

Avances en el tratamiento del hiperparatiroidismo primario

José Luis Ponce, Manuel Meseguer y Consuelo Sebastián

Servicio de Cirugía. Unidad de Cirugía Endocrino-Metabólica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

Resumen

La prevalencia y la incidencia del hiperparatiroidismo primario han aumentado más de lo que previamente se había estimado, y su diagnóstico se ha simplificado mucho con el desarrollo del inmunoanálisis para la paratirina. La paratiroidectomía sigue siendo el único tratamiento definitivo de esta enfermedad.

El mayor avance en los últimos años ha sido la mejora de las técnicas de localización con la aparición de la gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi, lo que ha propiciado el desarrollo de una serie de tácticas quirúrgicas que se basan en el acceso limitado a la enfermedad puesta de manifiesto por esta exploración, como la paratiroidectomía mínimamente invasiva, la paratiroidectomía mínimamente invasiva videoasistida y la paratiroidectomía mínimamente invasiva radioguiada; todas con o sin la ayuda de la determinación intraoperatoria de paratirina. La introducción de estos avances en el diagnóstico hace que se cuestione la necesidad de la práctica del acceso clásico con la visualización de las cuatro glándulas paratiroides.

Los resultados obtenidos por las citadas técnicas son prometedores, pero en la actualidad no se ha demostrado de manera concluyente que sean superiores al acceso clásico, debido a la incompleta o escasa evidencia existente, por lo que es necesaria la realización de estudios diseñados de forma adecuada para su confirmación.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo primario. Tratamiento quirúrgico. Revisión.

ADVANCES IN THE TREATMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

The incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism has increased more than was previously expected and the diagnosis of this disorder has been greatly simplified by the development of the parathyroid hormone (PTH) immunoassay. Parathyroidectomy is still the only definitive treatment.

The greatest advance in the last few years has been improvement in localization techniques with the development of ^{99m}Tc -sestamibi scintigraphy, which has favored limited access surgical techniques, such as minimally-invasive parathyroidectomy, video-assisted minimally-invasive parathyroidectomy and radio-guided minimally-invasive parathyroidectomy. All of these techniques can be performed with or without intraoperative PTH determination, casting doubt on the need for classical access with visualization of the four parathyroid glands.

The results obtained by these techniques are promising. However, to date there is insufficient evidence to conclusively demonstrate the superiority of these techniques over the classical approach and further, well-designed studies are required.

Key words: Primary hyperparathyroidism. Surgical treatment. Review.

Introducción

Desde que Felix Mandel realizara la primera paratiroidectomía en 1925 en Viena, muchos son los cambios

Correspondencia: Dr. J.L. Ponce.
Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: drjlponce@ono.com

Aceptado para su publicación en junio de 2003.

que se han producido en el diagnóstico y el tratamiento de esta afección.

Tras la introducción de los autoanalizadores en 1970, la hipercalcemia se detecta con más frecuencia y la prevalencia y la incidencia de hiperparatiroidismo primario (HPTP) han aumentado más de lo que previamente se había estimado, por lo que este proceso ha llegado a ser una endocrinopatía muy frecuente. Además, cada vez se diagnostica a pacientes con menos sintomatología, por lo que, en algunos países desarrollados, el número de los pacientes con HPTP asintomático es mayor que el de los sintomáticos.

Con el desarrollo del inmunoanálisis para la determinación de los valores en sangre de parathormona (PTH), por Berson y Yallow, en 1963, el diagnóstico se ha simplificado mucho. En la actualidad, la detección de una hipercalcemia persistente y valores elevados de PTH intacta circulante mediante inmunorradioactividad (IRMA) es suficiente para establecer el diagnóstico. Además, se deben eliminar los fármacos que pueden estar asociados con la hipercalcemia, como los diuréticos tiacídicos o el litio, si el paciente los está tomando, y posteriormente reevaluarlo.

En cuanto a las técnicas de localización de las glándulas paratiroides patológicas, tanto preoperatoria como intraoperatoriamente, se ha cuestionado si son suficientemente útiles y si la relación coste/beneficio aconseja su uso en todos los pacientes que requieran cirugía paratiroides o si se deben recomendar sólo en algunos casos seleccionados.

