagnosticaron debido a un hallazgo incidental documentando laboratorios fuera del rango normal. Estos datos se mantuvieron en ambos grupos estudiados, PHPT y NPHPT.
3. Una alta proporción de la población (82%) se presentó con sobrepeso u obesidad, con una mediana de IMC de 28.6 kg/m², reflejando el creciente aumento en la incidencia del exceso de peso en la población en general y una posible relación con las alteraciones en el metabolismo mineral.
4. La osteoporosis fue la complicación más frecuente (51.9%), seguida por nefrolitiasis (aproximadamente 43%), afectando de forma similar a los pacientes con PHPT y NPHPT pero con una discreta tendencia a ser más sintomáticos los pacientes con NPHPT.
5. La falta de realización de DXA en 22 pacientes y la limitada medición del tercio distal de radio en aquellos evaluados ponen de manifiesto la necesidad de optimizar los protocolos diagnósticos para detectar de forma temprana la afectación ósea de esta patología y a largo plazo podrían reducir gastos en salud al evitar más complicaciones.
6. El tratamiento quirúrgico fue más efectivo en la normalización de calcio, PTH y fósforo sérico en comparación con el tratamiento médico, aunque la tasa de curación postquirúrgica (54%) fue considerablemente inferior a la reportada en centros de alto volumen (>97%), sugiriendo oportunidades de mejora en el abordaje quirúrgico y diagnóstico preoperatorio.
7. La mayor cantidad de pacientes curados formó parte del grupo de PHPT (60%), sin embargo, de los pocos pacientes con NPHPT que se operaron, el 86% se curó. Se hace énfasis en que la proporción de pacientes con PHPT y NPHPT entre estos 15 pacientes curados, fue de 3:1.

8. La falta de localización prequirúrgica, el bajo uso de PTH intraoperatoria y la alta tasa de exploración bilateral podrían explicar la baja tasa de curación y el aumento en complicaciones postoperatorias.
9. Se observó una tendencia no significativa entre mayor IMC y menor tasa de curación quirúrgica, lo que podría implicar una mayor dificultad técnica en pacientes obesos o complicaciones relacionadas de forma específica a esta característica antropométrica y metabólica.
10. Los hallazgos en este estudio sugieren que un abordaje personalizado, que combine el tratamiento farmacológico y la intervención quirúrgica cuando sea indicado, puede optimizar la normalización de los parámetros bioquímicos y mejorar la evolución clínica, especialmente en aquellos casos con criterios quirúrgicos claros.

Perspectivas a futuro

1. Realizar estudios prospectivos, multicéntricos, con un mayor tamaño muestral que permita validar los hallazgos encontrados y estudiar otras variables asociadas a mejores desenlaces post tratamiento.
2. Estandarizar el abordaje diagnóstico y terapéutico mediante la creación de protocolos locales adaptados al sistema de salud nacional. Esto permitía una selección más adecuada de los candidatos a cirugía y un manejo homogéneo.
3. Fortalecer el seguimiento postoperatorio a largo plazo, incluyendo evaluación bioquímica y densitométrica periódica para obtener información valiosa con respecto al verdadero impacto terapéutico.
4. Investigar más adelante cómo afectan la calidad de vida de los pacientes los distintos tratamientos recibidos.

Limitaciones del estudio

La mayoría de las personas diagnosticadas con hiperparatiroidismo primario en el servicio de endocrinología del HSVP son valoradas en sesión conjunta de la Unidad de Cirugía Endocrina conformada por los servicios de endocrinología, cirugía general, otorrinolaringología y patología, sin embargo, hay un porcentaje de pacientes que no fueron presentados en dicha sesión, ya que se consideró que no tenían criterios para ameritar cirugía y, por lo tanto, se excluyen del estudio ya que no se puede acceder a esta información. Por esta misma razón, la muestra puede estar sesgada a incluir una mayoría de pacientes con criterios quirúrgicos y que se consideraron en algún momento tributarios para dicho manejo.

