



Original

Resultados quirúrgicos y localización de las glándulas patológicas en el tratamiento del hiperparatiroidismo primario esporádico con gammagrafía ^{99m}Tc-sestamibi negativa



Leire Agirre*, Aitor de la Quintana, Gloria Martínez, Ainhoa Arana, María José Servide y Jasone Larrea

Unidad de Cirugía Endocrina, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de octubre de 2020

Aceptado el 13 de noviembre de 2020

On-line el 19 de diciembre de 2020

Palabras clave:

Hiperparatiroidismo primario

Gammagrafía MIBI negativa

Curación

Localización de adenoma

RESUMEN

Introducción: El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad endocrina frecuente siendo la cirugía el único tratamiento curativo. La técnica quirúrgica puede estar condicionada por las pruebas de localización preoperatorias. Nuestro objetivo ha sido analizar los resultados quirúrgicos en cuanto a la tasa de curación, etiología y localización de las glándulas responsables del hiperparatiroidismo primario en pacientes con gammagrafía con ^{99m}Tc-sestamibi preoperatoria negativa.

Métodos: Estudio observacional en pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario esporádico con gammagrafía ^{99m}Tc-sestamibi negativa operados de forma consecutiva en una Unidad de Cirugía Endocrina durante 18 años. Se analizaron las tasas de curación, la hormona paratiroidea intraoperatoria (PTHio), etiología y la localización de las glándulas patológicas.

Resultados: En el estudio se incluyeron 120 pacientes. Tras la cirugía el 95% (n = 114) presentaron criterios de curación de hiperparatiroidismo. El 14,1% presentaba una enfermedad multiglandular. Respecto a la localización de los adenomas el 69% presentaban una localización peritiroidea habitual, objetivando un 23,9% de ectopias que se localizan a nivel cervical y un 7,1% de localización mediastínica.

Conclusiones: La ausencia de captación en gammagrafía con ^{99m}Tc-sestamibi no debe condicionar la indicación quirúrgica, ya que en manos expertas el porcentaje de éxito es similar a los pacientes con la prueba positiva. La indicación debe ser establecida por criterios clínicos y bioquímicos.

© 2020 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: leire.agirre@osakidetza.eus (L. Agirre).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2020.11.011>

0009-739X/© 2020 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Surgical results and the location of pathological glands in the treatment of primary sporadic hyperparathyroidism with negative preoperative ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy

ABSTRACT

Keywords:

Primary hyperparathyroidism
Negative sestamibi scintigraphy
Cure
Adenoma location

Introduction: The primary hyperparathyroidism is a frequent disease whom the surgery is the only curative treatment. The preoperative location imaging techniques could help in the surgical management. Our objective was to analyze surgical results regarding the cure rate, etiology and location of the glands responsible for the primary hyperparathyroidism in patients with negative preoperative ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy.

Methods: Observational study in patients with the diagnosis of primary sporadic hyperparathyroidism with negative ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy, operated consecutively in an Endocrine Surgery Unit for 18 years. The cure rate, the intraoperative parathyroid hormone (PTH), the etiology and the pathological glands location were analyzed.

Results: In the study were included 120 patients. After surgery 95% of patients (n = 114) presented cure criteria of hyperparathyroidism. The 14.1% presented a multigland disease; 69% of the adenomas presented a typical perithyroid location, founding a percentage of 23.9% of ectopic adenomas in cervical location and a 7.1% in mediastinum.

Conclusions: The absence of uptake in the ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy should not condition the surgical indication. The success with experienced surgeons is similar to patients with positive results. The surgical indication must be established by clinical and biochemistry criteria.

© 2020 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es una enfermedad endocrina común, siendo el tercer trastorno endocrinológico más frecuente¹ tras la diabetes y la patología tiroidea. El diagnóstico de esta enfermedad se establece con base en los niveles de calcio y hormona paratiroidea (PTH) séricos². La cirugía es el único tratamiento curativo de esta enfermedad¹.