En la reunión de expertos en hiperparatiroidismo de 1991 (NIH Consensus Conference)¹ se llegó a la conclusión de que, en pacientes con HPTP previamente no intervenidos, se debía seguir aceptando el espíritu de la aseveración que el Dr. John Doppman hizo en el último Consensus Development Conference en 1990, según la que "en la localización preoperatoria de un adenoma paratiroides lo mejor es disponer de un cirujano paratiroides con experiencia"; además se desestimó la localización preoperatoria debido a la alta tasa de éxito de la cirugía, con la que se consigue una curación del 96-98% de los casos cuando un cirujano experto lleva a cabo una exploración de las cuatro glándulas paratiroides. No obstante, en la época en que se hizo esta afirmación, las exploraciones de localización preoperatoria tenían una sensibilidad y una especificidad bajas². En este sentido, el mayor avance en los últimos años ha sido la mejora de las técnicas de localización, con la aparición de la gammagrafía con ^{99m}Tc-sestamibi o ^{99m}Tc-tetrofosmina. Así, se ha aceptado la necesidad de llevar a cabo este estudio antes de la cirugía como método de localización, con el fin de dirigir al cirujano al lugar de la lesión y detectar glándulas ectópicas anormales, así como la presencia de hiperplasia o adenomas múltiples, la principal causa de fracaso de la cirugía, y con ello disminuir el número de reintervenciones que suelen estar asociadas con un aumento de morbilidad. En un metaanálisis sobre la sensibilidad y la especificidad de la gammagrafía con sestamibi en el HPTP, en el que se valoraba a 6.331 casos, se observaron valores del 90,7 y el 98,8%, respectivamente, lo que sugiere que el 87% de los pacientes con HPTP esporádico pueden ser candidatos para la exploración unilateral³.

Aunque se ha consensuado que la exploración preoperatoria de las paratiroides con la gammagrafía con sestamibi debe ser sistemática, por su relación coste/beneficio, en un pequeño estudio retrospectivo, en 40 pacientes sin cirugía paratiroides previa y gammagrafía con sestamibi seguida de cirugía con exploración bilateral, se demuestra que un acceso unilateral hubiera fallado en el 10% de los casos⁴.

La presencia de enfermedad tiroidea es la causa más frecuente de falsos positivos en estos enfermos^{5,6}. Otro de los problemas de la gammagrafía es la dificultad para detectar enfermedad paratiroides multiglandular siempre

que ésta exista. La sensibilidad es menor para detectar hiperplasia que para adenomas, debido probablemente a que el lavado de los tejidos hiperplásicos es comparable al del tejido tiroideo normal⁷. En el caso de glándulas hiperplásicas, la sensibilidad es del 55-67%, con un valor predictivo positivo del 94%^{6,9}.

Las exploraciones de localización preoperatoria no deben llevarse a cabo para confirmar o excluir el diagnóstico de HPTP. Estas exploraciones, en cambio, son indispensables cuando se pretende realizar cirugía sin explorar todas las glándulas paratiroides, como se comenta más adelante.

De todas formas, es necesario señalar que, incluso en centros especializados, con ninguna técnica de localización o combinación de técnicas de localización no invasivas se obtienen mejores resultados que los que consigue un cirujano habituado a la práctica de esta cirugía que, generalmente, consigue una visualización de las paratiroides y su tratamiento correcto en el 95% de los casos, en pacientes con HPTP no operado previamente.

En caso de persistencia o recurrencia del hiperparatiroidismo, es decir, cuando ha existido cirugía previa fallida, en primer lugar es necesario confirmar el diagnóstico de HPTP y luego llevar a cabo estudios no invasores de localización. Si es posible, la gammagrafía con ^{99m}Tc-sestamibi debe ser el primer procedimiento a realizar. Otros procedimientos, como los ultrasonidos, la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) también son útiles. Los métodos de localización invasivos, como la arteriografía o la extracción selectiva de sangre de las venas que drenan el lecho tiroideo y paratiroides, con determinación de PTH, se reservan para pacientes en los que han fallado los métodos no invasivos. Es necesario remitir estos pacientes a centros en los que se disponga de experiencia, tanto en la realización e interpretación de tales tests como en este tipo de cirugía. Además, en estos casos algunos hospitales recomiendan la determinación de la PTH, gammadetección con ^{99m}Tc-sestamibi y/o ecografía intraoperatoria, pero su utilidad está aún por confirmar⁸.

