

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

**HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO:
MANEJO QUIRÚRGICO***

Drs. Dahiana Pulgar B.¹, Jaime Jans B.¹, Nicole D'Aguzan¹, Augusto León R.¹,
Ignacio Goñi E.¹, Gilberto González V.², Hernán González D.¹

¹ Departamento de Cirugía Oncológica.

² Departamento de Endocrinología. Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.
Santiago, Chile.

Abstract**Primary hyperparathyroidism. Surgical treatment**

Background: Primary hyperparathyroidism (HPTP) is the most common cause of hypercalcaemia in the ambulatory setting. This condition affects between 0.1-2% of the population. Surgery is the only curative treatment. **Objective:** The aim of the study is to present our 10-year surgical experience. **Methods:** Analytical-descriptive study. We included all patients diagnosed with HPTP treated with surgery in our hospital between June 2003 and June 2013. **Results:** 173 patients underwent surgery for HPTP. The mean age was 57.5 ± 13.5 years. Asymptomatic in 98 cases (56.6%). Resection the abnormal parathyroid glands was performed in all cases with intraoperative PTH monitoring. In 167 patients (96.5%) intraoperative PTH declined $\geq 50\%$. The median follow-up was 61 months (1-117 months). Cure was achieved in 169 patients (97.7%). Four cases (2.3%) had recurrence. **Conclusions:** Surgery is effective and safe for the treatment of HPTP. A decline in intraoperative PTH $\geq 50\%$ predicts cure in 97.7% of cases.

Key words: Primary hyperparathyroidism, intraoperative PTH.

Resumen

Introducción: El hiperparatiroidismo primario (HPTP), es una entidad frecuente que afecta entre el 0,1 y 2% de la población. La cirugía es el único tratamiento curativo. **Objetivo:** Evaluar la eficacia y riesgos del tratamiento quirúrgico del HPTP. **Material y Métodos:** Estudio analítico-descriptivo. Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de HPTP referidos para cirugía al Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile entre junio de 2003 y junio de 2013. **Resultados:** 173 pacientes fueron operados en nuestra institución por HPTP. El promedio de edad de los pacientes fue de $57,5 \pm 13,5$ años. La forma de presentación fue asintomática en 98 casos (56,6%) y sintomática en 75 casos (43,4%). Todos los pacientes fueron tratados con resección de la o las glándulas hiperfuncionantes con medición de PTH intraoperatoria. En 167 pacientes (96,5%) se logró caída de PTH intraoperatoria $> 50\%$. Catorce pacientes (8,1%) presentaron complicaciones

*Recibido el 2 de enero de 2014 y aceptado para publicación el 19 de febrero de 2014.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Correspondencia: Dr. Hernán González D.
hgonzale@med.puc.cl

post operatorias. La mediana de hospitalización fue de 2 días (1 a 23 días). La mediana de seguimiento fue de 61 meses (6 a 117 meses). Se logró curación en 169 pacientes (97,7%). Cuatro casos (2,3%) presentaron recidiva. **Conclusiones:** La cirugía es eficaz y segura para el tratamiento del hiperparatiroidismo primario. Una caída de PTH intraoperatoria > 50% del valor basal predice curación en 97,7% de los casos.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo primario, PTH intraoperatoria.

Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es un trastorno del metabolismo del calcio que genera niveles anormalmente altos de calcemia y un incremento del nivel de hormona paratiroidea (PTH)¹. Es una enfermedad común, afectando entre el 0,1 al 2% de la población, siendo más frecuente en las mujeres (3:1) y en pacientes mayores de 50 años de edad^{2,3}. Presenta una incidencia en aumento. La radioterapia del territorio de cabeza y cuello⁴ y el uso de litio por períodos prolongados⁵ se asocian con una mayor prevalencia de esta enfermedad.

El HPTP puede presentarse en forma esporádica o asociado a síndromes familiares poco frecuentes, incluyendo neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 1 y 2a⁶. Aproximadamente un 85% de los casos de HPTP esporádico son causados por presencia de un adenoma paratiroideo hiperfuncionante; hiperplasia paratiroidea multiglandular ocurre en el 1-15% de los pacientes y la presencia de carcinoma de paratiroides es raro observándose en menos del 1% de los casos^{7,8}.