Por otro lado, para poder valorar el impacto del tratamiento, se hizo una división comparativa entre los pacientes que recibieron manejo quirúrgico y los que no, sin embargo, esta división puede presentar sesgos que dan paso a grupos poco heterogéneos, ya que en el grupo de manejo quirúrgico más de la mitad de los pacientes recibieron también tratamiento farmacológico (antes o después de la cirugía), por lo que no recibieron solo una estrategia terapéutica, sino dos.

Una limitante importante del estudio es que, a pesar de que se suplementó con vitamina D a toda la población, no se recolectó como una variable la dosis de sustitución ni la formulación prescrita para cada paciente, por lo que se desconoce el verdadero impacto que tiene este tratamiento en el desenlace de los pacientes con hiperparatiroidismo primario. Bajo esta misma premisa, tampoco se recolectaron datos con respecto a parámetros densitométricos luego de los distintos tratamientos debido a la heterogeneidad en el seguimiento según el médico tratante del paciente.

El estudio contempla datos recolectados durante el periodo de la pandemia del COVID-19, momento en el que la atención médica fue en muchas ocasiones brindada de forma virtual o telefónica y la información anotada en el EDUS puede no estar completa, por ejemplo, se omitiría el examen físico, la toma de signos vitales y en ocasiones los exámenes de laboratorio no estarían completos; pero se procura que las variables vitales estén presente en todos los pacientes incluidos en el estudio.

Por último, al ser un estudio unicéntrico cuya forma de captar pacientes fue a través de una lista generada por los médicos (donde puede haber error humano) y previendo una muestra pequeña, se amplió a 4.5 años el rango de revisión de las listas de pacientes (es decir, aquellos presentados en UCE entre enero 2020 y julio 2024) para poder incluir la mayor cantidad de ellos. Sin embargo, la población total de pacientes terminó siendo pequeña.

Bibliografía

1. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GEH, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. Vol. 37, *Journal of Bone and Mineral Research*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 2293–314.
2. Cuny T, Mathonnet M, Tauveron I. Chapter 1: Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *Ann Endocrinol (Paris)* [Internet]. 2025 Feb;86(1):101690. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003426625000095>
3. Jódar Gimeno E. Consensus and clinical practice guidelines in primary hyperparathyroidism. *Endocrinología y Nutrición*. 2009;56(SUPPL. 1):41–7.
4. Calvo J, González M. Caracterización clínica y de la evaluación diagnóstica en pacientes portadores de hiperparatiroidismo primario evaluados en tres hospitales nacionales durante el periodo comprendido entre los años 2011 y 2015. *AÑOS*. [San José, Costa Rica]: Universidad de Costa Rica; 2017.
5. Palermo A, Tabacco G, Makras P, Zavatta G, Trimboli P, Castellano E, et al. Primary hyperparathyroidism: from guidelines to outpatient clinic. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024 Aug 20;25(5):1–16.
6. Sánchez-Marcos AI, Corrales-Hernández JJ, Herrero-Ruiz A, Iglesias-Lopez RA, Mories-Alvarez MT. Tratamiento médico del hiperparatiroidismo primario. *Revista ORL*. 2019 Aug 24;11(3):361–8.
7. Sánchez-Marcos AI, Corrales-Hernández JJ, Herrero-Ruiz A, Iglesias-Lopez RA, Mories-Alvarez MT. Tratamiento médico del hiperparatiroidismo primario. *Revista ORL*. 2019 Aug 24;11(3):361–8.
8. Balasubramanian SP. Anatomy of the thyroid, parathyroid, pituitary and adrenal glands. Vol. 42, *Surgery (United Kingdom)*. Elsevier Ltd; 2024. p. 204–8.
9. Bilezikian J, Walker M, Binkley N, Goltzman D, Mannstadt M. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. *Williams Textbook of Endocrinology*. 15th ed. 2023 Apr 13;1171–226.

