

Modificaciones de paratirina intacta, calcio sérico total y calcio ionizado en la cirugía por hiperparatiroidismo primario por adenoma único

Francisco Javier Díaz-Aguirre^a, Aitor de la Quintana^a, Iratxe Rodeño Esteban^a, Alberto Lamiquiz Vallejo^a, Sonia Gaztambide Saenz^b, Luis F. Pérdigo^a, Juan Mujica^c y Miguel Echenique Elizondo^d

^aDepartamento de Cirugía. Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya. España.

^bDepartamento de Endocrinología. Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya. España.

^cLaboratorio de Hormonas. Hospital de Cruces. Barakaldo. Vizcaya. España.

^dDepartamento de Cirugía. Universidad del País Vasco. UD de Donostia-San Sebastián. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

Resumen

Introducción. Evaluamos el calcio total en suero (CTS) y el calcio ionizado (CI) y su correlación con la paratirina intacta (iPTH) intraoperatoria en la cirugía del hiperparatiroidismo primario seleccionando los casos que correspondieron a adenoma único.

Material y método. Ensayo prospectivo, determinando (iPTH, CTS y CI) y con enmascaramiento en una cohorte de pacientes quirúrgicos (n = 279; 244 válidos para el estudio) que fueron intervenidos en el Departamento de Cirugía del Hospital de Cruces (octubre de 1999 a abril de 2006). Se valoró: CTS, CI e iPTH medida en consulta, en admisión e intraoperatoriamente: inducción anestésica, y cada 5 min tras la exéresis quirúrgica.

Resultados. Se logró corregir las concentraciones de calcio e iPTH en 234 (95,9%) pacientes. La iPTH descendió de valores patológicos preoperatorios $294,43 \pm 286,38$ pg/ml a $97,89 \pm 121,01$ mg/dl (minuto 5), $58,58 \pm 58,37$ pg/ml (minuto 10), $44,62 \pm 54,77$ pg/ml (minuto 15) y $38,42 \pm 51,72$ pg/ml (minuto 20). El CTS descendió de valores preoperatorios: $10,93 \pm 1,04$ mg/dl a $10,2 \pm 0,97$ mg/dl (minuto 5), $10,17 \pm 1,00$ mg/dl (minuto 10), $10,12 \pm 0,98$ mg/dl (minuto 15) y $10,09 \pm 1,03$ mg/dl (minuto 20). El CI ofreció los siguientes resultados: de $4,90 \pm 0,63$ mg/dl en tiempo de inducción a $4,84 \pm 0,61$ mg/dl (minuto 5), $4,84 \pm 0,66$ mg/dl (minuto 10), $4,82 \pm 0,63$ mg/dl (minuto 15) y $4,82 \pm 0,63$ mg/dl (minuto 20). Las muestras congeladas fueron concluyentes para tejido paratiroideo ($19,56 \pm 15,3$ tras la exéresis).

Conclusiones. La determinación intraoperatoria de CT puede ser de ayuda para predecir la eliminación adecuada de tejido paratiroideo en el hiperparatiroidismo primario cuando no sea posible la determinación intraoperatoria de iPTH. El CI no muestra la misma pauta de descenso.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo primario. PTH. Calcio. Cirugía.

MODIFICATIONS IN INTACT PARATHYROID HORMONE, TOTAL SERUM CALCIUM, AND IONIZED CALCIUM LEVELS IN THE SURGERY OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM FOR SINGLE ADENOMA

Introduction. We evaluated total serum calcium (TSC) and ionized calcium (IC) and their correlation with intraoperative intact parathyroid hormone (iPTH) in the surgery of primary hyperparathyroidism in patients with a single adenoma.

Material and method. We performed a prospective, blind trial with determination of iPTH, TSC and IC in a cohort of surgical patients (n = 279; 244 were valid for the study) who underwent surgery in the Department of Surgery, Hospital de Cruces, between October 1999 and April 2006. Total calcium, ionic calcium and iPTH were measured in the outpatient department, on admission and intraoperatively (at anesthesia induction and every 5 minutes after surgical excision).

Results. Levels of calcium and iPTH were corrected in 234 (95.9%) patients. iPTH decreased from abnormal preoperative values of 294.43 ± 286.38 pg/ml to 97.89 ± 121.01 mg/dl (minute 5), 58.58 ± 58.37 pg/ml (minute 10), 44.62 ± 54.77 pg/ml (minute 15), and 38.42 ± 51.72 pg/ml (minute 20). TSC decreased from preoperative values of 10.93 ± 1.04 mg/dl to 10.2 ± 0.97 mg/dl (minute 5), 10.17 ± 1.00 mg/dl (minute 10), 10.12 ± 0.98 mg/dl (minute 15), and 10.09 ± 1.03 mg/dl (mi-

Correspondencia: Dr. M. Echenique Elizondo.
UD Medicina. Universidad del País Vasco.
Pl. Dr. Beguiristain, 105. 20014 San Sebastián. Guipúzcoa. España.
Correo electrónico: gepecelm@sc.ehu.es

nute 20). The results for ionized calcium were as follows: 4.90 ± 0.63 mg/dl at induction, 4.84 ± 0.61 mg/dl (minute 5), 4.84 ± 0.66 mg/dl (minute 10), 4.82 ± 0.63 mg/dl (minute 15), and 4.82 ± 0.63 mg/dl (minute 20). Frozen samples were conclusive for parathyroid tissue (19.56 ± 15.3 after excision).