En las dos últimas décadas, gracias al avance de las pruebas de localización preoperatoria, la cirugía de paratiroides ha sufrido un cambio, permitiendo desarrollar técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas. Actualmente la gammagrafía sigue siendo una de las herramientas más utilizadas para localizar los adenomas, aumentando su sensibilidad y especificidad al realizarla con ^{99m}Tc-sestamibi mediante técnica de SPECT. Desafortunadamente, la eficacia de esta prueba para el diagnóstico de la enfermedad multiglandular es reducida, por lo que muchos autores recomiendan combinar diferentes modalidades diagnósticas como gammagrafía y ecografía. Otras técnicas de imagen como TC, TC 4D, RM y, sobre todo, PET/TC con diferentes radiotrazadores (con ¹¹C-metionina o ¹⁸F-colina) están teniendo buenos resultados, especialmente en los casos que no se han podido localizar mediante gammagrafía y ecografía^{3,4}, aunque no todos los centros disponen de esta técnica.

La ausencia de localización preoperatoria puede generar dudas en el endocrinólogo sobre la conveniencia de la indicación quirúrgica. No obstante, para sentar la indicación quirúrgica en esta patología, no es obligatoria la localización preoperatoria, ya que el tratamiento quirúrgico de los HPTP no

localizados preoperatoriamente podría tener alta tasa de éxito en manos de cirujanos expertos.

El objetivo de este estudio es comunicar los resultados quirúrgicos, en cuanto a la tasa de curación, etiología y localización de las glándulas responsables del hiperparatiroidismo primario en los pacientes con gammagrafía con ^{99m}Tc-sestamibi preoperatoria negativa.

Métodos

Estudio retrospectivo observacional no aleatorizado realizado por la Unidad de Cirugía Endocrina de un centro del tercer nivel. Se incluyeron pacientes intervenidos desde septiembre de 2000 a julio del 2018 con diagnóstico de HPTP esporádico no localizado preoperatoriamente. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: antecedente de cirugía tiroidea o paratiroidea y pacientes con hiperparatiroidismo primario en contexto de neoplasia endocrina múltiple (MEN). En todos los pacientes se realizó gammagrafía con ^{99m}Tc-sestamibi y una ecografía cervical preoperatoriamente.

En los pacientes incluidos en el estudio se realizó un análisis descriptivo en cuanto a la tasa de curación, la PTH intraoperatoria (PTHio), etiología y localización de las glándulas patológicas. Las variables cuantitativas se presentan como valor medio más desviación estándar y en valores analíticos se presenta el rango de valores.

Se realizó un seguimiento mínimo de 18 meses. Se consideró curación, si el paciente presentaba un calcio sérico dentro de los límites normales al menos seis meses tras la intervención. Se definió persistencia, cuando se encontró

hipercalcemia en los primeros seis meses postoperatorios, y recidiva si hay una nueva elevación del calcio sérico a partir de los seis meses tras la intervención quirúrgica.

Se siguió la recomendación del *Positional Statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES)* que recomienda el uso de PTHio en pacientes con pruebas de localización negativas o no concordantes⁵. Se consideró PTHio curativa, de acuerdo con los Criterios de Miami, como un descenso de la PTHio $\geq 50\%$ a los 10 minutos postresección de la glándula patológica respecto a la concentración más alta de PTH de las dos muestras obtenidas con anterioridad (PTH basal y la prerresección). Se consideró verdadero positivo cuando la PTHio descendió correctamente, consiguiendo la curación clínica tras la resección del adenoma; falso positivo en los casos en que la PTHio descendió adecuadamente, pero la enfermedad persistió; falso negativo cuando la PTHio no descendió suficientemente, sin objetivar otra glándula patológica, en un paciente con curación clínica; verdadero negativo cuando la PTHio no descendió porque había una enfermedad multiglandular.

Resultados

De los 726 pacientes intervenidos por hiperparatiroidismo primario esporádico, en 123 la gammagrafía MIBI preoperatoria fue negativa, tres pacientes fueron excluidos por presentar cirugía tiroidea (dos) o paratiroidea (uno) previa.