Tratamiento quirúrgico

El único tratamiento definitivo para el HPTP es la paratiroidectomía, y con ella, la tasa de curación es superior al 95%, por lo que en la actualidad no existen dudas sobre la pertinencia de una indicación quirúrgica en pacientes sintomáticos con o sin complicaciones de la enfermedad¹⁰. Los pacientes asintomáticos también deben ser intervenidos si presentan alguno de los hallazgos que se especifican a continuación¹¹:

1. Calcemia, con concentraciones 1 mg/dl por encima del límite superior de la normalidad.
2. Calciuria de 24 h con valores superiores a 400 mg.
3. Aclaramiento de creatinina reducido en más del 30% y ajustado según la edad del paciente.
4. Reducción de la densidad ósea en la columna lumbar, la cadera o la parte distal del radio mayor de 2,5 desviaciones estándar por debajo del punto más alto de la masa ósea (T-score < -2,5) ajustado para la edad y el sexo.

5. Edad inferior a 50 años.

6. Pacientes que no aceptan el control médico, o cuando este no es posible.

Para HPTP, tanto sintomático como asintomático, en la actualidad no hay tratamiento médico definitivo que aporte datos convincentes de eficacia o seguridad. En los pacientes que no aceptan la cirugía, es esencial la monitorización: se debe determinar una calcemia dos veces al año y realizar una densitometría (lumbar, de cadera y de radio) anualmente¹¹.

Exploración bilateral

Con la aparición de nuevos métodos más eficaces de localización de las glándulas patológicas, se han planteado cambios en la estrategia quirúrgica empleada para el tratamiento del HPTP, y se ha cuestionado la necesidad de llevar a cabo de forma sistemática el acceso bilateral clásico.

Hasta ahora, la intervención de elección es la exploración completa del cuello, con identificación de las cuatro glándulas, ya que un 15-20% de pacientes con HPTP esporádico presenta aumento de más de una glándula, y esta estrategia en el tratamiento quirúrgico del HPTP llega a ser efectiva en el 96-98% de los casos en manos de cirujanos con experiencia¹²⁻¹⁴. El fallo de la cirugía se debe, generalmente, a la presencia de glándulas ectópicas, de enfermedad multiglandular o a la falta de experiencia¹⁵. Por ello, esta intervención sólo debe ser realizada por cirujanos habituados a esta técnica, con un bajo número de complicaciones y recidivas, y una mortalidad peroperatoria menor que la que ocurre con cirujanos generales¹⁶⁻¹⁹.

Se cuestiona la utilidad de realizar o no exploraciones de localización preoperatoriamente si la táctica quirúrgica es la exploración sistemática de las cuatro glándulas, ya que los cirujanos con experiencia son capaces de identificar más del 90% de las glándulas durante la intervención en pacientes no tratados previamente²⁰, cifra superior a la que se obtiene con la gammagrafía con sestamibi. Además, la exploración bilateral es eficaz en todos los tipos de hiperparatiroidismo (primario, secundario, terciario y recurrente)¹⁴.

La exploración bilateral sigue siendo el punto de referencia sobre el que deben juzgarse o evaluarse las nuevas técnicas mínimamente invasivas¹⁹. Por otro lado, avances recientes en el uso de la anestesia local han llevado a la práctica de la paratiroidectomía estándar con esta técnica, en lugar de realizarla con anestesia general¹⁸.

Acceso limitado

El primer intento de minimizar el acceso bilateral se debe a Tibblin et al²¹ y a Wang²², que introdujeron la exploración unilateral aduciendo que, si se encuentra un adenoma y una glándula normal en un lado, no es necesario explorar el otro, ya que la aparición de una glándula normal junto al adenoma excluye la presencia de una hi-

perplasia, y el riesgo de un segundo adenoma es del 2-5%, suficientemente bajo para no explorar el otro lado del cuello. Si se requiriera una segunda intervención, por persistencia o recidiva del HPTP, técnicamente no sería difícil de realizar, ya que el otro lado todavía no ha sido explorado. Las ventajas teóricas de este acceso son el menor tiempo empleado en la intervención, y por tanto el menor coste, la reducción de los riesgos de lesión del nervio recurrente durante la intervención y de aparición de hipocalcemia en el postoperatorio. En los momentos en que se postula este acceso no existen buenas exploraciones preoperatorias de localización, y sus oponentes argumentan que en el 50% de los casos el acceso debe ser bilateral, ya que se ha accedido al lado donde las dos paratiroides son normales; por otro lado, las hiperplasias con frecuencia son asimétricas.

