

# ¿Sigue siendo útil la determinación de (PTH) intraoperatorio hoy en día?

*Is the intraoperative (PTH) determination still useful today?*

Martínez Santos C<sup>1</sup>, Martín Callejon G<sup>2</sup>, Lucena Navarro F<sup>1</sup>, Gándara Adán N<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

<sup>2</sup>Unidad de Análisis Clínicos. Hospital Cosra del Sol. Marbella. Málaga.

## RESUMEN

La determinación rápida intraoperatoria de hormona paratiroidea (PTHio) contribuyó a la transición de la exploración bilateral (EB) a la paratiroidectomía selectiva (PS) en la cirugía del hiperparatiroidismo primario (HPTP) esporádico para los casos con pruebas funcional y anatómica concordantes por su alta probabilidad de adenoma único. De esta forma, tras la exéresis dirigida de la glándula patológica con técnicas mínimamente invasivas, era posible detectar aquellos pocos casos en los que había más glándulas hiperfuncionantes (que requerirían una EB) y finalizar la cirugía en el resto.

Sin embargo, tras años de experiencia con la PTHio (con tiempos de respuesta largos en muchos centros) y la aparición de nuevas pruebas de localización preoperatoria más seguras como el CT-4D o el SPECT-CT, muchos cirujanos endocrinos realizan PS sin apoyo de PTHio precisamente cuando la posibilidad de tener localizado el adenoma único es muy alta.

Las indicaciones actuales de la PTHio se han reducido por tanto y han cambiado, siendo útil en casos en los que tradicionalmente no se usaba. Hoy por hoy, se recomienda en aquellos en los que hay más probabilidades de enfermedad multiglandular esporádica y se quiere realizar una PS en vez de una EB (p.e. si solo se dispone de una prueba

de imagen positiva, las pruebas preoperatorias no son concordantes o en HPTP leve o normocalcémico) y en reintervenciones.

**Palabras clave:** determinación rápida intraoperatoria de hormona paratiroidea (PTHio), hiperparatiroidismo primario (HPTP), exploración bilateral (EB), paratiroidectomía selectiva (PS).

## ABSTRACT

The intraoperative parathormone assessment (ioPTH) has contributed to the transition from bilateral neck exploration to focused parathyroidectomy (FP) for the treatment of patients with sporadic primary hyperparathyroidism (pHPT) and concordant preoperative imaging suggestive of a single adenoma. That way, after the resection of the pathological gland with minimally invasive surgery, it was possible to detect a few cases with multiglandular disease (and lead to conversion to a comprehensive bilateral exploration) or finish the procedure for the rest of cases.

However, after years of experience with ioPTH (that takes a long time in many hospitals) and new available and more reliable preoperative localization test as CT-4D and SPECT-CT, many endocrine surgeons prefer FP without ioPTH assessment when the possibility of single adenoma is very high.

The indications for ioPTH are reduced and changed and being useful now in cases when traditionally not. Nowadays is recommended for patients with more probability of sporadic multiglandular disease and surgeon wishes to perform a minimally invasive targeted

## CORRESPONDENCIA

Cristina Martínez Santos  
Hospital Costa del Sol  
29603 Marbella (Málaga)  
[msantos.mc@gmail.com](mailto:msantos.mc@gmail.com)

XREF

## CITA ESTE TRABAJO

Martínez Santos C, Martín Callejon G, Lucena Navarro F, Gándara Adán N. ¿Sigue siendo útil el examen de hormona paratiroidea (PTH) intraoperatorio hoy en día? Cir Andal. 2020;31(3):282-86. DOI: 10.37351/2020313.9

procedure. This is the case for example on the basis of a single preoperative localization study, when preoperative localization tests are not concordant or even in mild normocalcemic pHPT. In addition, can be recommended in reoperative parathyroidectomy.

**Keywords:** Intraoperative parathormone assesment (ioPTH), Primary hyperparathyroidism (pHPT), bilateral exploration (BE), Focused parathyroidectomy (FP).

## INTRODUCCIÓN

Desde la primera paratiroidectomía en 1925 realizada por Mandl, la exploración bilateral (EB) con criterio anatómico, ha sido la cirugía estándar en el tratamiento del hiperparatiroidismo primario (HPTP) con una tasa de éxito superior al 95%. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo primario esporádico tienen una afectación uniglandular y por este motivo, en las últimas décadas, se ha intentado simplificar la cirugía. Así Tibblin *et al.*<sup>1</sup> en 1982 ya propusieron una exploración unilateral en pacientes con clara sospecha de adenoma. Intentaban excluir hiperplasia comprobando otra glándula paratiroidea sana homolateral y comprobaron que dicho abordaje tenía menores tasas de hipocalcemia postquirúrgica, requería menos tiempo operatorio y facilitaba la reintervención en caso de necesidad.