De los pacientes sin localización preoperatoria, la edad mediana fue de 59 años (rango 14-80 años), predominantemente mujeres (74%). Los pacientes tenían una calcemia mediana preoperatoria de 11,4 mg/dL (rango 10,6-16,3 mg/dL) y una PTH sérica de 154,5 pg/dL (rango 77-1.679 pg/dL).

Un 40% de los casos (48 pacientes), presentaba patología tiroidea concomitante (tabla 1), de los cuales 18 pacientes requirieron una cirugía tiroidea en el mismo acto (tabla 2).

En todos los pacientes, se realizó una exploración cervical bilateral. En cinco pacientes (4,2%) no se encontró ninguna glándula patológica.

En 104 pacientes se realizó la monitorización intraoperatoria de PTH tras la extirpación de un adenoma. De éstos, 94 pacientes se consideraron verdaderos positivos, aunque un paciente presentó una recidiva a los 29,5 meses. En cuatro pacientes el resultado fue falso positivo, ya que, a pesar del descenso adecuado de la PTHio, en tres casos se objetivó un segundo adenoma en la misma intervención y, el cuarto resultó en una persistencia. En seis casos la PTHio no

Tabla 1 – Casos de HPTP con patología tiroidea concomitante

Patología concomitante	Número
Bocio micronodular	17
Bocio macronodular no quirúrgico	11
Bocio macronodular quirúrgico	10
Carcinoma	1
Nódulos sospechosos	6
Tiroiditis	3
TOTAL	48

descendió tras la extirpación del adenoma, encontrándose un segundo adenoma y logrando un adecuado descenso de la PTH tras su extirpación en cinco pacientes. En el sexto paciente no se objetivó un segundo adenoma manteniéndose normocalcémico hasta apreciarse recidiva a los 23 meses (fig. 1). En 16 pacientes no se realizó PTH intraoperatoria; en ocho casos porque se objetivó una enfermedad multiglandular, en cinco casos porque no se encontró ninguna glándula patológica y en tres pacientes por problemas logísticos.

Respecto al éxito quirúrgico, de los 120 pacientes, 114 resultaron en curación clínica a los seis meses de la cirugía (95% de los casos). En seis pacientes se objetivó una persistencia; cinco fueron fracasos por no hallar glándulas patológicas durante la cirugía, pero el sexto fue un adenoma doble no advertido durante la primera intervención. Dos de los 114 pacientes presentaron una recidiva a los 23 y 29,5 meses respectivamente.

Analizando la anatomía patológica/etiología de los HPTP no localizados preoperatoriamente, en el grupo en el que se consiguió una curación clínica (114 pacientes), 97 casos fueron adenomas únicos, ocho adenomas dobles, ocho hiperplasias y un carcinoma. Respecto a los seis casos con persistencia, un caso fue debido a un adenoma doble que fue reintervenido con éxito, y de los cinco que no se halló patología en la primera intervención, en uno se extirpó un adenoma único intratiroideo cuatro años después y en otro un adenoma mediastínico en la ventana aorto pulmonar siete años después; el resto no se ha localizado ni reintervenido. Se extirparon en total 10 glándulas paratiroideas normales (fig. 2).

Al examinar la localización de los adenomas simples y dobles de este estudio (113), se observó que la mayoría, 78 casos (69%), presentaba una localización peritiroidea. Analizando las ectopias (31% de los casos), la mayor parte (el 23,9%), se localizaban a nivel cervical (surco traqueoesofágico 13 casos, retroesofágicos ocho, intratiroideos tres y subcapsula-

Tabla 2 – Cirugía tiroidea realizada y resultado anatomopatológico correspondiente

Tipo de cirugía tiroidea	Número	Anatomía patológica	Número
Hemitiroidectomía	12	Hiperplasia	8
		Adenoma paratiroides intratiroideo	2
		Adenoma folicular	2
Tiroidectomía total	5	Hiperplasia	4
		Carcinoma papilar	1
		Carcinoma papilar	1
Tiroidectomía total + linfadenectomía central homolateral	1	Carcinoma papilar	1
TOTAL	18		18