La forma de presentación clínica de esta patología ha variado en los últimos 30 años, desde cuadros muy sintomáticos asociados a hipercalcemia grave, litiasis renal y enfermedad ósea a una condición frecuentemente asintomática, donde el diagnóstico se realiza por hallazgo en exámenes de laboratorio⁹. Sin embargo, pacientes asintomáticos, pueden progresar y desarrollar síntomas y complicaciones del HPTP como es el incremento del riesgo cardiovascular^{10,11}.

Aunque existe controversia sobre la estrategia óptima para el diagnóstico y manejo del HPTP, distintos consensos se han establecido para el tratamiento quirúrgico de pacientes sintomáticos y asintomáticos¹²⁻¹⁶.

Nuestro objetivo primario es evaluar la eficacia y riesgos del tratamiento quirúrgico del HPTP. Los objetivos específicos son describir las características demográficas, estudio pre operatorio, tratamiento, complicaciones post operatorias, anatomía patológica y seguimiento a largo plazo.

Material y Métodos

Diseño

Estudio retrospectivo descriptivo-analítico.

Pacientes

Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de HPTP que recibieron tratamiento quirúrgico en nuestro centro entre junio de 2003 y junio de 2013. El diagnóstico de HPTP se realizó con la presencia de al menos dos determinaciones de calcio sérico elevado, con concentraciones elevadas de PTH o inapropiadamente normales para las concentraciones elevadas de calcio, determinadas en forma simultánea. Los pacientes fueron clasificados en sintomáticos y asintomáticos, siendo incluidos en el estudio todos los pacientes con HPTP asintomáticos que cumplieron con una o más de las recomendaciones del Comité de Expertos del NIH (National Institutes of Health) del 2002¹².

Fuentes

Los datos se recolectaron de los registros de fichas clínicas y registros de biopsias de nuestro centro. Para el seguimiento se obtuvo información desde los registros clínicos.

Variables

Las variables consideradas fueron: sexo, edad, comorbilidades, presentación clínica, antecedentes de trasplante renal, exámenes de laboratorio pre operatorio, estudio imagenológico pre operatorio, PTH intraoperatoria, tipo de cirugía realizada, morbilidad post operatoria, anatomía patológica post operatoria, exámenes de laboratorio post operatorios, recidiva y reintervenciones.

Definiciones

Se definieron los siguientes conceptos. *Curación:* normalización del calcio sérico (< 10,5 mg/dl) a 6 meses posterior a la cirugía. *Enfermedad persistente:* calcemia elevada ($\geq 10,5$ mg/dl) a 6 meses después de la cirugía. *Recidiva:* paciente con normalización de calcemia a los 6 meses y posterior elevación del calcio sérico ($\geq 10,5$ mg/dl) en el seguimiento a largo plazo.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó programa SPSS 15. Se realizó estadística descriptiva. Para comparaciones, se realizó pruebas de hipótesis paramétricas y no paramétricas según la determinación de normalidad. Se consideró estadísticamente significativo un nivel de confianza del 95% con un valor $p < 0,05$.

Resultados

En el período descrito, se intervino quirúrgicamente a 250 pacientes por HPT en nuestra institución. 173 casos (69,2%) correspondieron a HPTP, 58 casos (23,2%) a HPT secundario, 13 casos a HPT terciario (5,2%), y 6 casos (2,4%) a recurrencias de pacientes operados antes del 2003.

El promedio de edad de los pacientes con HPTP fue de $57,5 \pm 13,5$ años. Ciento treinta y cuatro pacientes (77,5%) correspondieron a sexo femenino. La Tabla 1 resume las principales características clínicas de los pacientes.

