

Trabajo Original



Experiencia en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario

FUENTES MM^A, VARAS DE D.B.^B, SÁNCHEZ A.R.^A, PORRERO C.JL^a Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid. España^b Unidad de Reumatología. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid. España.^c Servicio de Cirugía General y digestiva. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid. España.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de marzo de 2018

Aceptado el 25 de mayo de 2018

Palabras clave:

Hiperparatiroidismo primario

adenoma paratiroides

PTH intraoperatoria

RESUMEN

Introducción

Revisamos la experiencia en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario en el Hospital Universitario Santa Cristina de Madrid.

Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo en el que evaluamos a 60 pacientes intervenidos de hiperparatiroidismo primario desde enero de 2005 a enero de 2017. Se recogen las características clínicas, datos bioquímicos preoperatorios y postoperatorios, así como las características de la cirugía con la medición de la PTH intraoperatoria (PTHIOPI)

Resultados

60 pacientes fueron intervenidos por un hiperparatiroidismo primario (edad media de 55,5 ± 15,3 años, 85 % mujeres). El principal criterio quirúrgico fue la hipercalcemia. El diagnóstico más frecuente fue de adenoma de paratiroides. En el 98,3% de los pacientes se localizó lesión en alguna de las pruebas de imagen realizada. En los casos en los que se realizó más de una prueba existió una concordancia en la localización de la lesión del 66%.

En el 85,7 % de los casos la PTHIOPI descendió más del 50%. Con un descenso medio en los pacientes con criterios de curación del 67,6 % y del 27,8 % en los que no se curaron. La mediana de PTHIOPI final en los pacientes curados fue 48,1 pg/ml (13,7-76,3) frente a 114 pg/ml (15-226) en los que no se curaron

Los pacientes que se curaron con la cirugía tenían de forma significativa menor edad, menor valor de PTHIOPI a los 10 minutos, menor calcio postoperatorio y diagnóstico más frecuente de adenoma.

Discusión

El hiperparatiroidismo primario se presenta en la práctica con un espectro clínico cada vez más amplio. La selección de pacientes candidatos a cirugía de realizarse de forma precisa, de cara a obtener el mayor beneficio clínico posible. La medición de PTHIOPI es una herramienta útil en el tratamiento quirúrgico del HPP y aporta un valor pronóstico en el seguimiento de estos pacientes.

ABSTRACT

Keywords:

Primary hyperparathyroidism
parathyroid adenoma
intraoperative PTH.

Introduction

We analyze the surgical experience of the primary hyperparathyroidism in Santa Cristina University Hospital of Madrid.

Patients and methods

A retrospective study was conducted on 60 patients operated of primary hyperparathyroidism from January 2005 to January 2017. We collected clinical data, biochemical parameters and the surgery characteristics included the measurement of intraoperative parathormone (IOPPTH).

Results

Sixty operated patients aged $55, 5 \pm 15, 3$ years (85 % female) were studied. The main surgical criteria was the hypercalcemia, but 15% of the patients had normocalcemic hyperparathyroidism. Adenoma was the most frequent diagnosis.

Most patients had preoperative imaging studies with parathyroid disease. In patients with more than one imaging studies the agreement in the localization of abnormal parathyroid gland was 66%.

IOPPTH dropped >50% in the 85,7% of the patients. The IOPPTH mean decrease was 67,6% and 27,8% in the patients who achieved healing or not and the median last IOPPTH in surgery was 48,1 pg/ml (13,7-76,3) vs 114 pg/ml (15-226).

Patients who achieved healing after surgery were significantly younger. They had ten minutes IOPPTH and postoperative calcium lower and adenoma was the most common diagnosis.