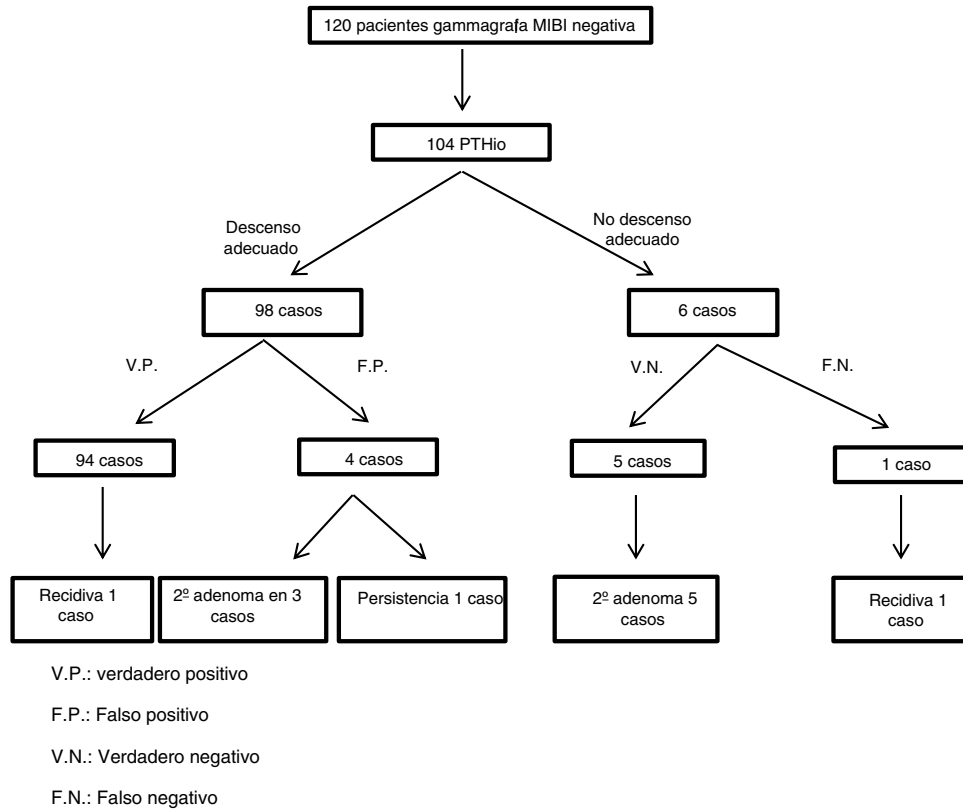


Figura 1 – Diagrama de flujo de los resultados de monitorización intraoperatoria de PTH.
VP: verdadero positivo; FP: falso positivo; VN: verdadero negativo; FN: falso negativo.

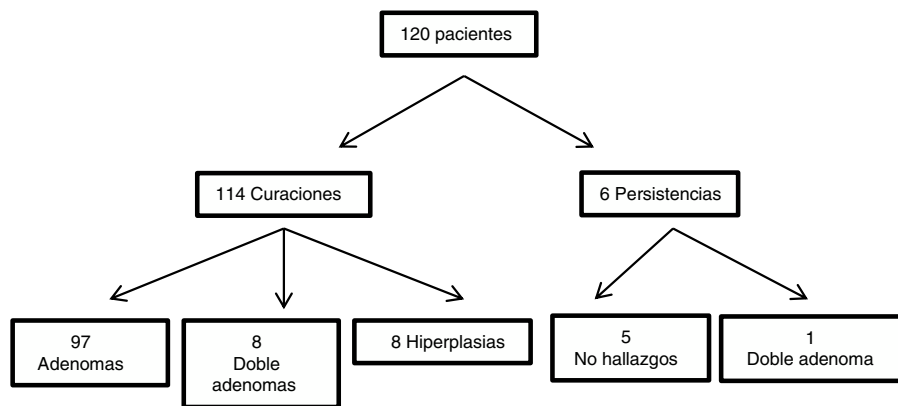


Figura 2 – Diagrama de flujo de los resultados quirúrgicos.

res tres) y solo un 7,1% en el mediastino (cuatro casos en el timo mediastínico y cuatro en el mediastino superior). Todos ellos se pudieron resear por vía cervical (fig. 3).