Conclusions. Intraoperative total calcium levels may help to predict adequate elimination of parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism when intraoperative iPTH is not available. Ionized calcium levels did not show the same decrease.

Key words: Primary hyperparathyroidism. PTH. Calcium. Surgery.

Introducción

Los estudios de frecuencia del hiperparatiroidismo primario (HPP) estiman que entre el 0,2 y el 0,5% de la población de los países occidentales tienen esta enfermedad, que predomina en mujeres respecto a los varones (3:1) y más en pacientes de edad avanzada (prevalencia, 154/100.000 personas)^{1,2}. El hiperparatiroidismo se asocia habitualmente a un adenoma, pero puede causar hiperplasia paratiroidea, ocasionalmente en el contexto de un síndrome MEN o, más raramente, de un carcinoma³. El estándar de la cirugía del HPP ha sido hasta comienzos de la década de los noventa la exploración cervical bilateral, pero la sensibilidad y la especificidad crecientes de métodos diagnósticos tales como el ⁹⁹Tc-sestamibi de forma aislada⁴ o en combinación con exploración por ultrasonidos de alta de resolución⁵ han producido cambios en este enfoque quirúrgico uniforme hacia una orientación más localizada, unilateral y menos agresiva⁶, o incluso de la paratiroidectomía mínimamente invasiva videoasistida⁷. Además, a finales de los años ochenta⁸ y durante los noventa algunos cirujanos endocrinólogos^{9,10} han utilizado sistemáticamente determinaciones intraoperatorias de paratirina (PTH) con el fin de evaluar la eficacia del procedimiento quirúrgico en corregir las concentraciones de PTH aumentadas¹¹. Pero esta tecnología no está disponible en todos hospitales ni en la mayor parte de los países del Tercer Mundo. El abordaje mínimamente invasivo, focalizado y guiado con determinaciones intraoperatorias de la paratirina intacta (iPTH) ha llegado a ser un procedimiento ordinario para el adenoma¹² y en pacientes geriátricos¹³, aunque también se acepta como procedimiento ambulatorio en casos seleccionados¹⁴.

El propósito final de la cirugía paratiroidea (CPT) no sólo será localizar y extirpar la glándula o glándulas patológicas con disminución de los valores de PTH, sino también normalizar las concentraciones de calcio elevadas, aumentos inducidos por la secreción excesiva de PTH. En el contexto de una cirugía mínimamente invasiva guiada por el empleo del ⁹⁹Tc-sestamibi para el PHP, quisimos estudiar si el calcio sérico total (CST) y el calcio ionizado (CI) podrían ser tan efectivos como la determinación intraoperatoria de iPTH, un método comúnmente considerado el estándar actual para evaluar la eficacia de

los procedimientos quirúrgicos utilizados en el hiperparatiroidismo primario.

Material y método

Ensayo con enmascaramiento y controles sobre la eficacia de 3 procedimientos intraoperatorios de diagnóstico (iPTH, CST y CI) en una cohorte de pacientes quirúrgicos. Se estableció un grupo control de 25 pacientes sometidos a hemitiroidectomía cuyas glándulas paratiroides se identificó y preservó. Fueron intervenidos en un hospital universitario de referencia con una unidad endocrinológica quirúrgica y una unidad especializada en bioquímica endocrinológica. Entre enero de 2000 y abril de 2006, 279 pacientes (199 mujeres y 80 varones) con una media de edad de $62,5 \pm 8,9$ años fueron tratados en el servicio de endocrinología, y se les diagnosticó HPP por adenoma paratiroideo. Los datos de laboratorio para el diagnóstico de HPP en estos pacientes resultaron: hipercalcemia ($10,93 \pm 0,59$ mg/dl; normal, 8,1-10,4 mg/dl), exceso de paratirina ($294 \pm 286,38$ pg/ml; normal, 10-65 pg/ml) en ausencia de enfermedad renal con valores normales de creatinina ($0,87 \pm 0,45$ mg/dl; normal, 0,5-1,1 mg/dl) y urea ($41,12 \pm 10,21$ mg/dl; normal, 10-50 mg/dl). Excluimos a los pacientes con estudios de localización preoperatoria negativa por sestamibi o ultrasonido, pacientes con hiperplasia y/o síndrome MEN I. Fueron excluidos también después de la cirugía, con el fin de establecer una serie homogénea de adenomas únicos: 16 casos a causa de hiperplasia paratiroidea, 13 pacientes por adenomas dobles, 2 casos de hipercalcemia familiar, 1 paciente con carcinoma y 1 paciente con paratiromatosis a causa de un hiperparatiroidismo recurrente. Así, los 244 casos incluidos en el estudio se definieron claramente como adenomas únicos. Todos los pacientes fueron incluidos en un ensayo aprobado por el Comité de Ética del hospital y firmaron un consentimiento ad hoc para el procedimiento. Los métodos incluidos en el ensayo no aumentaron la morbilidad ni el tiempo operativo. Se realizaron estudios de localización con ⁹⁹Tc-sestamibi en todos los pacientes. En 230 asimismo se realizó un examen ecográfico cuyos resultados están pendientes de evaluación en un estudio clínico. La ubicación preoperatoria exacta se obtuvo mediante ⁹⁹Tc-MIBI en 235/244 (96,5%) de los pacientes. Sólo en 1 paciente (una reoperación en un paciente laringectomizado), cuyo adenoma no fue localizado por el sestamibi, fue hallado intraoperatoriamente. Los pacientes ingresaron en el hospital el mismo día o el día anterior a la operación. La cirugía se realizó con anestesia general e intubación orotraqueal. Se realizó una incisión de Kocher de 2-2,5 cm de largo, en el mismo lado del cuello donde se presumía el adenoma, en 223/244 pacientes.