El estímulo para que se haya renovado el interés por la cirugía unilateral en el HPTP ha sido la mejora de las exploraciones preoperatorias de localización para los HPTP que, como es conocido, tienen una probabilidad de ser consecuencia de un adenoma solitario cercana al 90% de los casos^{3,23}. Por tanto, la utilización de la exploración bilateral, en uso desde 1925, es ahora controvertida a la luz de estas nuevas modalidades^{24,25}. Las nuevas tecnologías permiten reducir el tamaño de la incisión, la duración de la intervención, la estancia hospitalaria y el coste de la intervención, mejorando el número de curaciones²⁶.

La paratiroidectomía mínimamente invasiva (PMI)²⁷ supone un acceso localizado, a través de una mínima incisión, en el lugar anatómico donde previamente se ha identificado la glándula patológica, completando la intervención con la exploración de la otra glándula del mismo lado y, si ésta es normal, se concluye la intervención. Requiere un tiempo de intervención menor y conlleva un número de hipocalcemias postoperatorias más bajo²⁸.

Esta técnica ha sido modificada posteriormente con la exéresis de la glándula a través de una pequeña incisión menor de 4 cm y sin identificación de la otra glándula del mismo lado supuestamente normal.

El uso de estas estrategias en el tratamiento del HPTP depende fundamentalmente de la cuidadosa selección de los pacientes y de la habilidad para identificar los adenomas solitarios con alta sensibilidad y especificidad. La selección de los casos es importante y hay que excluir a los pacientes con hiperplasia de paratiroides o enfermedad multiglandular (neoplasia endocrina múltiple, hiperparatiroidismo familiar, renal u otras causas de hiperplasia) y a los pacientes con la anatomía del cuello alterada por la existencia de un bocio, por el antecedente de cirugía cervical previa sobre tiroides o paratiroides, o por irradiación²⁹⁻³¹. En el terreno de la clínica, se excluye a entre un 33 y un 75% de los pacientes para la práctica de este acceso³². Es evidente que los criterios de selección de los pacientes y la experiencia de los radiólogos son condicionantes para determinar qué proporción de pacientes con HPTP pueden beneficiarse de la cirugía mínimamente invasiva²⁸⁻³¹. Pero basar la PMI únicamente en los estudios preoperatorios de imagen puede resultar en fallos en el tratamiento en los pacientes con enfermedad multiglandular³³.

Algunas modificaciones de la paratiroidectomía mínimamente invasiva son la PMI videoasistida (PMIVA) con

retracción externa³⁴ o la cirugía con visión directa endoscópica e insuflación de CO₂^{29,35-37}, si bien esta última puede plantear problemas con la insuflación del gas^{38,39}.

La gammagrafía con sestamibi también se ha utilizado en la localización intraoperatoria de los adenomas, con el desarrollo de la PMI radioguiada (PMIR). Norman et al⁴⁰, de la Universidad del Sur de Florida, han publicado un artículo, en diciembre de 1997, en el que relatan la realización por primera vez de la PMI usando la gammagrafía con sestamibi y el detector de rayos gamma intraoperatoriamente, lo que conlleva la inyección intravenosa de 20 mCi de Tc-sestamibi 2 h antes de la intervención²⁶ y el uso de un detector manual de rayos gamma para localizar el adenoma^{27,41-45}. Estudios posteriores han demostrado que el detector intraoperatorio es caro y no es una herramienta fiable en la localización de la enfermedad paratiroida⁴⁶.