Conclusions

Primary hyperparathyroidism occurs in clinical practice with an increasingly broad spectrum. The selection of patients candidates for surgery must be carried out accurately, in order to obtain the greatest possible clinical benefit. The measurement of IOPPTH is a useful tool in the surgical treatment and it provides a prognostic value in the follow-up of these patients

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo primario (HPP) se define como un exceso de producción de parathormona (PTH) por una o varias glándulas paratiroides. La forma de presentación más habitual es con una hipercalcemia asintomática. Sin embargo, con el transcurso de los años el espectro clínico del HPP ha ido ampliándose significativamente en el contexto del aumento de solicitudes de pruebas analíticas a pacientes con otras patologías, principalmente a aquellos con osteopenia, osteoporosis y patología renal. Así, desde 2009¹ se considera ya al hiperparatiroidismo normocalcémico como una entidad propia. Además, debido al diagnóstico en estadios más iniciales de la enfermedad se habla ya de un hiperparatiroidismo primario asintomático² en aquellos pacientes en los que no hay afectación de órganos diana.

El amplio espectro en la forma de presentación del HPP que encontramos actualmente, hace necesario valorar de forma individualizada a cada paciente y seleccionar adecuadamente los candidatos a tratamiento quirúrgico. Con este objetivo en los últimos años se han ido incorporando distintas técnicas en el manejo de HPP^{3,4}, entre ellas la medición de la PTH intraoperatoria (PTHIO)⁵⁻⁸.

Existe controversia sobre el beneficio clínico a medio y largo

plazo de operar a esos pacientes que probablemente se encuentran en las fases más iniciales de la enfermedad^{9,10}. Además, muchos autores^{6,8,11-13}, han evaluado los factores que nos pueden predecir o se asocian a la curación tras la cirugía.

En este trabajo revisamos la experiencia en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario y la utilidad de la PTHIO en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo en el que evaluamos a los pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario sometidos a tratamiento quirúrgico en el Hospital Santa Cristina desde enero de 2005 a enero de 2017. Alrededor del 70% fueron intervenidos en los últimos 5 años.

Mediante revisión de historias clínicas evaluamos a 60 pacientes. Se recogen características demográficas, antecedentes médicos, características del hiperparatiroidismo, complicaciones asociadas, pruebas diagnósticas y tratamientos recibidos. Además, se registran los datos bioquímicos y densitometrías óseas preoperatorios y postoperatorios, así como las características y complicaciones de la cirugía.

En los datos bioquímicos preoperatorios se recoge el valor más

alto de PTH previo a la cirugía. En cuanto a los datos postoperatorios registramos el valor de calcemia y PTH en la primera revisión tras la cirugía, y además, el de PTH a los 6, 12 y 24 meses.

En los pacientes intervenidos desde 2009 se realiza la medición de la PTH intraoperatoria basal y a los 5, 10 y 15 minutos tras la extirpación, extrayéndose la muestra de sangre venosa periférica. Basándonos en los criterios de Miami⁷, se considera exitosa la cirugía cuando se encuentra un descenso de más del 50% del valor basal en cualquiera de los puntos de corte establecidos. De no ser así, los cirujanos continúan con la intervención y reenvían otra remesa de muestras para repetir las determinaciones.

Para la medición de la PTH intacta se utiliza el ensayo de segunda generación intact PTH de la casa Abbott en su plataforma Architect i2000, empleando su protocolo STAT, que permite acortar la duración total del ensayo a tan sólo 20 minutos. El rango de medida empleando este protocolo abarca de 4.0 a 2500 pg/mL.

Se considera curación de hiperparatiroidismo la normalización de PTH y calcemia tras la cirugía, y se define hiperparatiroidismo persistente el mantenimiento de calcemia o de PTH elevada, cuando esta aparece en los 6 primeros meses de la cirugía. Definimos como hiperparatiroidismo recurrente la elevación de la calcemia y PTH tras 6 meses de la cirugía. Se considera hipocalcemia postquirúrgica transitoria la que precisó tratamiento al alta con calcio oral que después pudo ser suspendido en las siguientes revisiones.

Para el análisis estadístico utilizamos el programa SPSS versión 22.0. Las variables cuantitativas se presentan como medias \pm desviación estándar y las cualitativas en porcentajes. Las comparaciones entre las variables cuantitativas se realizan con la prueba no paramétrica de Mann Whitney. Las variables cualitativas se comparan con el test de la chi cuadrado o test exacto de Fisher.