Todas las muestras sanguíneas para estudio se tomaron de una vena periférica colocada en la extremidad opuesta a la utilizada para la vía anestésica; 6 muestras fueron obtenidas en cada paciente según un protocolo establecido: el primero en la admisión en el hospital, el segundo durante la inducción de la anestesia o en tiempo de corte (minuto 0) y 4 determinaciones cada 5 min después de eliminar el adenoma (5, 10, 15 y 20 min). De cada muestra se determinó la iPTH, el CST, el CI, las proteínas y la albúmina, por 2 equipos diferentes: uno dedicado a la medición de iPTH comunicaba sus resultados a uno de los cirujanos, mientras el otro equipo, dedicado específicamente a las determinaciones de calcio y proteínas, comunicaba sus resultados al otro cirujano del equipo. La muestra quirúrgica se remitió al departamento de anatomía patológica para confirmar el diagnóstico de tejido paratiroideo. Tan pronto como los resultados estaban disponibles, se los notificaba al equipo quirúrgico.

La determinación intraoperatoria de iPTH se hizo utilizando una técnica de inmunometría quimioluminiscente. Después de la incubación de 2 anticuerpos contra PTH, uno de ellos se liga a una esfera de poliestireno que reconoce el fragmento correspondiente a los aminoácidos 44-84. El otro anticuerpo con fosfatasa alcalina reconoce el fragmento 1-34 y se realiza la medición mediante un análisis fotométrico con el Immulite-Turbo del inmunoanálizador (DPC-Dipesa®)^{15,16}. Para la albúmina, las proteínas y el calcio, se empleó un analizador uniforme Corning®. La vida media de la iPTH es de 3-5 min¹⁷, y una disminución de al menos el 50% de los valores preoperatorios de PTH en el minuto 10 después de la exéresis del adenoma se acepta como criterio adecuado de tratamiento quirúrgico exitoso^{18,19}.

Así, los resultados principales evaluados midieron los valores cinéticos de calcio, CI y PTH (tomados en el momento de la admisión e intraoperatoriamente durante la inducción de anestesia o en tiempo de corte y cada 5 min después de eliminar el adenoma). Los valores de cada