La determinación intraoperatoria de PTH fue introducida por Irvin et al⁴⁷, en 1994, complementando la localización isotópica con la determinación intraoperatoria de esta hormona, con cortos períodos de incubación (7 min) e inmunooquimioluminiscencia⁴⁸. Antes y después de extirpar el adenoma, se determina la PTH intraoperatoria para asegurarse de que la glándula extirpada es la única fuente del exceso de PTH, determinación que puede hacerse en minutos y no alarga excesivamente la intervención. Un descenso del 50% de los valores de PTH preincisionales se toma como una indicación de la resección adecuada del tejido paratiroido hiperfuncionante⁴⁹⁻⁵². Este valor se considera eficaz como indicativo de una resección adecuada en el 96% de los casos⁴⁹. Si el descenso es menor del 50% la intervención debe continuar y, si es necesario, se lleva a cabo una exploración cervical completa para buscar otras glándulas patológicas. Sin embargo, en un estudio de una serie de pacientes en los que existía un 15% de prevalencia de enfermedad multiglandular⁵⁰, sólo el 67% de los casos pueden predecirse de esta forma. Si bien la experiencia parece ser muy variable, incluso en los campos más difíciles de las reintervenciones por paratiroidectomías fallidas, el uso de la determinación intraoperatoria de PTH aumenta la tasa de éxito del 76 al 94%^{46,48}, por lo que esta técnica debe complementar indispensablemente el acceso selectivo en la cirugía paratiroida.

En pacientes con contraindicación de tratamiento quirúrgico, la inyección percutánea de alcohol puede ser una alternativa^{53,54} y puede usarse en el tratamiento de la hiperplasia de paratiroides con un riesgo bajo de hipoparatiroidismo⁵⁴.

Se ha publicado que la normocalcemia se alcanza en casi todos los casos^{17,25,41,43,55}, incluso con el uso de PMIR para paratiroidectomías fallidas^{41,43}. Sin embargo, este alto grado de éxitos se observa únicamente en el contexto de una rigurosa selección de casos.

Estas incisiones unilaterales de menos de 4 cm se realizan con una frecuencia cada vez mayor, y la intervención se puede practicar con anestesia local^{17,18,30,56}, empleando tiempos de cirugía menores (media de 30 min; límites, 12-65 min)³⁰, con un número de complicaciones aceptable (hipocalcemia persistente inferior al 1% y lesión del nervio recurrente inferior al 1%) y menor morbilidad^{14,57}. Entre un 44 y 78% de los casos pueden ser tratados con cirugía

sin ingreso^{17,42,43,56}, con un coste económico considerablemente menor^{17,42}. También se ha señalado que la mejoría en la localización de los adenomas contribuye a este ahorro, reduciéndose el número de estudios anatopatológicos peroperatorios^{42,56}; no obstante, la determinación intraoperatoria de PTH es cara en términos del tiempo empleado en quirófano para su realización. En una encuesta realizada a 160 cirujanos de la Asociación Internacional de Cirugía Endocrina, se observó que el 59% de ellos llevan a cabo el acceso limitado en el tratamiento del HPTP, habitualmente la PMI y con menos frecuencia la PMIVA y que el 44% de los pacientes que tienen dicha afección son tributarios de tal acceso⁵⁸.

Todos estos estudios no se han realizado de forma controlada y, además, claramente difieren con respecto a la proporción de pacientes candidatos a la exploración unilateral o que tienen un adenoma único como causa de la HPTP. Por ello, se debe ser prudente con el entusiasmo por la cirugía mínimamente invasiva.

Hay dos trabajos sobre el acceso clásico que es necesario señalar. En un estudio retrospectivo⁴¹ se indica que con la operación estándar y el acceso bilateral, la duración de la intervención fue de 60,3 ± 19,3 min y la tasa de curación, del 98% de los pacientes, de los cuales el 46% fueron tratados con cirugía sin ingreso a un coste 17% menor que con la técnica dirigida por el sestamibi³.

En otro estudio llevado a cabo con el acceso clásico bilateral¹⁸ se señala que la proporción de pacientes tratados con anestesia local ascendió del 3 al 97% entre 1988 y 1999, con un tiempo medio por intervención de 43 min, aun existiendo enfermedad tiroidea asociada o sin tener previamente localizado el adenoma. El grado de éxito para la corrección de la hipercalcemia fue del 98,4% y con el aumento de la experiencia, el 91% de los pacientes fue dado de alta a las 6 h de la intervención.