RESULTADOS

60 pacientes fueron tratados quirúrgicamente con el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. La edad media al diagnóstico fue de 55,5 (\pm 15,3) años, siendo un 85 % mujeres. Se muestran las características basales y valores analíticos medios postoperatorios en la tabla I.

El principal criterio quirúrgico que presentaron los pacientes fue la presencia de PTH elevada con hipercalcemia (61,7%), seguido en frecuencia por la osteoporosis (38,3%), la edad (33,3%) y la hipercalcemia (30%). El tiempo de hipercalcemia antes de la cirugía fue una mediana de 10 meses (0-72).

De los pacientes intervenidos, 9 (15%) presentaban un hiperparatiroidismo normocalcémico. En estos casos la indicación para cirugía se basó en la osteoporosis y en la edad.

En la mayoría de los pacientes (98,3 %) se realizó gammagrafía de paratiroides para el diagnóstico de localización. Un 75% tenían ecografía cervical, y un 18,3% SPECT-TAC. En solo 8 pacientes (13,3%) se realizó una RM

cervical previa a la cirugía.

En el 98,3% (59 pacientes) se localizó lesión en alguna de las pruebas de imagen realizada. En aquellos en los que se solicitó más de una prueba existió concordancia en la localización de la lesión en un 66% de los casos.

En 45 pacientes el diagnóstico fue de adenoma (75%), en 12 hiperplasia de paratiroides y en 3 casos no se confirmó enfermedad paratiroidea en la anatomía patológica. El tamaño medio de los adenomas fue de un diámetro máximo de 16,8 \pm 5,9 mm y una mediana de peso en gramos de 0.8 (0,10-5,90). En la mayoría de los casos (83,3%) se extirpó una sola glándula paratiroides. La localización más frecuente de la glándula extirpada fue la inferior (84,3%). En un 23,3% se realizó en el mismo acto cirugía de tiroides siendo lo más frecuente la hemitiroidectomía con una anatomía predominante de hiperplasia nodular.

Durante la cirugía se midió la PTH intraoperatoria en 50 pacientes (desde 2009). En el 85,7 % de los casos la PTH intraoperatoria descendió del min 0 a los 15 min un 50% o más. Sin embargo, 4 pacientes con descensos de más del 50% tuvieron un diagnóstico de hiperparatiroidismo persistente. El descenso medio de PTH intraoperatoria en los pacientes con criterios de curación tras la cirugía fue de 67,6 %. En los pacientes con diagnóstico posterior de hiperparatiroidismo persistente el descenso medio intraoperatorio de PTH fue de 27,8 %. La mediana de PTH IOP final en los pacientes curados fue 48,1 pg/ml (13,7-76,3) frente a 114 pg/ml (15-226) en los que no se curaron.

Tras la cirugía 8 pacientes cumplieron criterios de hiperparatiroidismo persistente pasados 6 meses, además, 2 pacientes en los que no se encontró lesión en la cirugía fueron reintervenidos extirpándose en ambos casos un adenoma y teniendo posteriores datos de curación. En 11 pacientes se perdió el seguimiento tras la cirugía, quedando un 80% de los pacientes con criterios de curación.

En cuanto a las complicaciones de la cirugía, 3 pacientes presentaron una hemorragia pero no precisaron reintervención quirúrgica, y solo uno afectación transitoria del nervio recurrente. Después de la cirugía el 16,7 % de los pacientes presentó hipocalcemia, pero sólo en uno fue permanente.

Comparamos las características de los pacientes que tuvieron criterios de curación frente a los que no los tuvieron, encontrando que los pacientes que se curaron con la cirugía tenían de forma significativa menor edad, menor valor de PTH IOP a los 10 minutos y menor calcio postoperatorio. Además se encontró con mayor frecuencia una anatomía patológica de adenoma (tabla II).