Discusión

La indicación quirúrgica del HPTP está establecida por su sintomatología, y en los pacientes asintomáticos cuando se cumplan ciertos criterios^{6,7} (tabla 3).

Por lo tanto, las pruebas de localización preoperatoria no se deben considerar un criterio para indicar una intervención quirúrgica, aunque sí facilitan la realización de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, disminuyendo la morbilidad asociada a la exploración cervical bilateral.

Sin embargo, la realidad es que el resultado en la gammagrafía paratiroidea puede influir en el manejo de estos pacientes. En el estudio de Susana Wu et al.⁸ se encontró que un sestamibi negativo influye en la toma de decisiones en el tratamiento de los pacientes con hiperparatiroidismo prima-

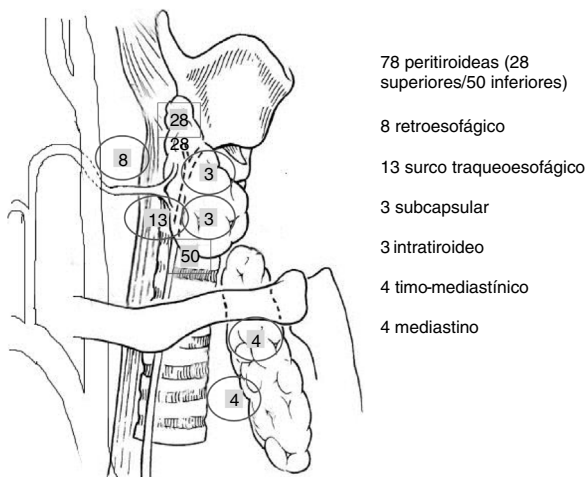


Figura 3 – Localización anatómica de los adenomas únicos y doble adenomas no localizados preoperatoriamente.

Tabla 3 – Criterios de indicación quirúrgica en los pacientes asintomáticos

Edad < 50 años.
Calcemia > 1 mg/dL (0,25 mmol/L) del límite superior.
Aclaramiento creatinina < 60 mL/min.
Osteoporosis T-score < -2,5 (lumbar, cadera, cuello, fémur, 1/3 distal radio) y/o fractura vertebral diagnosticada por imagen (rayos X, RM, TAC).
Calciuria en 24 horas > 400 mg/dL y riesgo de litiasis bioquímico o analítico.
Presencia de nefrolitiasis o nefrocalcinosis en rayos X, ecografía o TAC.
Pacientes en los que no se puede realizar un seguimiento clínico.

rio. Según este estudio, los endocrinólogos derivaban menos pacientes a los cirujanos, y los cirujanos estaban menos inclinados a realizar una paratiroidectomía en estos pacientes.

La gammagrafía paratiroidea tiene un rango de localización entre un 80-100% en la literatura, siendo más alta al combinarla con la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT; 85-95%) que con la proyección planar convencional (75-85%)⁹⁻¹¹. Por ello, hasta ahora, el ^{99m}Tc-MIBI SPECT era considerado el *gold standard* como prueba de localización preoperatoria. Varios factores son responsables de que el resultado del sestamibi sea negativo: la naturaleza de la propia glándula paratiroides, que en la histología predominan las células principales, enfermedad multiglandular o glándulas ectópicas, el menor tamaño del adenoma y la presencia de nódulos tiroideos concomitantes¹²⁻¹⁴. Los factores dependientes del paciente, como la obesidad, también pueden contribuir en este resultado¹⁴.