Presentación clínica

Noventa y ocho pacientes (56,6%), se presentaron asintomáticos con hallazgo de hipercalcemia y PTH elevada en exámenes de laboratorio. Setenta y cinco pacientes (43,4%), debutaron sintomáticos. De estos, 30 pacientes presentaron compromiso renal (40%), siendo la presencia de litiasis renal recurrente la más frecuente. Veintidós pacientes (29,4%) presentaron compromiso óseo (artralgias y fractura ósea). Diez pacientes (13,3%) presentaron alteraciones psiquiátricas (astenia, adinamia y deterioro cognitivo). Nueve pacientes (12%), fueron estudiados por alteraciones gastrointestinales (constipación, pancreatitis y úlcera péptica) y 4 pacientes (5,3%) debutaron con cuadro de hipercalcemia grave requiriendo manejo inicial en unidad de cuidados intermedios para corrección de calcemia e hidratación endovenosa.

Evaluación preoperatoria

Exámenes de laboratorio: Todos los pacientes fueron estudiados con calcemia, fosfemia, fosfatasas alcalinas, función renal (creatinina plasmática) y PTH. Los pacientes con hiperparatiroidismo sintomáticos y asintomáticos presentaron una mediana de PTH pre operatoria de 156 pg/ml (72 a 1.620 pg/ml) y de 130 pg/ml (49 a 844 pg/ml) respectivamente ($p < 0,005$) y una mediana de fosfatasas alcalinas pre operatoria de 119,5 mg/dl (56 a 1.720 mg/dl) y de 93 mg/dl (49 a 520 mg/dl) respectivamente ($p < 0,005$). No presentando diferencias significativas en el valor preoperatorio de calcemia y fosfemia. Se encontró disminución del filtrado glomerular en 14 pacientes (8,1%).

Exámenes de imágenes: En todos los pacientes se realizó ecografía cervical y cintigrama paratiroideo. La ecografía cervical sugirió la presencia de glándula paratiroidea aumentada de tamaño compatible con adenoma en 96 pacientes (55,5%); evidenciando a su vez sólo presencia de alteraciones tiroideas (bocio uni o multinodular) en 28 pacientes (16,2%). El cintigrama paratiroideo informó presencia de tejido paratiroideo hiperfuncionante en 159 pacientes

Tabla 1. Características de los pacientes con diagnóstico de HPT primario (n = 173)

Variable	n de pacientes
Sexo	
• Femenino	134
• Masculino	39
Edad	
• ≤ 50 años	48
• > 50 años	125
Presencia de síntomas	
• Asintomáticos	98
• Sintomáticos	75
Síntomas pre operatorios	
• Renales	30
• Óseos	22
• Psiquiátricos	10
• Gastrointestinales	9
• Hipercalcemia severa	4

(91,9%), reportando más de una glándula hipercaptante en 19 casos (10,9%). En 14 pacientes (8,1%) no detectó presencia de hipercaptación paratiroidea. La Tabla 2 resume los resultados de la evaluación preoperatoria.

Tratamiento quirúrgico

El tipo de cirugía realizada varió según la presencia de patología tiroidea concomitante y la localización pre quirúrgica (mediante imágenes preoperatorias) de la o las glándulas paratiroideas aumentadas de tamaño (Figura 1).

En todos los pacientes se realizó medición de PTH intraoperatoria, siguiendo el protocolo de Irvin, que consiste en la medición de PTH en dos muestras basales y a los 5 y 10 min después de la resección de cada glándula macroscópicamente anormal. El procedimiento quirúrgico fue considerado exitoso y se finalizó la cirugía cuando el valor de la PTH intraoperatoria post extracción de pieza operatoria disminuyó $\geq 50\%$. Cuando no se consiguió el descenso señalado de PTH intraoperatoria, se exploró una segunda lesión y se tomaron nuevas muestras de PTH intraoperatoria. En 167 pacientes (96,5%) se logró una caída de PTH intraoperatoria $\geq 50\%$.