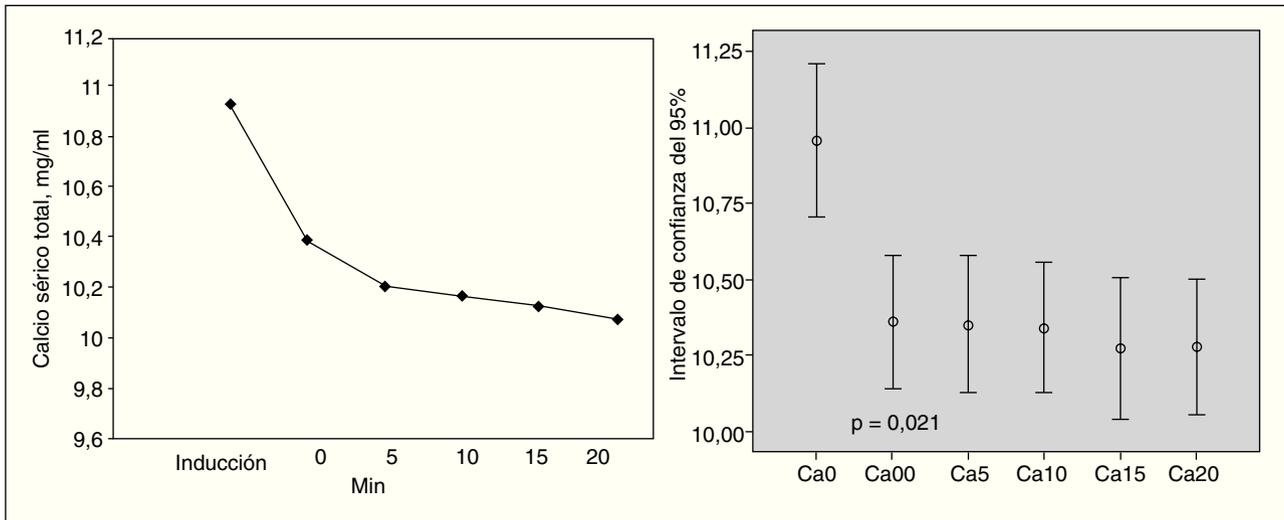


Fig. 1. Cinética del calcio total preoperatorio y postoperatorio. Tiempo 0 es el de inducción anestésica o tiempo de corte quirúrgico; 5 a 20 son tiempos de toma de muestra tras la resección glandular.

método eran determinados en cada intervalo y los cinéticos, por lo tanto, dependen del tiempo. Las comparaciones de los valores cinéticos de iPTH, CST y CI seriados se realizaron mediante test ANOVA.

Resultados

El grupo de estudio incluyó a 244 pacientes, y se corrigió exitosamente la hipercalcemia y los valores de PTH en 234 (95,9%). La exploración unilateral se realizó en 229/244 pacientes. Los restantes requirieron una exploración más amplia debido a sospecha de enfermedad multiglandular por descenso de la iPTH no inferior al 50% a los 10 min. En ellos se localizaron 13 casos de adenomas dobles. Un caso necesitó una hemitiroidectomía por bocio y una exploración quirúrgica extensa en el paciente laringuectomizado ya indicado con examen ultrasonográfico falso negativo. El tiempo medio para la exéresis del adenoma fue de $32,26 \pm 11,3$ min, y los pacientes permanecieron en el campo operatorio un promedio de $55,49 \pm 17,23$ min. Los valores de calcio e iPTH fueron corregidos en 234 pacientes en el período postoperatorio inmediato. La iPTH descendió de valores patológicos preoperatorios, $294,43 \pm 286,38$ pg/ml, a $97,89 \pm 121,01$ mg/dl (minuto 5), $58,58 \pm 58,37$ pg/ml (minuto 10), $44,62 \pm 54,77$ pg/ml (minuto 15) y $38,42 \pm 51,72$ pg/ml (minuto 20). El CST (fig. 1) descendió de valores preoperatorios en $10,93 \pm 1,04$ mg/dl a $10,2 \pm 0,97$ mg/dl (minuto 5) ($p = 0,021$), $10,17 \pm 1,00$ mg/dl (minuto 10), $10,12 \pm 0,98$ mg/dl (minuto 15) y $10,09 \pm 1,03$ mg/dl (minuto 20). El CI ofreció los siguientes resultados: $4,90 \pm 0,63$ mg/dl en tiempo de inducción a $4,84 \pm 0,61$ mg/dl (minuto 5), $4,84 \pm 0,66$ mg/dl (minuto 10), $4,82 \pm 0,63$ mg/dl (minuto 15) y $4,82 \pm 0,63$ mg/dl (minuto 20).

Las muestras congeladas fueron concluyentes para tejido paratiroideo una media de $18,36 \pm 19,4$ min después de la exéresis.

Los valores de proteínas y albúmina no afectaron a los resultados de la determinación del CST, aunque hayamos observado disminuciones aisladas en los valores to-

tales de proteínas durante la cirugía. No se apreciaron modificaciones significativas de valores de CST en los pacientes del grupo control ($9,5 \pm 0,31$ mg/dl en minuto 0; $9,3 \pm 0,44$ mg/dl en minuto 5; $9,4 \pm 0,66$ mg/dl en minuto 10).

Los valores medios de iPTH mostraron una disminución desde los preoperatorios ($294,43 \pm 286,38$ pg/ml) a valores normales ($44,62 \pm 54,77$ pg/ml) durante la cuarta determinación intraoperatoria (minuto 15) (fig. 2), aunque se observara una reducción del 50% en la segunda determinación (minuto 5) ($p = 0,007$). No hubo modificaciones significativas de iPTH en los pacientes del grupo testigo ($56,47 \pm 18,02$ pg/ml en minuto 0; $53,6 \pm 12,56$ pg/dl en minuto 5, y $52,54 \pm 86$ pg/ml en minuto 10). Aunque no se los incluyó en el presente estudio, en los pacientes con doble adenoma la iPTH no bajó del 50% hasta que el segundo adenoma fue eliminado (fig. 2).

La determinación de CI no ofreció las diferencias significativas que se observó en las otras determinaciones: de $4,90 \pm 0,63$ mg/dl en tiempo de inducción a $4,84 \pm 0,61$ mg/dl (minuto 5), $4,84 \pm 0,66$ mg/dl (minuto 10), $4,82 \pm 0,63$ mg/dl (minuto 15) y $4,82 \pm 0,63$ mg/dl (minuto 20) ($p = 0,12$) (fig. 3).