Características	n = 60
Antecedentes familiares de Hiperparatiroidismo	2 (3,3%)
Hipertensión arterial	27 (45%)
Glucemia basal alterada	15 (25%)
Dislipemia	25 (41,7%)
Depresión	9 (15%)
Úlcera péptica	3 (5%)
Pancreatitis	1 (1.7%)
Edad media de menopausia (años)	48,7 (±6,1)
Litiasis renal	12 (20,7%)
Cólicos renoureterales	12 (20,3%)
Osteoporosis	27 (47,4%)
Fractura vertebral	3 (5%)
Fracturas periférica	9 (15%)
Fractura cadera	0
Tratamiento con vitamina D	35 (61,4%)
Calcio total (mg/dl)	11,1 ± 0,8
Fósforo (mg/dl)	2,7 ± 0,5
PTH (pg/ml)	142,3 ± 66,1
Calcio orina 24h (mg/24h)	308,8 ± 187,31
Vitamina D (ng/ml)	25,5 ± 13,7
Creatinina (mg/dl)	0,76 ± 0,11
Fosfatasa alcalina (U)	90 ± 36,6

Tabla I. Características basales de los pacientes.

Los valores se expresan en número y porcentaje y en media ± desviación estándar.

Tabla II. Análisis univariante según criterio de curación
Se comparan las características clínicas de los pacientes que se curaron con la cirugía frente a los que no se curaron. Los valores se expresan en número y porcentaje y en media ± desviación estándar.
(PTH: parathormona, IOP: intraoperatoria)

Variable	No curación (n= 10)	Curación (n= 39)	p
Edad media al diagnóstico (años)	66 ± 7,1	52,7± 14,1	0,004
PTH precirugía (pg/ml)	141,8 ± 65,4	145,9 ± 71,9	0,970
Calcio precirugía (mg/dl)	10,9 ± 0,7	11, 1 ± 0,8	0,444
Calcio orina 24h precirugía (mg/24h)	247,2± 95,7	331,1± 206,7	0,339
Vitamina D precirugía (ng/ml)	41,1 ± 19	22,9 ± 10,9	0,759
Creatinina precirugía (mg/dl)	0,80 ± 0,12	0,74 ± 0,11	0,169
PTH IOP basal (pg/ml)	155,2 ± 70,4	192,9 ± 89,2	0,202
PTH IOP 5 minutos (pg/ml)	126,3 ± 86,5	89,5 ± 69,3	0,255
PTH IOP 10 minutos (pg/ml)	121,5 ± 73,6	65,7 ± 48,2	0,034
PTH IOP 15 minutos (pg/ml)	99,8 ± 70,1	59,7 ± 44,1	0,164
Calcio postcirugía (mg/dl)	10,1 ± 0,9	9,2 ± 0,4	0,005
PTH postcirugía (pg/ml)	79,8 ± 50	62,5 ± 26,4	0,334
Calcio orina 24h postcirugía (mg/24h)	179,3 ± 84,9	188,1 ± 73,6	0,574
Peso adenoma (g)	0,7 ± 0,6	1,2 ± 1,2	0,304
Tamaño del adenoma (mm)	15 ± 8,8	17,3 ± 5,6	0,478
Tiempo de hipercalcemia (meses)	8,8 ± 9,2	17,3 ± 15,7	0,134
Sexo femenino	10/10 100 %	32/39 82,1%	0,319
Tratamiento con vitamina D	7/10 70 %	25/37 67,6 %	1,000
Concordancia de pruebas localización	4/8 50 %	23/32 71,9 %	0,400
Hiperparatiroidismo normocalcémico	1/10 10%	6/39 15,4%	1,000
Adenoma	4/8 50%	32/38 84,2%	0,055

DISCUSION

El hiperparatiroidismo primario es una patología endocrinológica cada vez más prevalente por el hallazgo de pacientes con formas asintomáticas o estadios más iniciales del espectro clínico de la enfermedad.

Estos cambios en la forma de presentación han ido provocando la necesidad de precisar la caracterización de estos pacientes a nivel pre e intraoperatorio y además seleccionar de forma adecuada los pacientes candidatos a cirugía, es decir, aquellos en los que de forma evidente haya un beneficio clínico tras la misma.

Son varios los trabajos españoles^{6,14-16} que han revisado las características de los pacientes intervenidos por HPP.