10. Pillai S, Debono M. Physiology of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands. Vol. 42, Surgery (United Kingdom). Elsevier Ltd; 2024. p. 209–23.
11. Melmed SARGARCKP. Williams Textbook of Endocrinology, 15th Edition. 15th ed. Philadelphia: Elsevier; 2025. 1171–1226 p.
12. Wu C, Gillis A, Lindeman B, Chen H, Fazendin J. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: From pathophysiology to clinical management. Vol. 235, American Journal of Surgery. Elsevier Inc.; 2024.
13. Kamenický P, Houillier P, Vantghem MC. Chapter 4: Differential diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2025 Feb 1;86(1).
14. Pekar JD, Grzych G, Durand G, Haas J, Lionet A, Brousseau T, et al. Calcium state estimation by total calcium: The evidence to end the never-ending story. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Feb 1;58(2):222–31.
15. Al-Salameh A, Haissaguerre M, Tresallet C, Kuczma P, Marciniak C, Cardot-Bauters C. Chapter 6: Syndromic primary hyperparathyroidism. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2025 Feb 1;86(1).
16. Schubert L, Gaillard M, Melot C, Delbot T, Cottureau AS, Koumakis E, et al. Management of primary hyperparathyroidism in MEN1: from initial subtotal surgery to complex treatment of the remaining gland. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2025 Feb 11;101721.
17. Newey P, Thakker R. Endocrine Neoplasia Syndromes. In: Williams Textbook of Endocrinology. 15th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024. p. 1677–720.
18. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Hathcock MA, Melton LJ, Wermers RA. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965-2010). *Bone*. 2015 Apr 1;73:1–7.
19. Fraser S. Management of parathyroid disease. Surgery - Oxford International Edition. 2024 Mar;42(4):252–9.
20. Dupeux M, Aubert S. Chapter 13: Changes in 2022 WHO classification of parathyroid tumors. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2025 Feb 1;86(1).

21. Manuel J. Patología hiperparatiroidea atendida en tres hospitales costarricenses. *Acta Med Costarric.* 2012 Dec;54(4):230.
22. Cuny T, Mathonnet M, Tauveron I. Chapter 1: Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *Ann Endocrinol (Paris)* [Internet]. 2025 Feb;86(1):101690. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003426625000095>
23. Pretorius M, Lundstam K, Heck A, Fagerland MW, Godang K, Mollerup C, et al. Mortality and Morbidity in Mild Primary Hyperparathyroidism: Results From a 10-Year Prospective Randomized Controlled Trial of Parathyroidectomy Versus Observation. *Ann Intern Med.* 2022 Jun 1;175(6):812–9.
24. El-Hajj Fuleihan G, Chakhtoura M, Cipriani C, Eastell R, Karonova T, Liu JM, et al. Classical and Nonclassical Manifestations of Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2022 Nov 1;37(11):2330–50.
25. Bouillet B, Bertocchio JP, Nominé-Criqui C, Kerlan V. Chapter 2: Primary Hyperparathyroidism: diagnosis. *Ann Endocrinol (Paris).* 2025 Feb 1;86(1).
26. Arjunan D, Minisola S, Rao SD, Bhadada SK. Changing trends in clinical presentation of primary hyperparathyroidism across countries over time. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism.* Elsevier B.V.; 2025.
27. Cormier C, Koumakis E. Bone and primary hyperparathyroidism. Vol. 89, *Joint Bone Spine.* Elsevier Masson s.r.l.; 2022.
28. Scheyer N, Frey S, Koumakis E, Guérin C, Desaillood R, Groussin L, et al. Chapter 3: Impact of primary hyperparathyroidism. *Ann Endocrinol (Paris).* 2025 Feb 1;86(1).
29. Aroca Martínez G, Reyes Jaraba C, Vergara Serpa O, Pájaro Galvis N, Hernández Agudelo S, Atilano Vellojin L, et al. Hiperparatiroidismo primario de fenotipo clásico. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo.* 2021 Dec 9;8(2).
30. Arjunan D, Minisola S, Rao SD, Bhadada SK. Changing trends in clinical presentation of primary hyperparathyroidism across countries over time. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism.* Elsevier B.V.; 2025.