Los estudios histopatológicos confirmaron la exéresis del adenoma en 234/244 (95,9%) casos; posteriormente lo mismo sucedió en los 10 restantes. El diagnóstico patológico definitivo se hizo un promedio de $18,36 \pm 19,4$ min después de la eliminación quirúrgica. El peso medio de los adenomas fue de $417,53 \pm 560,14$ mg; 2 resultaron ser adenomas de microquistos y 3, adenomas oxifílicos.

La correlación de descenso entre la iPTH y el CST aparece reflejada en la figura 4.

Discusión

En una publicación previa²⁰ encontramos, en una pequeña serie de pacientes ($n = 35$), que los valores de CST descendían de elevados valores previos de manera

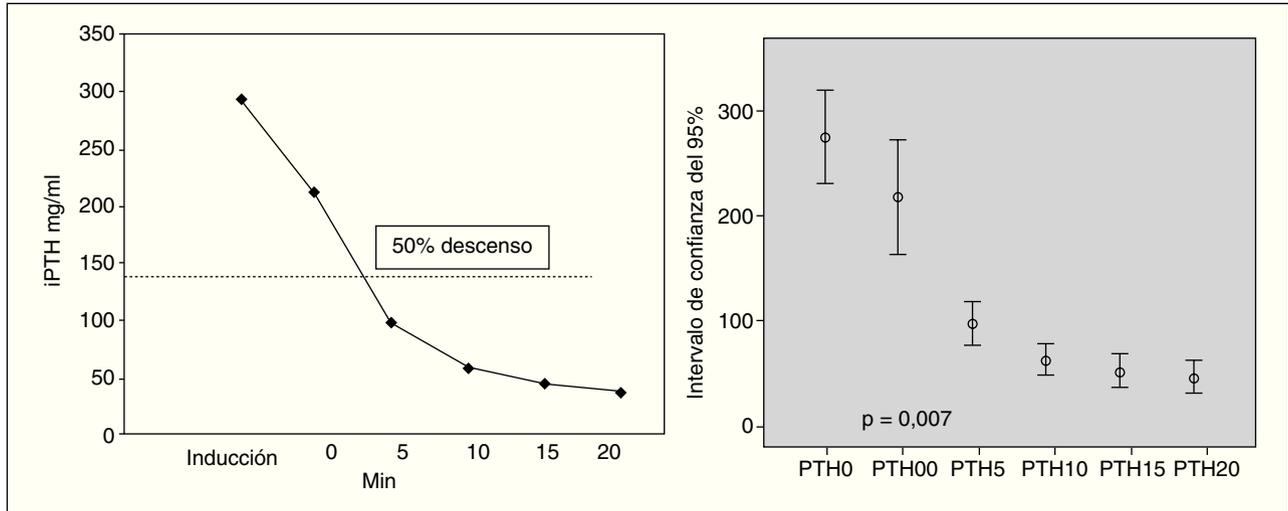


Fig. 2. Valores preoperatorios y postoperatorios de paratirina intacta (iPTH). Tiempo 0 es el de inducción anestésica o tiempo de corte quirúrgico; 5 a 20 son tiempos de toma de muestra tras la resección glandular. Predicción adecuada: descenso de al menos un 50% en los valores de iPTH (línea de puntos).

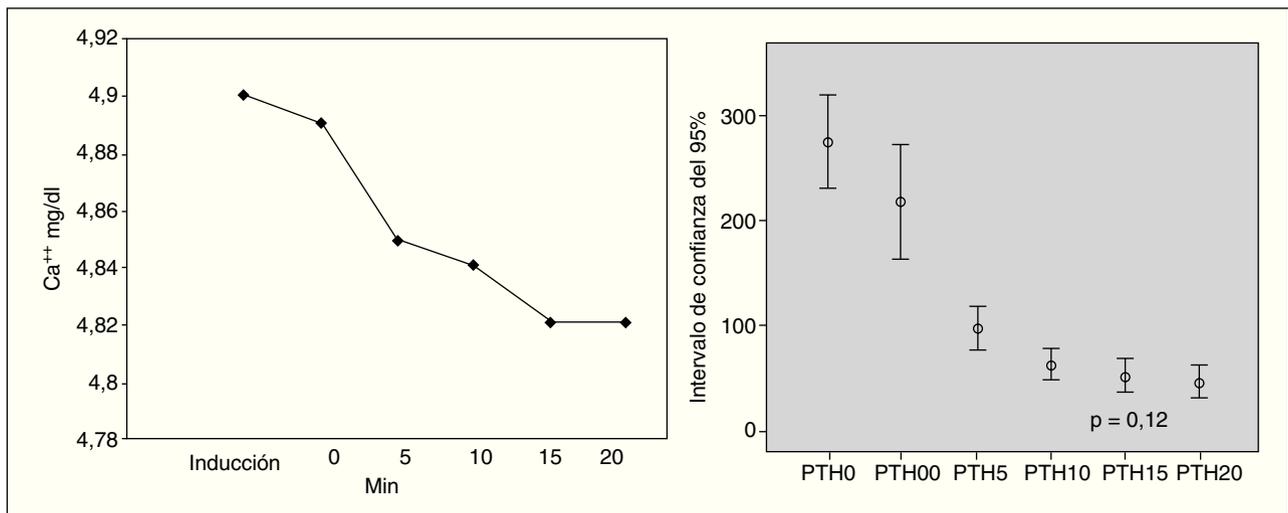


Fig. 3. Cinética del calcio ionizado. Tiempo 0 es el de inducción anestésica o tiempo de corte quirúrgico; 5 a 20 son tiempos de toma de muestra tras la resección glandular.