Cincuenta y seis pacientes (32,3%), presentaron patología tiroidea concomitante, realizándose resección de adenoma más tiroidectomía. En 117 pacientes (67,7%) no se detectaron alteraciones tiroideas. De estos, en 114 casos (97,4%) las imágenes preoperatorias localizaron la presencia de un adenoma paratiroideo realizándose exploración unilateral de cuello con identificación de la o las glándulas paratiroideas aumentadas de tamaño, con resección y

Tabla 2. Evaluación preoperatoria de pacientes con HPT 1 (n = 173)

Variable	Síntomas (+)	Síntomas (-)	p
Laboratorio (media ± DS) o mediana (rango)			
• Calcemia (mg/dl)	11,2 (10,2 a 20)	11,2 (10 a 14,6)	p = 0,168
• Fosfatasas alcalinas (mg/dl)	119,5 (56 a 1.720)	93 (49 a 520)	p < 0,005
• PTH pre operatoria (pg/ml)	156 (72 a 1.620)	130 (68,5 a 844)	p < 0,005
• Fosfemia (mg/dl)	2,6 (1,2 a 3,9)	2,7 (1,4 a 5)	p = 0,58
• Función renal (clearance < 60 ml/min)			
• Sí	7	8	
• No	68	90	
Ecografía cervical			
• Sugerente adenoma	44	52	
• Normal	22	27	
• Sólo alteración tiroidea	9	19	
Cintigrama MIBI			
• Sin captación anormal	4	10	
• Adenoma hiperfuncionante	71	88	

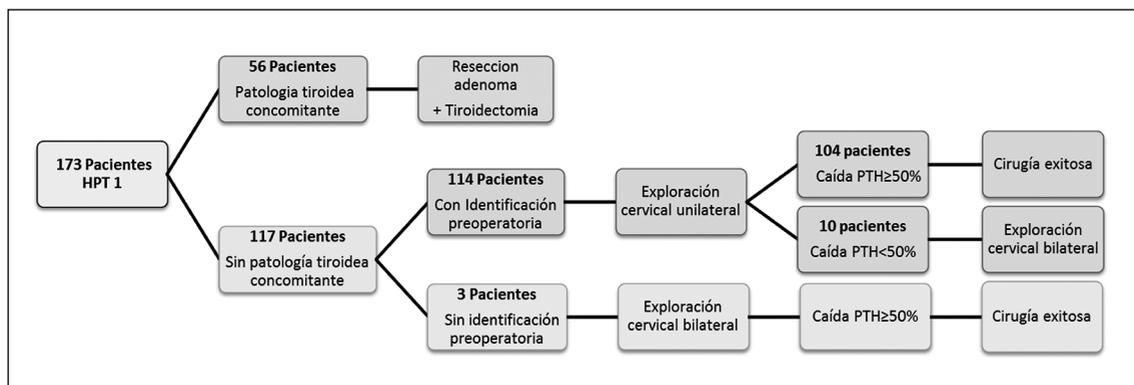


Figura 1. Tratamiento quirúrgico de pacientes con HPT 1 (n = 173).

envío a biopsia rápida para confirmación histológica. En los 3 casos (2,6%) sin localización prequirúrgica, se realizó la exploración cervical bilateral con identificación de las 4 glándulas paratiroides y resección de glándulas aumentadas de tamaño. Una paciente con HPTP secundario a NEM tipo 1, fue tratada con tiroidectomía total más paratiroidectomía total e implante de 7 trozos de glándula paratiroidea a nivel de antebrazo.

Anatomía patológica

El diagnóstico histopatológico correspondió a adenoma paratiroideo en 158 casos (91,3%) de los cuales 148 fueron adenomas únicos, en 10 casos fueron adenomas múltiples. Se informó presencia de hiperplasia en 13 pacientes (7,5%) y carcinoma paratiroideo en 2 pacientes (1,2%). La ubicación de la(s) paratiroides resecadas, fue principalmente inferior izquierda en 64 casos (37%), seguido de inferior

derecha en 56 pacientes (32,4%). En 5 casos (2,9%) se encontró localización ectópica del adenoma siendo intratiroideo o paraesofágico.

En los 56 casos de patología tiroidea coexistente, la histopatología reportó bocio multinodular en 34 pacientes (60,7%), adenoma folicular en 18 pacientes (32,1%), y 4 casos (7,2%) carcinoma papilar de tiroides.