Los avances posteriores en la localización preoperatoria (eco y sestamibi)<sup>2,3</sup>, así como en pruebas funcionales intraoperatorias y la determinación rápida de hormona paratiroidea (PTHio), tuvieron un gran impacto en la cirugía del HPTP. Estos permitieron la transición de la exploración bilateral a la paratiroidectomía selectiva (sin identificación de las glándulas normales), con técnicas mínimamente invasivas (abierta, endoscópica o videoasistida) de forma segura y efectiva<sup>4</sup>. La PTHio se utilizaba para comprobar que se había extirpado todo el tejido hiperfuncionante de forma que si los niveles no descendían adecuadamente era necesario hacer una exploración bilateral para descartar doble adenoma o hiperplasia. En la mayoría de los casos se podía concluir la intervención preservando el resto de las glándulas y era un buen predictor de normocalcemia postoperatoria. Esto evitaba gestos innecesarios como EB, biopsias y resección de glándulas normofuncionantes. Como consecuencia, se observaba un ahorro de tiempo quirúrgico y además posibilitaba cirugías mínimamente invasivas y de corta estancia.

La EB, por tanto, seguía siendo necesaria en un 20-30% (si no había localización preoperatoria, resultados discordantes entre sestamibi y eco, HPT secundario y terciario, HPT familiar, tratamiento con litio o patología tiroidea sincrónica) y en otro 10% según los hallazgos intraoperatorios<sup>5,6</sup>.

En la actualidad, sin embargo, tras años de experiencia con la paratiroidectomía selectiva apoyada con PTHio, hay múltiples trabajos en los que se analizan los resultados y se replantea su utilidad. En esta revisión, se discute acerca de las dificultades encontradas por los cirujanos para realizarla, la aparición de nuevas pruebas de localización preoperatoria y las indicaciones actuales.

## POSIBILIDADES DE LA TÉCNICA

La PTHio fue sugerida por Nussbaum *et al.* en 1988 y fueron Chapuis *et al.*<sup>7</sup> quienes describieron en 1992 la curva de descenso de PTH hasta los 90 minutos posteriores a la resección. Se comercializó en 1996 y comenzó a estar disponible en los centros hospitalarios la determinación rápida para su uso durante la cirugía del HPTP.

La PTH es un polipéptido de 84 aa con una vida media de 2-4 min. Hay una gran heterogeneidad de los péptidos circulantes: activos (PTH entera, amino-PTH) e inactivos (N truncadas, fragmentos C-terminales). La mayoría de los aparatos disponibles en los hospitales usan métodos de segunda generación automatizados que miden PTH intacta (formas activas y N truncadas). En un sujeto sano la PTH intacta equivale al 20% de los péptidos circulantes y en IRC al 5%. Cada método tiene un fabricante distinto, utiliza diferentes reactivos y trazadores y tiene intervalos de referencia no comparables entre sí.

La PTHio ofrece información funcional en tiempo real durante la paratiroidectomía y predice los valores postoperatorios de la calcemia (que determinan la curación) pero no de la PTH.

La muestra se puede analizar dentro del quirófano o en el laboratorio central y el tiempo requerido estaría entre 15-60 minutos según los medios y circunstancias de cada centro. El tiempo de respuesta es la suma del transporte de las muestras, la preparación de la muestra con centrifugado (9 min) y el tiempo de incubación. En los últimos años se ha conseguido reducir los tiempos de incubación (aumentando la temperatura, agitación, cambiando volúmenes de muestra y reactivos) a 10-12 min y en nuestra experiencia particular el tiempo total es de unos 30 minutos. Para los hospitales con gran distancia del quirófano al laboratorio o dificultades en la logística, el tiempo se puede alargar indebidamente<sup>8</sup> y son interesantes los aparatos portátiles dentro del quirófano con un tiempo de respuesta de 15 minutos.

Otra de las utilidades de dicha técnica también sería la posibilidad de determinar la PTHio de muestras de aspiración con aguja fina para distinguir tejido paratiroideo de otros<sup>9</sup>. Esto puede servir para diferenciar un nódulo tiroideo de una paratiroides intratiroidea sin necesidad de estudio histopatológico y tiene una especificidad del 100%. Coan *et al.* han calculado que la PTH en líquido del aspirado en el diagnóstico diferencial de nódulos en quirófano, debe ser al menos 1,5 veces mayor que la PTH sérica basal para confirmar tejido paratiroideo<sup>10</sup>.

Además, también es posible medir el gradiente entre ambas venas yugulares internas (tomando las muestras lo mas caudal posible con control ecográfico) para intentar limitar la paratiroidectomía a un lado del cuello en los casos en los que no haya sido posible localizar la enfermedad preoperatoriamente<sup>11,12</sup>.