semejante a la observada en la iPTH, y postulamos que esta determinación de calcio se podría emplear como una referencia de la eliminación adecuada de tejido paratiroideo cuando la determinación intraoperatoria de iPTH no está disponible. Sin embargo, estas conclusiones han resultado polémicas y no confirmadas por otros investigadores²¹, aunque la metodología empleada por ellos ha sido diferente de la nuestra.

El propósito del tratamiento quirúrgico del HPP debe ser eliminar suficiente tejido paratiroideo patológico para reducir los efectos óseos a largo plazo, así como las consecuencias de los elevados valores de calcio y volver normocalcémico al paciente.

De 1930 a 1990 la exploración cervical bilateral con examen de las 4 glándulas se consideró como el estándar para la cirugía del HPP. Se registró, en algunas se-

ries, un 95-97% de éxitos con este enfoque^{1,7,19,22}, pero el tiempo operatorio aumentaba excesivamente y las tasas de hipocalcemia publicadas alcanzaban el 15%²³. En los años ochenta, la exploración cervical unilateral fue recomendada por Wang²⁴ y Tibblin et al²⁵. Durante los noventa, la introducción del ⁹⁹Tc-MIBI y la determinación intraoperatoria de la iPTH^{6,26,27} aumentaron el número de centros que realizan la exploración unilateral, lo que redundó en descenso de lesiones nerviosas, tasas de hipocalcemia y estancia hospitalaria y la satisfacción del paciente. Entre los criterios aceptados para una correcta eliminación del adenoma, se admite una disminución del 50% de los valores de iPTH en el minuto 10 después de la exéresis del adenoma, y fue el empleado por nosotros. Los estudios histopatológicos se utilizaban solamente para confirmar que era tejido paratiroideo.

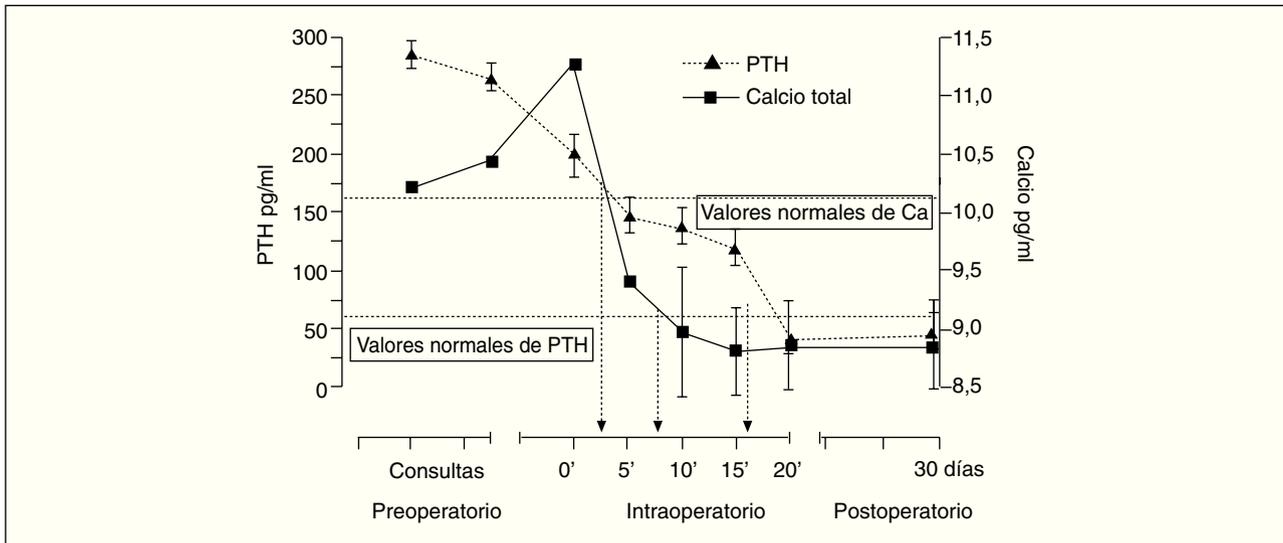


Fig. 4. Correlación de los descensos de la paratirina intacta y el calcio. PTH: paratirina.