Resultados post operatorios y seguimiento a largo plazo

La mediana de días de hospitalización fue de 2 días (1 a 23 días). La complicación post operatoria más frecuente fue la presencia de hipocalcemia grave en el postoperatorio en 6 casos, tratándose con infusión de gluconato de calcio que posteriormente se reemplazó por terapia oral. Tres pacientes presentaron hematoma cervical que requirió drenaje quirúrgico. Los resultados post operatorios y el se-

Tabla 3. Resultados post operatorios y seguimiento de paciente con HPT 1 (n = 173)

Variable	n de pacientes
Evolución post cirugía	
• Curación	169
• Enfermedad persistente	4
Recidiva	
• Sí	4/169
• No	165/169
Complicaciones post operatorias	
• Hipocalcemia	6
• Hematoma cervical	3
• Parálisis cuerda vocal	2
• Tromboembolismo pulmonar	2
• Neumonía	1
Sobrevida	
• Vivo	173
• Muerto	0

guimiento de los pacientes se detallan en la Tabla 3.

La mediana de seguimiento fue de 61 meses (1 a 117 meses). Los pacientes con hiperparatiroidismo sintomáticos y asintomáticos presentaron una mediana de PTH post operatoria a los 6 meses de 44,8 pg/ml (10,9 a 172 pg/ml) y de 46 pg/ml (7 a 329 pg/ml) respectivamente ($p = 0,654$) y una mediana de calcemia operatoria a los 6 meses de 9,2 mg/dl (8,1 a 10,8 mg/dl) y de 9,2 mg/dl (8,1 a 11 mg/dl) respectivamente ($p = 0,75$).

Ciento sesenta y nueve pacientes (97,7%) presentaron curación posterior a la cirugía. De estos, 163 pacientes (96,4%) correspondieron a casos con caída de PTH intraoperatoria $\geq 50\%$ del valor basal. Los 6 pacientes (%) con caída de PTH intraoperatoria $< 50\%$ del valor basal, lograron curación de la enfermedad, todos los cuales presentaron una caída de PTH intraoperatoria que alcanzó rangos normales en nuestro laboratorio (15-65 pg/ml).

Cuatro casos (2,3%) presentaron recidiva, en promedio a los 12 meses de seguimiento, siendo reintervenidos quirúrgicamente. No se presentó ninguna defunción asociada a la cirugía de paratiroides. En 2 pacientes (1,2%) se presentó hipoparatiroidismo permanente, esta complicación se asoció a paratiroidectomía por enfermedad multiglandular (hiperplasia) en todos los casos.

Discusión

El hiperparatiroidismo primario, resulta de la sobreproducción de PTH por una o más glándulas paratiroides hiperfuncionantes. Actualmente, se pre-

senta principalmente de forma asintomática, siendo la causa más frecuente de hipercalcemia en pacientes ambulatorios^{17,18}. En nuestros pacientes, el 56,6% se presentó en forma asintomática, presentando un promedio de PHT pre operatoria significativamente menor a la observada en pacientes sintomáticos.

La cirugía es el único tratamiento curativo en pacientes con HPT. Cuando los pacientes presentan síntomas existe consenso sobre la indicación de paratiroidectomía, sin embargo, sigue existiendo controversia respecto a la indicación de tratamiento quirúrgico en pacientes asintomáticos. Los criterios de cirugía del consenso del NIH 2002 en pacientes asintomáticos incluyen: calcemia $> 1,0$ mg/dl sobre límite superior normal, excreción urinaria de calcio > 400 mg/día (> 10 mmol/d), clearance creatinina $< 30\%$, densidad mineral ósea (DMO) con t score $< -2,5$ y/o con fractura en hueso patológico y edad < 50 años. También se recomienda cirugía en individuos en los que el seguimiento médico no es posible o no deseable¹². El consenso de 2009 modificó parcialmente los criterios de paratiroidectomía en pacientes asintomáticos^{13,14,16}; ya no se considera indicación de cirugía un nivel de calcio > 400 mg/día, debido a que la calciuria también se ve afectada por otros factores, como la edad, la etnia, el sexo, la ingesta de calcio de la dieta, los depósitos de vitamina D y la tasa de filtración glomerular. Además un clearance de creatinina < 60 ml/min se considera indicación para la cirugía (en vez de un clearance reducido a un 30% como se recomendaba las guías publicadas en 2002)¹².