En una revisión sistemática de la cirugía mínimamente invasiva⁵⁹, se muestra una tendencia a la existencia de ventajas con el acceso unilateral, pero en este estudio los intervalos de confianza fueron amplios y existía un sesgo debido a la estricta selección de casos que es necesaria para la realización de esta técnica.

Como conclusión podemos decir que la aparición de la gammagrafía con ^{99m}Tc-sestamibi ha mejorado el diagnóstico de localización en el HPTP, propiciando el desarrollo en los últimos años de una serie de técnicas quirúrgicas que se basan en el acceso limitado a la enfermedad referida por dicha exploración, por lo que se ha cuestionado la necesidad de la realización del acceso clásico con la visualización de las cuatro glándulas paratiroides.

Los resultados obtenidos por dichas técnicas son prometedores, pero como consecuencia del análisis de la bibliografía se puede afirmar que los accesos limitados para el tratamiento del HPTP tiene un perfil de seguridad y/o eficacia que en la actualidad no puede ser determinado de forma concluyente, debido a la incompleta y/o escasa evidencia existente. Es necesaria la realización de estudios apropiadamente construidos para su confirmación. Preferiblemente, estos estudios deben realizarse en centros con experiencia en el acceso bilateral, y deben practicarse a grupos de población con hiperparatiroidismo diverso y no seleccionado.