En los últimos años, distintos estudios con PET-TC con ¹⁸F-fluorocolina han demostrado niveles superiores de detección de adenomas paratiroides respecto al ^{99m}Tc-MIBI SPECT, disminuyendo la necesidad de exploraciones cervicales bilaterales. Sin embargo, no todos los centros disponen de dicha técnica. Algunos autores recomiendan su uso en aquellos casos en los que no se ha podido localizar el adenoma

Tabla 4 – Resumen del porcentaje de curaciones y enfermedad multiglandular según distintas publicaciones

Autores, año y ciudad o centro hospitalario	Nº pacientes	Curación	EMG
Chiu, 2006, Chicago	104	97%	24%
Their, 2009, Lund	35	94,3%	5,7%
Bergenzel, 2010, Lund	173	83%	22%
Benzon, 2012, Mayo Clinic	136	90%	35%
Bagul, 2014, Sheffield	83	90%	—
Wachtel, 2014, Pennsylvania	836	96%	26%
Wu, 2016, Los Angeles	70	97%	14%
Hospital Universitario de Cruces (presente estudio)	120	95%	14,1%

EMG: enfermedad multiglandular.

hiperfuncionante con las pruebas de detección convencional, aumentando así en número de pacientes que podrían beneficiarse de una cirugía mínimamente invasiva^{4,15,16}.

Históricamente, antes de la introducción de las técnicas de imagen preoperatorias descritas, la tasa de curación tras una paratiroidectomía era de un 95%¹⁷. Sin embargo, en la literatura esta cifra puede variar según distintos estudios.

En EE. UU., la mayor parte de los enfermos con patología endocrina son intervenidos por cirujanos que operan poco volumen de pacientes. Stavakis et al.¹⁸ encontraron que el 65% de los cirujanos que realizan cirugía tiroidea, paratiroidea o de la glándula adrenal en Nueva York o Florida, realizan de una a tres intervenciones anuales. Esto podría explicar la variabilidad de las tasas de curación de los distintos estudios. Por ello tendríamos que destacar, tal y como hizo John Doppman en el último *Consensus Development Conference* en 1990, que «en la localización preoperatoria de un adenoma paratiroideo lo mejor es disponer de un cirujano paratiroideo con experiencia»^{17,19,20}.

En este estudio, el porcentaje de curación tras la primera intervención quirúrgica ha sido del 95%. En la literatura, hay estudios con resultados variables respecto al éxito quirúrgico en los pacientes con HPTP no localizados preoperatoriamente, entre 83 y 97% (tabla 4)^{1,8,19,21-24}. A pesar de las diferencias entre los distintos estudios, las tasas de curación siguen siendo altas.

En el HPTP, la enfermedad multiglandular puede variar entre el 3 y 24% según las series²⁵⁻²⁸. En los pacientes con sestamibi negativo, este porcentaje es mayor; entre 5,7% y 35% (tabla 4)^{8,19,21-24}. En este estudio los resultados están en rango respecto a la literatura; un 84,3% de adenomas únicos y un 14,7% de enfermedad multiglandular.

Los autores creen que esta variabilidad respecto a la incidencia de la enfermedad multiglandular, puede ser debida a la resección de glándulas paratiroides histológicamente normales, que macroscópicamente en la cirugía podrían parecer patológicas. En esta serie se extirparon 10 glándulas paratiroides que en el protocolo quirúrgico fueron definidas como enfermedad multiglandular, pero tras el análisis anatomopatológico fueron reclasificados como adenomas únicos con resección inadecuada de glándulas normales, este dato no lo hemos visto reflejado en la literatura.

Según el metaanálisis de Dominik Tatter et al.²⁹ en 7.005 pacientes, las glándulas paratiroides presentan una localización ectópica en un 15,9%, de los cuales el 11,6% se localizan en el cuello y el 4,3% en el mediastino. Los autores no han encontrado en la literatura, ninguna referencia a la localización anatómica de los adenomas, con pruebas de localización preoperatorias negativas.

En este estudio se observaron más ectopias (31%), presentando la mayoría una localización cervical. Pocos adenomas fueron localizados en el mediastino (7,1%) y pudieron ser resecados por vía cervical.