El tipo de cirugía en pacientes con HPPT ha variado a través del tiempo, desde exploraciones cervicales bilaterales hasta la utilización de cirugía mínimamente invasiva (exploración cervical unilateral). El estudio publicado por Irvin en 1994¹⁹ con 18 pacientes con HPT que combinó la localización preoperatoria mediante imágenes (cintigrama paratiroideo) y la monitorización intraoperatoria de PTH sentó las bases de este procedimiento. En nuestra serie, 114 pacientes fueron tratados inicialmente con cirugía mínimamente invasiva. En 104 casos (91,2%), esta aproximación logró la resección de la o las glándulas paratiroides disfuncionantes, obteniéndose caída $> 50\%$ en el valor de la PTH intraoperatoria. Diversas series reportan la efectividad de la cirugía mínimamente invasiva en el tratamiento del HPT con y sin medición de PTH intraoperatoria^{20,21}. Las ventajas de esta aproximación incluyen: mejores resultados cosméticos debidos a incisiones más pequeñas, menos dolor post operatorio, menor tiempo operatorio, disminución de los días de hospitalización, rápida recuperación postoperatoria con una tasa de curación del HPT $> 95\%$ comparables a la exploración cervical bilateral²². Otras opciones

quirúrgicas recientes para el tratamiento de estos pacientes incluyen: técnica vídeo-asistida y cirugía radioguiada²³.

La cirugía mínimamente invasiva requiere para su realización de localización preoperatoria mediante imágenes de la o las glándulas paratiroides alteradas. Muchos métodos están disponibles actualmente, incluyendo: cintigrama Sestamibi con tecnecio 99m (Tc 99 m), ecografía cervical, resonancia magnética (RNM), tomografía computada (TC) y tomografía con emisión de fotones (SPECT). La ecografía cervical posee una sensibilidad para la detección de adenomas paratiroides del 70-80%^{18,24-26}, sin embargo, esta cae hasta un 40% en pacientes con re-exploración cervical²⁷. Se debe considerar además que es un examen operador dependiente y no permite identificar adenomas ubicados en mediastino. En nuestros pacientes, la ecografía cervical sugirió presencia de adenoma paratiroideo en el 55,5% de los casos (96 pacientes). Por otra parte, el cintigrama paratiroideo informó tejido hiperfuncionante compatible con adenoma en 159 pacientes (91,9%), lo que es compatible a lo reportado en la literatura^{26,28}. El cintigrama Sestamibi puede localizar el 80% a 90% de los adenomas paratiroides solitarios, pero es menos sensible en el diagnóstico de multiglandular enfermedad²⁹. Una revisión sistemática reciente evidenció una sensibilidad del cintigrama en relación a la ecografía cervical para el diagnóstico de adenomas solitarios de 88% versus 79%, para adenomas dobles de 30% versus 16% y 44% frente a 35% en casos de hiperplasia glandular múltiple²⁶. La combinación de ecografía cervical y cintigrama Sestamibi mejora la detección de adenomas paratiroides, permitiendo a su vez una tasa de éxito de la cirugía mínimamente invasiva cercana al 95%^{3,9,21}.

La PTH es un péptido de 84 aminoácidos con una vida media muy corta de 2 a 4 min. Su monitorización intraoperatoria y caída > 50%, predice una tasa curación cercana al 95% en pacientes con HPTP¹². Nuestro centro utiliza de rutina la medición de PTH preoperatoria en todas las paratiroidectomías, siendo un procedimiento validado en nuestra población³⁰. En esta serie, en 164 pacientes (94,8%) se logró una caída > 50% de PTH intraoperatoria. Cuatro casos (2,3%) presentaron recidiva, siendo reintervenidos quirúrgicamente. En nuestro estudio la tasa de curación y la baja prevalencia de complicaciones relacionadas con el procedimiento quirúrgico, así como la mortalidad quirúrgica coinciden con lo reportado en la literatura.