En nuestro caso, se realiza un estudio retrospectivo de los pacientes con hiperparatiroidismo primario intervenidos en el Hospital Universitario Santa Cristina de Madrid. Dadas las características del estudio nos centramos en realizar un análisis principalmente descriptivo e intentamos evaluar los factores que se podrían asociar a un mayor éxito de la cirugía.

Al igual que en el resto de la literatura, la mayoría de los pacientes intervenidos eran mujeres y el diagnóstico más frecuente fue de adenoma^{17,18}.

Los datos obtenidos de curación resultan menores en comparación con otros trabajos^{11,17,18}, estando probablemente condicionado por la pérdida de pacientes durante el seguimiento posterior a la cirugía.

Se ha ido avanzando significativamente en los procedimientos quirúrgicos relacionados con el HPP, intentando hacer abordajes mínimamente invasivos y complementarlo con distintas técnicas. La medición de la PTHiOP permite confirmar la extirpación de una glándula patológica sin necesidad de continuar la exploración visual del resto de glándulas y el hecho de que no disminuya, implica continuar la búsqueda de la lesión. Han sido descritos distintos criterios⁷, los de Miami se describen con una sensibilidad y especificidad del 98% y 94% respectivamente¹⁹.

Desde 2009 en nuestro centro en la cirugía del HPP se realiza la medición de la PTHiOP siguiendo los criterios de Miami⁷. En el 85,7% de los pacientes la PTHiOP descendió un 50% o más. Sin embargo algunos pacientes a pesar de descensos de al menos un 50% no se curaron o presentaron recidiva posterior de la enfermedad. En nuestro caso un descenso medio de PTHiOP de 67% si nos englobaría a todos los pacientes que mantuvieron criterios de curación y si nos fijáramos en el valor de PTHiOP final, la mediana sería < 50 pg/ml en estos pacientes.

Múltiples trabajos han analizado el papel de la PTHiOP. Díez M et al⁶ señalan la importancia no sólo del porcentaje de descenso de PTH si no también del valor final que resulta. En la misma línea otros autores⁸ mantienen que un valor de PTHiOP final ≥ 40 pg/ml se asocia a mayor riesgo de recurrencia y/o persistencia de la enfermedad. Por otro lado Bobanga et al⁵ apoyan la utilización de la PTHiOP en todos los pacientes, incluso en los que tienen una prueba de imagen que localiza una única lesión, ya que aumenta el éxito de la cirugía en su serie al 100%.

Por todo ello, parece razonable pensar que cuanto mayor sea el

descenso de PTHiOP y por tanto menor valor final de la misma, con más probabilidad podremos asegurar que se ha conseguido curación tras la cirugía. Sería por tanto interesante con un mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento poder reevaluarlo en un futuro.

Al analizar los factores que se relacionan con la curación tras la cirugía, encontramos que los pacientes que se curaron, eran más jóvenes, tenían un valor más bajo de PTHiOP a los 10 minutos y presentaban un menor calcio postoperatorio. Además, presentaron con más frecuencia el diagnóstico de adenoma de paratiroides.

Nuestros resultados concuerdan con datos publicados previamente¹², en los que el diagnóstico de hiperplasia de paratiroides aumentaba el riesgo de fracaso de la cirugía.

Respecto a la medición de PTHiOP, sólo el valor a los 10 minutos demostró diferencias significativas entre los 2 grupos, quizá esto podría hacer pensar que no fuera necesaria la determinación de PTHiOP a los 15 min, aunque necesitaríamos evaluar más pacientes para poder confirmarlo.

Son distintos los factores que se han asociado en la literatura con el éxito de la cirugía. Al estudiar el riesgo de recurrencia, Lou et al¹¹ demostraron que ésta era mayor en los pacientes con doble adenoma, descensos de PTH menores del 70% y a diferencia de nuestro caso, en los más jóvenes. También Scheneider et al²⁰ determinaron que el valor más alto de PTHiOP final era el factor que suponía un mayor riesgo de recurrencia.

Dados los resultados obtenidos y teniendo en cuenta el carácter retrospectivo del estudio, parece evidente la importancia de caracterizar en primer lugar de forma adecuada a los pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo y posteriormente seleccionar de forma correcta los candidatos a cirugía pensando en conseguir el mayor éxito en la misma.