No hemos recogido trabajos que utilicen la determinación intraoperatoria de calcio y su cinética para este fin. Aunque McHenry et al²⁸ informara en 1990 de una caída intraoperatoria del CI, nuestro trabajo se refiere a calcio total e iónico. Del mismo modo McHenry, realizaba las determinaciones intraoperatorias pasados 20 min, y en periodos de 20 min, con disponibilidad de resultados al cabo de varias horas. En nuestro caso el abordaje metodológico fue diferente: la primera muestra se tomó a los 5 min de la eliminación del adenoma y después cada 5 min, hasta el minuto 20. Además de esto, se conocía nuestros resultados en el momento de la intervención, lo que permite tomar una decisión apropiada con el paciente todavía dormido.

Si los valores de calcio podrían disminuir inmediatamente tras la eliminación del adenoma era una de nuestras preguntas en el momento de diseñar el ensayo pero, como los controles nos mostraron, nuestra hipótesis estuvo más enfocada a decidir si la determinación de iPTH era estrictamente necesaria para asumir qué pacientes estaban curados con la eliminación del adenoma. Como se muestra en la figura 1, los valores medios de calcio llegan a ser normales 5 min después de la exéresis del adenoma y la iPTH muestra valores normales a los 15 min. Controlar el calcio podría evitar las medidas sofisticadas de determinación de iPTH y parece ser tan seguro como esa determinación. No cabe duda de que es menos costoso y podría ser utilizado en centros distintos de los de referencia. Quizá los cambios de iPTH descritos por algunos autores y en casos aislados en las primeras determinaciones se deban a la manipulación en el cuello o el adenoma o por la anestesia empleada²⁹.

Carecemos de respuestas para algunas preguntas que surgen tras el estudio: ¿por qué disminuyen así los valores de calcio en estadios precoces tras la eliminación del adenoma? Debemos presumir que el calcio circulante no se puede incorporar a los huesos. Quizá sea necesario para considerar otros mecanismos. Aparte del metabolismo del calcio³⁰, se sabe que la PTH modula el tono de

las células lisas musculares, incluidas las arteriales. En humanos y algunos animales la PTH induce hipertensión^{31,32} y se ha aislado un factor vasopresor en las glándulas paratiroides³³. Jiang et al³⁴ propusieron que las células endoteliales vasculares son objetivo de la PTH y expresan su receptor. Nilsson et al³⁵ han advertido resultados paradójicos respecto a los controles, tanto en la vasodilatación dependiente del endotelio (EDV) como en la vasodilatación independiente del endotelio (EIDV) tras estímulo con nitroprusiato en pacientes con HPP. Esos autores informaron de que el endotelio se dañaba en el proceso de vasodilatación en pacientes con HPP y "el trastorno vasodilatador endotelial es un efecto de las modificaciones bioquímicas... en pacientes con HPP (hiperparatiroidismo)... que resultaba normalizado después de paratiroidectomía". Elaboramos la hipótesis de que una restauración rápida de la situación endotelial y sus factores dependientes podría normalizar el tono de las arterias induciendo un ingreso rápido de calcio al endotelio y las células musculares. Además, aparte del propio efecto de la paratiroidectomía, quizá influya en algún grado la hemodilución de componentes iónicos de la sangre que puede resultar en una disminución de los valores de calcio circulante. Esta hipótesis tiene que ser probada por ulteriores ensayos clínicos y experimentales en nuestros departamentos. Concluimos que la determinación de los valores cinéticos de CST en la cirugía paratiroides para el adenoma es un método fácil de realizar, menos costoso que la determinación de iPTH, que podría ser un procedimiento diagnóstico seguro con eficacia semejante en predecir la resolución del problema. Las determinaciones de CI no muestran cambios significativos con lo ya comentado. No obstante, son necesarios estudios adicionales para confirmar nuestros resultados. Si la determinación de iPTH está disponible, se debe ser considerarla método de elección, pero la determinación de CST puede ser de ayuda en la decisión cuando por problemas o ausencia de esa tecnología no podamos emplearla.