Conclusiones

La cirugía mínimamente invasiva es eficaz y segura para el tratamiento de pacientes con HPTP.

Una caída de PTH intraoperatoria > 50% del valor basal predice curación en 97,7% de los casos.

Referencias

1. Suliburk JW, Perrier ND. Primary hyperparathyroidism. *The Oncologist* 2007;12:644-53.
2. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009;374(9684):145-58.
3. Khan A, Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2000;163:184-7.
4. Cohen J, Gierlowski TC, Schneider AB. A prospective study of hyperparathyroidism in individuals exposed to radiation in childhood. *JAMA* 1990;264:581-4.
5. Szalat A, Mazeh H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 2009;160:317-23.
6. Marx SJ. Hyperparathyroid genes: sequences reveal answers and questions. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2011;17 Suppl 3:18-27.
7. Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2012;18:781-90.
8. Marcocci C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. *The New England Journal of Medicine* 2011;365:2389-97.
9. Pallan S, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2012;344:e1013.
10. Langdahl BL, Ralston SH. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism in Europe. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians* 2012;105:519-25.
11. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery* 2003;27:216-22.
12. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan GH, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;87:5353-61.
13. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009;94:335-9.

14. Khan AA, Bilezikian JP, Potts JT Jr. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009;94:333-4.
15. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2005;11:49-54.
16. Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, Young JE, Clark OH. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009;94:366-72.
17. Gesek FA, Friedman PA. On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. *The Journal of Clinical Investigation* 1992;90:749-58.
18. Ammori BJ, Madan M, Gopichandran TD, Price JJ, Whittaker M, Ausobsky JR, et al. Ultrasound-guided unilateral neck exploration for sporadic primary hyperparathyroidism: is it worthwhile? *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 1998;80:433-7.
19. Irvin GL 3rd, Prudhomme DL, Deriso GT, Sfakianakis G, Chandarlapaty SK. A new approach to parathyroidectomy. *Annals of Surgery* 1994;219:574-9;discussion 9-81.
20. Fraker DL, Harsono H, Lewis R. Minimally invasive parathyroidectomy: benefits and requirements of localization, diagnosis, and intraoperative PTH monitoring. long-term results. *World Journal of Surgery* 2009;33:2256-65.
21. Ollila DW, Caudle AS, Cance WG, Kim HJ, Cusack JC, Swasey JE, et al. Successful minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism without using intraoperative parathyroid hormone assays. *American Journal of Surgery* 2006;191:52-6.
22. Lew JI, Solorzano CC. Surgical management of primary hyperparathyroidism: state of the art. *The Surgical Clinics of North America* 2009;89:1205-25.
23. Caudle AS, Brier SE, Calvo BF, Kim HJ, Meyers MO, Ollila DW. Experienced radio-guided surgery teams can successfully perform minimally invasive radio-guided parathyroidectomy without intraoperative parathyroid hormone assays. *The American Surgeon* 2006;72:785-9;discussion 90.
24. Berri RN, Lloyd LR. Detection of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism: the use of office-based ultrasound in preoperative localization. *American Journal of Surgery* 2006;191:311-4.
25. Kairys JC, Daskalakis C, Weigel RJ. Surgeon-performed ultrasound for preoperative localization of abnormal parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery* 2006;30:1658-63;discussion 64.
26. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC, Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngology-head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2005;132:359-72.
27. Winzelberg GG, Hydovitz JD. Localization of parathyroid adenomas in patients who have undergone surgery. *Radiology* 1987;163:828.
28. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Seminars in Nuclear Medicine* 2005;35:266-76.
29. Yip L, Pryma DA, Yim JH, Virji MA, Carty SE, Ogilvie JB. Can a lightbulb sestamibi SPECT accurately predict single-gland disease in sporadic primary hyperparathyroidism? *World Journal of Surgery* 2008;32:784-92;discussion 93-4.
30. Domínguez JM, Velasco S, Goni I, León A, González H, Claire R, et al. Usefulness of intraoperative parathormone measurement to predict surgical cure in primary hyperparathyroidism. *Rev Med Chile* 2009;137:1591-6.