31. Cusano NE, Cetani F. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. Vol. 66, Archives of Endocrinology and Metabolism. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; 2022. p. 666–77.
32. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2018 Nov 1;103(11):3993–4004.
33. Jawaid I, Rajesh S. Hyperparathyroidism (primary) NICE guideline: Diagnosis, assessment, and initial management. Vol. 70, British Journal of General Practice. Royal College of General Practitioners; 2020. p. 362–3.
34. Bauzon J, Jin J, Noureldine S, Wang SZ, Beck T, Romero-Velez G. Association of Obesity on Rates of Multiglandular Disease in Primary Hyperparathyroidism: A Cohort Study. Journal of Surgical Research. 2025 Jan 1;305:349–55.
35. Tran H, Grange JS, Adams-Huet B, Nwariaku FE, Rabaglia JL, Woodruff SL, et al. The impact of obesity on the presentation of primary hyperparathyroidism. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2014;99(7):2359–64.
36. Chevalier B, Ghander C, Ladsous M, Gaujoux S, Taieb D, Buffet C, et al. Chapter 10: What parathyroid imaging is required for hyperparathyroidism? Ann Endocrinol (Paris). 2025 Feb 1;86(1).
37. Aggarwal P, Gunasekaran V, Sood A, Mittal BR. Localization in primary hyperparathyroidism. Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. Elsevier B.V.; 2025.
38. Barraud S, Lopez AG, Sokol E, Menegaux F, Briet C. Chapter 14: Post surgical follow-up of primary hyperparathyroidism. Ann Endocrinol (Paris). 2025 Feb 1;86(1).
39. Frey S, Mosbah H, Donatini G, Brunaud L, Chabre O, Vezzosi D. Chapter 9: Indications for the treatment of primary hyperparathyroidism. Ann Endocrinol (Paris). 2025 Feb 1;86(1).
40. Baud G, Espiard S, Buffet C, Ben Hamou A, Henry H, Paladino NC, et al. Chapter 11: Treatment modalities. Ann Endocrinol (Paris). 2025 Feb 1;86(1).

41. 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 Oct 1;151(10):959–68.
42. Kravchenko T, Finn CB, Fraker DL, Kelz RR, Cunningham C, Wachtel H, et al. Predicting cure and hypocalcemia by intraoperative parathyroid hormone decline in normohormonal primary hyperparathyroidism: A multi-institutional validation study. *Surgery (United States)*. 2024 Jan 1;
43. Ahmadieh H, Kreidieh O, Akl EA, El-Hajj Fuleihan G. Minimally invasive parathyroidectomy guided by intraoperative parathyroid hormone monitoring (IOPTH) and preoperative imaging versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism in adults. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
44. Golbon B, Habashi R, Shellenberger J, Griffiths R, Avery L, Woo M, et al. The effect of surgical management in mitigating fragility fracture risk among individuals with primary hyperparathyroidism. *Surgery (United States)*. 2024 Jan 1;
45. Pretorius M, Lundstam K, Hellström M, Fagerland MW, Godang K, Mollerup C, et al. Effects of Parathyroidectomy on Quality of Life: 10 Years of Data From a Prospective Randomized Controlled Trial on Primary Hyperparathyroidism (the SIPH-Study). *Journal of Bone and Mineral Research*. 2021 Jan 1;36(1):3–11.
46. Ryhänen EM, Koski AM, Löyttyniemi E, Välimäki MJ, Kiviniemi U, Schalin-Jäntti C. Postoperative zoledronic acid for osteoporosis in primary hyperparathyroidism: A randomized placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol*. 2021 Oct 1;185(4):515–24.
47. Eller-Vainicher C, Palmieri S, Cairolì E, Goggi G, Scillitani A, Arosio M, et al. Protective Effect of Denosumab on Bone in Older Women with Primary Hyperparathyroidism. *J Am Geriatr Soc*. 2018 Mar 1;66(3):518–24.
48. Riesco-Bárcena C, Ivorra-Cortés J, Grau-García E, González-Puig L, Leal S, Huaylla A, et al. Hyperparathyroidism in patients with low bone mineral density treated with zoledronic acid or denosumab. *Med Clin (Barc)*. 2024;163:595–9.