Dado que en este estudio la mayoría de los adenomas (93%) se localizan a nivel cervical, los autores consideran beneficioso intervenir a estos pacientes debido a la elevada tasa de éxito en manos de cirujanos expertos. Otro argumento a favor de la cirugía es que el tratamiento farmacológico tiene pocos beneficios y es menos coste-efectivo que la cirugía^{30,31}. Una cirugía precoz puede prevenir las secuelas generadas por el hiperparatiroidismo a largo plazo, siendo la estrategia recomendada por la *American Association of Clinical Endocrinologists* y la *American Association of Endocrine Surgeons* con un porcentaje aceptable de complicaciones³². En el único estudio longitudinal prospectivo de HPTP tratados de forma conservadora, casi un 40% de los pacientes asintomáticos desarrollaba un criterio quirúrgico, en un período de 15 años³³.

Por todo lo descrito, los autores están de acuerdo con Sitges-Serra³⁴ en que los pacientes con HPTP sin una localización preoperatoria clara deben ser intervenidos por cirujanos especializados, ya que la paratiroidectomía es el único tratamiento curativo de esta patología, obteniendo alta tasa de curación en manos expertas. Debemos tener en cuenta, como indican las Guías de Trabajo Internacional (*International Workshop guidelines*)¹³, que «las pruebas de imagen negativas o discordantes, no deben ser un impedimento para remitir a los pacientes a un cirujano experimentado en la cirugía de paratiroides».

En conclusión, los autores creen que obteniendo una tasa de éxito quirúrgico de un 95% y objetivando que la mayoría de los adenomas (93%) se localizan a nivel cervical, la ausencia de captación en gammagrafía con ^{99m}Tc-sestamibi no debe condicionar la indicación quirúrgica. La indicación debe ser establecida por criterios clínicos y bioquímicos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bagul A, Patel HP, Chadwick D, Harrison BJ, Balasubramanian SP. Primary hyperparathyroidism: an analysis of failure of parathyroidectomy. *World J Surg*. 2014;38:534-41.
2. Hindié E, Ugur O, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Ureña P, et al. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:1201-16.
3. García-Talavera San Miguel P, Gómez-Caminero López F, Villanueva Curto JG, Tamayo Alonso MP, Martín Gómez ME. Actualización sobre el papel de las técnicas de medicina nuclear en el diagnóstico de localización pre-quirúrgico en el hiperparatiroidismo primario. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2019;38:123-35.
4. Ballester Vázquez E, Pérez García JI, López Mora DA, Galán Martínez C, Pareja Nieto E, Clos Enríquez M, et al. Identificación de adenomas ocultos en hiperparatiroidismo primario con PET-TC 18F-fluorocolina. *Cir Esp*. 2020;98:395-402.
5. Bergenfelz AO, Hellman P, Harrison B, Sitges-Serra A, Dralle H. Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on modern techniques in pHPT surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2009;394:761-4.
6. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3561-9.
7. Fernández-San Millán D, Santana Borbones A, Pérez Alonso E, Santana JR, Hernández Hernández D, Sosa Henríquez M. ¿Son válidos los criterios quirúrgicos actuales del hiperparatiroidismo primario asintomático? *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2015;7:15-9.
8. Wu S, Hwang SS, Haigh PI. Influence of a negative sestamibi scan on the decision for parathyroid operation by the endocrinologist and surgeon. *Surgery*. 2017;161:35-43.
9. Schachter PP, Issa N, Shimonov M, Czerniak A, Lorberboym M. Early, postinjection MIBI-SPECT as the only preoperative localizing study for minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg*. 2004;139:433-7.
10. O'Doherty MJ, Kettle AG. Parathyroid imaging: preoperative localization. *Nucl Med Commun*. 2003;24:125-31.
11. Civelek AC, Ozalp E, Donovan P, Udelsman R. Prospective evaluation of delayed technetium-^{99m} sestamibi SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2002;131:149-57.
12. Elaraj DM, Sippel RS, Lindsay S, Sansano I, Duh QY, Clark OH, et al. Are additional localization studies and referral indicated for patients with primary hyperparathyroidism who have negative sestamibi scan results? *Arch Surg*. 2010;145:578-81.
13. Swanson TW, Chan SK, Jones SJ, Bugis S, Irvine R, Belzberg A, et al. Determinants of Tc-^{99m} sestamibi SPECT scan sensitivity in primary hyperparathyroidism. *Am J Surg*. 2010;199:614-20.
14. Berber E, Parikh RT, Ballem N, Garner CN, Milas M, Siperstein AE. Factors contributing to negative parathyroid localization: an analysis of 1000 patients. *Surgery*. 2008;144:74-9.
15. Bocalatte LA, Higuera F, Gómez NL, Yanzón de la Torre A, Mazzaro EL, Galich AM, et al. Usefulness of 18F-fluorocholine positron emission tomography-computed tomography in locating lesions in hyperparathyroidism: a systematic review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;30. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2019.0574>.
16. Acín-Gándara D, Pereira-Pérez F, Medina-García M, Sebastián-Viana T. Factores que condicionan la sensibilidad de la ecografía y la gammagrafía en la localización del adenoma paratiroideo. *Cir Esp*. 2020;98:18-25.
17. Clark OH, Duh QY. Primary hyperparathyroidism. A surgical perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1989;18:701-14.
18. Stavrakis AI, Ituarte PH, Ko CY, Yeh MW. Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery. *Surgery*. 2007;142:887-99.
19. Ponce JL, Meseguer M, Sebastián C. Avances en el tratamiento del hiperparatiroidismo primario. *Cir Esp*. 2003;74:4-9.
20. NIH Conference. NIH Conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Ann Intern Med*. 1991;114:593-7.