Bibliografía

- Eigelberger MS, Clark OH. Surgical approaches to primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:479.
- Heat H, Hodgson SF, Kenneday MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and potencial economic impact in a community. *N Engl J Med.* 1980;302:189.
- Goldstein RE, Blevins L, Delbeke D, Martin W. Effect of minimally invasive radioguided parathyroidectomy on efficacy, length of stay and costs in the management of primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2000;231:732.
- Denham D, Norman J. Cost-effectiveness of preoperative sestamibi scan for primary hyperparathyroidism is dependent solely upon de surgeons's choice of operative procedure. *J Am Coll Surg.* 1998;186:293-305.
- Lumachi F, Zuchetta P, Marzola MC, Boccagni P, Angelini F, Bui F, et al. Advantages of combined thechnetium-99m-sestamibi scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization: comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2000;143:755-60.
- Arici C, Cheah WK, Ituarte PHC, Morita E, Lynch TC, Siperstein AE, et al. Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery.* 2001;129:720.
- Lorenz K, Miccoli P, Monchick JM, Düren M, Dralle H. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy: multiinstitutional study. *World J Surg.* 2001;25:704.
- Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA, Gaz RD, Wang DA. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery.* 1988;104:1121.
- Davies C, Demeure MJ, St John A, Edis AJ. Study of intact (1-84) parathyroid hormone secretion in patients undergoing parathyroidectomy. *World J Surg.* 1990;14:355.
- Irvin GL 3rd, Prudhomme DL, Deriso GT, Sfakianakis G, Chandrapaty SK. A new approach to parathyroidectomy. *Ann Surg.* 1994;219:574.
- Vignali E, Picone A, Materazzi G, Steffe S, Berti P, Cianferotti L, et al. A quick intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of patients with primary hyperparathyroidism: a study of 206 consecutive cases. *Eur J Endocrinol.* 2002;146:783-8.
- Kauffmann P, Le Bouedec G, Ptak Y, Vennat JC, Dauplat J. Parathyroidectomy par voie electve avec dosage peroperatoire de la parathormone intacte. À propos de 80 cas. *Ann Chir.* 2000;125:149.
- Irvin GL 3rd, Carneiro DM. "Limited" parathyroidectomy in geriatric patients. *Ann Surg.* 2001;233:612.
- Irvin GL 3rd, Sfakianakis G, Yeung L, Deriso GT, Fishman LM, Molinari AS, et al. Ambulatory parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 1996;131:1074.
- Libutti SK, Alexander HR, Bartlett DL, Sampson ML, Ruddle ME, Skarulis M, et al. Kinetic analysis of the rapid intraoperative parathyroid hormone assay in patients during operation for hyperparathyroidism. *Surgery.* 1999;126:1145.
- Mengozi G, Baldi C, Aimo G, Mullineris B, Salvo R, Biaisol S, et al. Optimizing efficacy of quick parathyroid hormone determination in the operating theater. *Int J Biol Markers.* 2000;15:153.
- Udelsman R, Donovan PI, Sokoll LJ. One hundred consecutive minimally invasive parathyroid explorations. *Ann Surg.* 2001;232:331.
- Irvin GL, Molinari AS, Figueroa C, Carneiro DM. Improved success rate in reoperative parathyroidectomy with intraoperative PTH-Assay. *Ann Surg.* 1999;229:874.
- Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism: when to observe and when to operate. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:465.
- Díaz-Aguirregoitia FJ, Emparan C, Gaztambide S, Aniel-Quiroga MA, Busturia, MA, Vazquez JA, et al. Intraoperative monitoring of kinetic total serum calcium levels in primary hyperparathyroidism surgery. *J Am Coll Surg.* 2004;198:519-24.
- Quiros RM, Pesce CE, Djuricin G, Prinz RA. Do intraoperative total serum and ionized calcium levels, like intraoperative intact PTH levels, correlate with cure of hyperparathyroidism? *World J Surg.* 2005;29:486-90.
- Clark OH. Current management of patients with hyperparathyroidism. *Advan Surg.* 1996;30:179.
- Malmaeus J, Granberg PO, Halvorsen J, Akerstrom G, Johansson H. Parathyroid surgery in Scandinavia. *Acta Chir Scand.* 1988;154:409.
- Wang CA. Surgical management of primary hyperparathyroidism. *Curr Prob Sur.* 1985;22:1.
- Tibblin S, Bondesson AG, Ljungberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. *Ann Surg.* 1982;195:245.
- Boggs JE, Irvin GL 3rd, Molinari AS, Deriso GT. Intraoperative parathyroid hormone monitoring as an adjunct to parathyroidectomy. *Surgery.* 1996;120:954.
- Sofferan RA, Standage J, Tang ME. Minimal-access parathyroid surgery using intraoperative parathyroid hormone assay. *Laryngoscope.* 1998;108:1497.
- McHenry CR, Pollard A, Wolfish PG, Rosen IB. Intraoperative parathormone level measurement in the management of hyperparathyroidism. *Surgery.* 1990;108:801.
- Sippel RS, Becker YT, Odorico JS, Springman SR, Chen H. Does propofol anesthesia affect intraoperative parathyroid hormone levels? A randomized, prospective trial. *Surgery.* 2004;136:1138-42.
- Boeckler P, Grunenberger F, Ruellan A, Vignon F, Weber JC, Bachellier P, et al. Hungry bone syndrome after surgical treatment of severe primary hyperparathyroidism: about 3 cases. *Ann Endocrinol (Paris).* 2002;63:8-12.
- Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, Cooke CR. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens.* 1986;2:360.
- Mc Carron DA, Morris CD, Bukoski R. The calcium paradox of essential hypertension. *Am J Med.* 1987;82:27.
- Schluter H, Quante C, Buchholz B, Dietl KH, Spieker C, Karas M, et al. A vasopressor factor partially purified from human parathyroid glands. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;188:323.
- Jiang B, Morimoto S, Yang J, Niinoabu T, Fukuo K, Ogihara E. Expression of parathyroid/hormone-related protein receptor in vascular endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;31 Suppl 1:142.
- Nilsson IL, Åberg J, Rastad J, Lind L. Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy. *Surgery.* 1999;126:1049.