49. Barraud S, Lopez AG, Sokol E, Menegaux F, Briet C. Chapter 14: Post surgical follow-up of primary hyperparathyroidism. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2025 Feb 1;86(1).
50. Ladsous M, Deguelte S, Hindié E, Caiazzo R, Delemer B. Chapter 15: Recurrent or persistent primary hyperparathyroidism, parathyromatosis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2025 Feb 1;86(1).
51. Do Cao C, Christou N, Hadoux J, Deandreis D. Chapter 8: Management of aggressive forms of primary HPT: Parathyroid carcinoma and atypical parathyroid tumor. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2025 Feb 1;86(1).
52. Huguet I, Muñoz M, Cortés M, Romero M, Varsavsky M, Gómez J. Postoperative thyroid hypocalcemia diagnosis and management protocol. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. 2020 Jun 1;12(2):71–6.
53. Bauzon J, Jin J, Noureldine S, Wang SZ, Beck T, Romero-Velez G. Association of Obesity on Rates of Multiglandular Disease in Primary Hyperparathyroidism: A Cohort Study. *Journal of Surgical Research*. 2025 Jan 1;305:349–55.
54. Palermo A, Naciu AM, Tabacco G, Falcone S, Santonati A, Maggi D, et al. Clinical, biochemical, and radiological profile of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020 Jul 1;105(7).
55. Kiriakopoulos A, Petralias A, Linos D. Classic Primary Hyperparathyroidism Versus Normocalcemic and Normohormonal Variants: Do They Really Differ? *World J Surg*. 2018 Apr 1;42(4):992–7.
56. Díaz-Soto G, Luis Román D De, Jauregui OI, Briongo L, Romero E, Pérez-Castrillón JL. Trabecular bone score in patients with normocalcemic hyperparathyroidism. *Endocrine Practice*. 2016 Jun 1;22(6):703–7.
57. Wood K, Dhital S, Chen H, Sippel RS. What Is the Utility of Distal Forearm DXA in Primary Hyperparathyroidism? *Oncologist*. 2012 Mar 1;17(3):322–5.
58. Axelsson KF, Wallander M, Johansson H, Harvey NC, Vandenput L, McCloskey E, et al. Analysis of Comorbidities, Clinical Outcomes, and Parathyroidectomy in Adults with Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Netw Open*. 2022 Jun 3;5(6).

59. Shariq OA, Strajina V, Lyden ML, McKenzie TJ, Wermers RA, Thompson GB, et al. Parathyroidectomy improves hypercalciuria in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery (United States)*. 2020 Oct 1;168(4):594–600.
60. Olgúin Joseau S, Arias A, Garzón A, Peretti E, Guzmán L, Ruggieri M. Risk factors for surgical failure in patients undergoing surgery for primary hyperparathyroidism. *Cir Esp*. 2022 Sep 1;100(9):569–72.
61. Lee JE, Hong N, Kim JK, Lee CR, Kang SW, Jeong JJ, et al. Analysis of the cause and management of persistent laboratory abnormalities occurring after the surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Treat Res*. 2022 Jul 1;103(1):12–8.
62. Pitt SC, Panneerselvan R, Sippel RS, Chen H. Influence of morbid obesity on parathyroidectomy outcomes in primary hyperparathyroidism. *Am J Surg*. 2010 Mar;199(3):410–5.