Bibliografía

- Consensus Development Conference Panel NIH Conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Ann Intern Med* 1991;114:593-7.
- Van Vroonhoven TJ, van Dalen A. Successful minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism after combined preoperative ultrasound and computed tomography imaging. *J Intern Med* 1998;243:581-7.
- Denham DW, Norman J. Cost-effectiveness of preoperative sestamibi scan for primary hyperparathyroidism is dependent solely upon the surgeon's choice of operative procedure. *J Am Coll Surg* 1998;186:293-305.
- Shen W, Sabanci U, Morita ET, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Sestamibi scanning is inadequate for directing unilateral neck exploration for first-time parathyroidectomy. *Arch Surg* 1997;132:969-74.
- Mazzeo S, Caramella D, Lencioni R, Molea N, De Liperi A, Marocci C, et al. Comparison among sonography, double-tracer subtraction scintigraphy, and double-phase scintigraphy in the detection of parathyroid lesions. *Am J Roentgenol* 1996;166:1465-70.
- Hindié E, Melliere D, Simon D, Perlemuter L, Galle P. Primary hyperparathyroidism: is technetium-99m-sestamibi/iodine-123 subtraction scanning the best procedure to locate enlarged glands before surgery? *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:302-7.
- Larrañaga E, Martín E, Cardeñoso P, Martínez de Paz F, Doblado B, Domínguez L, et al. Tratamiento ambulatorio del adenoma único de paratiroides mediante abordaje unilateral. *Cir Esp* 2001;70:222-6.
- Martín Pérez E, Larrañaga E, Serrano PA. Utilidad de las diferentes técnicas de localización preoperatoria en el hiperparatiroidismo. *Cir Esp* 1999;66:61-8.
- Rodríguez González JM, Ortiz Sebastián S, Hernández A, Claver MA, Soria Cogollos T, Ramírez Romero A, et al. Utilidad y limitaciones del sestamibi-^{99m}Tc como diagnóstico de localización en el hiperparatiroidismo. *Cir Esp* 1996;60:400-3.
- Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc* 2002;77:87-91.
- Bilezikian J, Potts J Jr, El-Hajj Fuleihan G, Kleerekoper M, Neer R, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st Century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5353-61.
- Clark OH. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Adv Endocrinol Metab* 1995;6:1-6.
- Delbridge LW, Younes NA, Guinea AI, Reeve TS, Clifton-Bligh P, Robinson BGA. Surgery for primary hyperparathyroidism 1962-1996: indications and outcome. *Med J Aust* 1998;168:153-6.
- Low RA, Katz AD. Parathyroidectomy via bilateral cervical exploration: a retrospective review of 866 cases. *Head Neck* 1998;20:583-7.
- Levin KE, Clark OH. The reasons for failure in parathyroidism operations. *Arch Surg* 1989;124:911-5.
- Sosa JA, Powe NR, Levine MA, Udelson R, Zeigler MA. Profile of a clinical practice: threshold for surgery and surgical outcomes for patients with primary hyperparathyroidism: a national survey of endocrine surgeons. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2658-65.
- Chen H, Sokoll LJ, Udelson R. Outpatient minimally invasive parathyroidectomy: a combination of sestamibi-SPECT localisation, cervical block anaesthesia, and intraoperative parathyroid hormone assay. *Surgery* 1999;126:1016-21.
- Gerfo PL. Bilateral neck exploration for parathyroidectomy under local anaesthesia: a viable technique for patients with coexisting thyroid disease with or without sestamibi scanning. *Surgery* 1999;126:1011-5.
- Reeve TS, Babidge WJ, Parkyn RF, Edis AJ, Delbridge LW, Devitt PG, et al. Minimally invasive surgery for primary hyperparathyroidism: systematic review. *Arch Surg* 2000;135:481-7.
- Doppman JL, Miller DL. Localisation of parathyroid tumours in patients with asymptomatic hyperparathyroidism and no previous surgery. *J Bone Miner Res* 1991;6:153-8.
- Tibblin S, Bondeson AG, Ljungberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to a single adenoma. *Ann Surg* 1982;195:245-51.
- Wang CA. Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1990;125:982-50.
- Davies M, Fraser WD, Hosking DJ. The management of primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2002;57:145-55.
- Kountakis S, Maillard A. Parathyroid adenomas: is bilateral neck exploration necessary. *Am J Otolaryngol* 1999;20:396-9.
- Smit PC, Rinkes IH, Van Dalen A, Van Vroonhoven TJ. Direct, minimally invasive adenectomy for primary hyperparathyroidism: an alternative to conventional neck exploration. *Ann Surg* 2000;231:559-65.
- Goldstein RE, Blevins L, Delbeke D, Martin WH. Effect of minimally invasive radioguided parathyroidectomy on efficacy, length of stay, and costs in the management of primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2000;231:732-42.
- Goss J, Landerholm RA. Changing experience with primary hyperparathyroidism at group health cooperative, Seattle. *Am J Surg* 2001;181:445-8.
- Vogel LM, Lucas R, Czako P. Unilateral parathyroid exploration. *Am Surg* 1998;64:693-6.
- Gauger PG, Reeves TS, Delbridge LW. Endoscopically assisted, minimally invasive parathyroidectomy. *Br J Surg* 1999;86:1563-6.
- Inabnet WB, Fulla Y, Richard B, Bonnichon P, Icard P, Chapuis Y. Unilateral neck exploration under local anaesthesia: the approach choice for asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1999;126:1004-9.
- Delbridge LW, Dolan SJ, Hop TT, Robinson BG, Wilkinson MR, Reeve TS. Minimally invasive parathyroidectomy: 50 cases. *Med J Aust* 2000;172:418-22.
- Miller P, Kindred A, Kosoy D, Davidson D, Lang H, Waxman K, et al. Preoperative sestamibi localization combined with intraoperative parathyroid hormone assay predicts successful focused unilateral neck exploration during surgery for primary hyperparathyroidism. *Am Surg* 2003;69:82-5.
- Katz SC, Wang GJ, Kramer EL, Roses DF. Limitations of technetium 99m sestamibi scintigraphic localization for primary hyperparathyroidism associated with multiglandular disease. *Am Surg* 2003;69:170-5.
- Dralle H, Lorenz K, Nguyen-Thanh P. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy. Selective approach to localised single gland adenoma. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384:556-62.
- Miccoli P, Bendinelli C, Vignali E, Mazzeo S, Cecchini GM, Pinchera A, et al. Endoscopic parathyroidectomy: report of an initial experience. *Surgery* 1998;124:1077-9.
- Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Donatini G. Minimally invasive video assisted parathyroidectomy (MIVAP). *Eur J Surg Oncol* 2003;29:188-90.
- Kuriansky J, Fernandez-Cruz L. Preliminary experiences with endoscopic parathyroidectomy. *Harefuah* 2000;138:94-6.
- Gottlieb A, Sprung J, Zheng XM, Gagner M. Massive subcutaneous emphysema and severe hypercarbia in a patient during endoscopic transcervical parathyroidectomy using carbon dioxide insufflation. *Anesth Analg* 1997;84:1154-6.
- Naitoh T, Gagner M, Garcia Ruiz A, Heniford BT. Endoscopic endocrine surgery in the neck: an initial report of endoscopic subtotal parathyroidectomy. *Surg Endosc* 1998;12:202-5.
- Norman J, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery* 1997;122:998-1004.
- Greene AK, Mowschenson P, Hodin RA. Is sestamibi-guided parathyroidectomy really cost-effective? *Surgery* 1999;126:1036-40.
- Flynn MB, Bumpous JM, Schill K, McMasters KM. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2000;191:24-31.
- Goldstein RE, Blevins L, Delbeke D, Martin WH. Effect of minimally invasive radioguided parathyroidectomy on efficacy, length of stay, and costs in the management of primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2000;231:732-42.
- Norman JG, Jaffray CE, Chheda H. The false-positive parathyroid sestamibi: a real or perceived problem and a case for radioguided parathyroidectomy. *Ann Surg* 2000;231:31-7.
- García Vicente A, Soriano Castrejón A, Rodado Marina S, Martín J, Hernández J. Cirugía paratiroida mínimamente invasiva con gammagráfica con ^{99m}Tc-sestamibi y cirugía radioguizada con sonda: resultados preliminares. *Rev Esp Med Nuclear* 2000;19:403-8.
- Burkey SH, Van Heerden JA, Farley DR, Thompson GB, Grant CS, Curlee KJ. Will directed parathyroidectomy utilizing the gamma probe or intraoperative parathyroid hormone assay replace bilateral cervical exploration as the preferred operation for primary hyperparathyroidism? *World J Surg* 2002;26:914-20.
- Irvin G, Prudhorne D, Deriso G, Sfakianakis G, Chandarlapaty G. A new approach to parathyroidectomy. *Ann Surg* 1994;219:574-81.
- Irvin GL 3rd, Molinari AS, Figueira C, Carneiro DM. Improved success rate in reoperative parathyroidectomy with intraoperative PTH assay. *Ann Surg* 1999;229:874-8.