Destacamos la gran utilidad de la PTHiOP no sólo para mejorar el procedimiento quirúrgico en sí, sino también por su papel predictor en cuanto riesgo de no curación de los pacientes. Por último, se necesitan más estudios y mayor tiempo de seguimiento para mejorar el conocimiento sobre la historia natural del HPP normocalcémico y los beneficios de la cirugía a largo plazo en estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. **Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA et al.** Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:340-50.
 2. **Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutroy S, Cusano NE et al.** Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:3580-94.
 3. **Seeliger B, Alesina PF, Koch JA, Hinrichs J, Meier B, Walz MK.** Diagnostic value and clinical impact of complementary CT scan prior to surgery for non-localized primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2015; 400:307-12.
 4. **Lundstroem AK, Trolle W, Soerensen CH, Myschetzky PS.** Preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid glands with 4D-CT. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016; 273:1253-9.
 5. **Bobanga ID, McHenry CR.** Is intraoperative parathyroid hormone monitoring necessary for primary hyperparathyroidism with concordant preoperative imaging?. *Am J Surg.* 2017; 213:484-488.
 6. **Díez M, Ratia T, Medrano MJ, Mugüerza JM, San Román MR, Medina C et al.** Relationship between parathormone concentration during surgery and the post-operative outcome of primary hyperparathyroidism. *Cir Esp.* 2011; 89:386-91.
 7. **Patel KN, Caso R.** Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring: Optimal Utilization. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016; 25:91-101.
 8. **Rajaei MH, Bentz AM, Schneider DF, Sippel RS, Chen H, Oltmann SC.** Justified follow-up: a final intraoperative parathyroid hormone (ioPTH) Over 40 pg/mL is associated with an increased risk of persistence and recurrence in primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22:454-9.
 9. **Campbell MJ.** The Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism: Who Needs an Operation? *JAMA.* 2017; 317:1167-1168.
 10. **Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY et al.** The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016; 151:959-968.
 11. **Lou I, Balentine C, Clarkson S, Schneider DF, Sippel RS, Chen H.** How long should we follow patients after apparently curative parathyroidectomy?. *Surgery.* 2017; 161:54-61.
 12. **Madsen AR, Rasmussen L, Godballe C.** Risk factors for treatment failure in surgery for primary hyperparathyroidism: the impact of change in surgical strategy and training procedures. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016; 273:1599-605.
 13. **Duke WS, Kim AS, Waller JL, Terris DJ.** Persistently elevated parathyroid hormone after successful parathyroid surgery. *Laryngoscope.* 2017; 127:1720-1723.
 14. **Pavón de Paz I, Monereo Mejías S, Castillejos Rodríguez L, Vega Piñero B, Balsa Betrón MA, Flández González B.** Fiabilidad de diferentes técnicas de localización prequirúrgica en el hiperparatiroidismo primario. Resultados de la cirugía. *Endocrinología y Nutrición* 2000; 47:129-132.
 15. **Familiar C, Cánovas B, Gargallo MA, Sastre J, Marco A, Vicente A et al.** Evolución del hiperparatiroidismo primario en 56 pacientes. Comparación entre hiperparatiroidismo hipercalcémico y normocalcémico. *Endocrinol Nutr* 2007; 54:347-53.
 16. **Mediavilla García JD, León Ruiz L, Hidalgo Tenorio C.** Experiencia de hiperparatiroidismos primarios intervenidos en nuestro centro en los últimos 5 años *Endocrinol Nutr* 2001; 48:27-8.
 17. **Singh Ospina NM, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Espinosa de Ycaza AE, Jasim S, Castaneda-Guarderas A et al.** Outcomes of Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2016; 40:2359-77.
 18. **Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr.** A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132:359-372.
 19. **Schneider DF, Mazeh H, Chen H, et al.** Predictors of recurrence in primary hyperparathyroidism: an analysis of 1386 cases. *Ann Surg* 2014; 259:563-8.
 20. **Pawlowska M, Cusano NE.** An overview of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015; 22:413-421
-