21. Chiu B, Sturgeon C, Angelos P. What is the link between nonlocalizing sestamibi scans, multigland disease, and persistent hypercalcemia? A study of 401 consecutive patients undergoing parathyroidectomy. *Surgery*. 2006;140:418-22.
22. Thier M, Nordenström E, Bergenfelz A, Westerdahl J. Surgery for patients with primary hyperparathyroidism and negative sestamibi scintigraphy-a feasibility study. *Langenbecks Arch Surg*. 2009;394:881-4.
23. Bergenfelz AO, Wallin G, Jansson S, Eriksson H, Mårtensson H, Christiansen P, et al. Results of surgery for sporadic primary hyperparathyroidism in patients with preoperatively negative sestamibi scintigraphy and ultrasound. *Langenbecks Arch Surg*. 2011;396:83-90.
24. Dy BM, Richards ML, Vazquez BJ, Thompson GB, Farley DR, Grant CS. Primary hyperparathyroidism and negative Tc99 sestamibi imaging: to operate or not? *Ann Surg Oncol*. 2012;19:2272-8.
25. Irvin GL3rd, Carneiro DM, Solorzano CC. Progress in the operative management of sporadic primary hyperparathyroidism over 34 years. *Ann Surg*. 2004;239:704-8.
26. Milas M, Wagner K, Easley KA, Siperstein A, Weber CJ. Double adenomas revisited: nonuniform distribution favors enlarged superior parathyroids (fourth pouch disease). *Surgery*. 2003;134:995-1003.
27. Gordon LL, Snyder WH, Wians F Jr, Nwariaku F, Kim LT. The validity of quick intraoperative parathyroid hormone assay: an evaluation in seventy-two patients based on gross morphologic criteria. *Surgery*. 1999;126:1030-5.
28. Tezelman S, Shen W, Shaver JK, Siperstein AE, Duh QY, Klein H, et al. Double parathyroid adenomas. Clinical and biochemical characteristics before and after parathyroidectomy. *Ann Surg*. 1993;218:300-7.
29. Tattera D, Wong LM, Vikse J, Sanna B, Pękala P, Walocha J, et al. The prevalence and anatomy of parathyroid glands: a meta-analysis with implications for parathyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2019;404:63-70.
30. Zanicco K, Heller M, Sturgeon C. Cost-effectiveness of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2011;17:69-74.
31. Sejean K, Calmus S, Durand-Zaleski I, Bonnichon P, Thomopoulos P, Cormier C, et al. Surgery versus medical follow-up in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism: a decision analysis. *Eur J Endocrinol*. 2005;153:915-27.
32. AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2005;11:49-54.
33. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3462-70.
34. Sitges-Serra A. Paratiroidectomía selectiva en el hiperparatiroidismo primario esporádico. *Cir Esp*. 2007;81:111-4.