49. Garner SC, Leight GS Jr. Initial experience with intraoperative PTH determinations in the surgical management of 130 cases of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1999;126:1132-7.
50. Moore FD Jr, Mannting F, Tanasijevic M. Intrinsic limitations to unilateral parathyroid exploration. *Ann Surg* 1999;230:382-8.
51. Deus J, Gil I, Urieta A, Marsella A, Alonso MA, Moreno MJ, et al. Cirugía selectiva bajo anestesia local para el tratamiento de los adenomas paratiroides. *Cir Esp* 2000;47:3-7.
52. Miller P, Kindred A, Kosoy D, Davidson D, Lang H, Waxman K, et al. Preoperative sestamibi localization combined with intraoperative parathyroid hormone assay predicts successful focused unilateral neck exploration during surgery for primary hyperparathyroidism. *Am Surg* 2003;69:82-5.
53. Harman CR, Grant CS, Hay ID, Hurley DL, Van Heerden JA, Thompson GB, et al. Indications, technique and efficacy of alcohol injection of enlarged parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1998;124:1011-9.
54. Kakuta T, Fukagawa M, Fujisaki T, Hida M, Suzuki H, Sakai H, et al. Prognosis of parathyroid function after successful percutaneous ethanol injection therapy guided by color Doppler flow mapping in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1091-9.
55. Chaffanjon PC, Brichon PY, Sarrazin R. Bilateral oblique approach to parathyroid glands. *Ann Surg* 2000;231:25-30.
56. Norman J, Denham D. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy in the reoperative neck. *Surgery* 1998;124:1088-92.
57. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdahl J. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2002;236:543-51.
58. Sackett WR, Barraclough B, Reeve TS, Delbridge LW. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg* 2002;137:1055-9.
59. Reeve TS, Babidge WJ, Parkyn RF, Edis AJ, Delbridge LW, Devitt PG, et al. Minimally invasive surgery for primary hyperparathyroidism: systematic review. *Arch Surg* 2000;135:481-7.