## LOS CRITERIOS DE INTERPRETACIÓN

Los criterios de curación más usados son los de Miami y requieren la toma de 4 muestras en tubos de hemograma (basal pre-incisión, pre-excisión antes de ligar el pedículo, 5 y 10 minutos tras excisión). La muestra pre-excisión debe tomarse justo antes de ligar el pedículo

de la glándula y no cuando se identifica o durante su manipulación para no perder el punto de máxima elevación de PTH. No se deben usar los niveles basales preoperatorios como referencia ya que la determinación rápida no siempre es fiable para valores absolutos, sobre todo a bajas concentraciones<sup>13</sup>.

Se exige un descenso adecuado mínimo del 50% a los 10 minutos con respecto al máximo (pre-incisión o pre-excisión). Si a los 10 minutos no se cumplen criterios Miami, algunos autores recomiendan la extracción de una nueva muestra a los 20 minutos antes de realizar una exploración bilateral para evitar la posible influencia de la manipulación de la glándula.

Dichos criterios ofrecen una seguridad diagnóstica en la predicción de la normalización postoperatoria de la calcemia del 97% (SS del 97%, ES 96%, VPP 99%, VPN 88%)<sup>14</sup>.

Existen otros criterios más estrictos como los de Viena, Halle, Roma o Charleston, que tendrían de referencia descensos de PTH por debajo de los niveles basales, <35 mg/dl, hasta niveles normales o mayores del 65% en diferentes momentos tras la resección.

## LA TASA DE FALLOS

La técnica puede tener falsos positivos. Así, Siperstein et al<sup>15</sup> publicaron en 2008 un estudio con una muestra de 1158 casos en el que se realiza la extirpación de la glándula localizada preoperatoriamente, se confirma bajada de PTHio y después se realiza una EB en todos los casos para extirpar las glándulas aumentadas de tamaño que se encuentren. El resultado es que en un 16% de los casos no se identificaron dichas glándulas con la PTHio y por eso se cree que la tasa de recurrencias futuras podría haber sido similar. Sin embargo, otros autores interpretan estos datos de diferente forma y dan más valor al criterio funcional que al anatómico. Así, Carneiro en 2000<sup>16</sup> calculó que cuando se realizaba una EB, se extirpaban hasta un 6% de glándulas grandes normofuncionantes de forma innecesaria. Lew<sup>17</sup> en 2009 analiza los resultados de 164 casos de paratiroidectomía mínimamente invasiva guiada con PTHio con diez años de seguimiento. Se demuestra que la PTHio puede detectar casos de enfermedad multiglandular y que cuando se seleccionan bien los pacientes, la tasa de recurrencia (y por tanto de falsos positivos) es de tan solo el 3%.

Por otro lado, están descritos hasta un 8% de casos con dos glándulas hiperfuncionantes (doble adenoma) que podrían ser el origen de un falso positivo de la técnica. Kandil<sup>18</sup> trató de aclarar si la PTHio era capaz de identificar estos casos durante la cirugía y ayudar a tomar la decisión de realizar una EB. Se observó un descenso medio de la PTHio del 43% después del primer adenoma y del 79% después del segundo (comparable al 78,8% en caso de adenoma único). El segundo adenoma fue ipsilateral en el 36% y contralateral en el 64%. La tasa de éxito de la cirugía fue del 98% por lo que parece que esta técnica si predice de forma segura el éxito de la paratiroidectomía en el 98% de los casos con adenomas dobles.

Algunos estudios siguen recordando la existencia de falsos negativos de la prueba<sup>19</sup>. Se refieren sobre todo a los casos de bajadas insuficientes de los niveles a los 10 minutos postresección. Cook<sup>20</sup> publicó un estudio en el que en un 14% de los casos la PTHio sube con respecto a la basal a los 5 minutos de la resección (que podría ser

debido a la manipulación) y luego los niveles bajan adecuadamente en un 30%, 89% y 99% a los 10, 15 y 20 minutos respectivamente. Por ello propone que en caso de no bajar a los 10 minutos, se extraiga una segunda muestra a los 20 minutos antes de indicar una conversión a EB.

En el estudio de Carneiro y colaboradores de 2011<sup>21</sup> se utilizaron los criterios de Miami y con una muestra de 341 pacientes se encontró una tasa de falsos positivos del 0,9% y de una tasa de falsos negativos del 2,9%. Los criterios de interpretación más estrictos tendrían una menor tasa de falsos positivos y una mayor de falsos negativos, detectando algo mejor la EMG pero causando más EB innecesarias<sup>22</sup>.

Hay que tener en cuenta además, que la causa más frecuente de fallo de la cirugía es el propio cirujano en la localización de glándulas patológicas en casos difíciles (ectópicas, intratiroideas, microadenomas con <200 mg, etc.) y aunque la PTHio avise de que hay más glándulas patológicas, si el cirujano no las encuentra por inexperiencia, la técnica habrá sido inútil.

## LAS INDICACIONES CLÁSICAS

Clásicamente se aceptaba que cuando la selección de pacientes candidatos a la PS era rigurosa, se mejoraban los resultados. Idealmente no habría datos en la historia clínica que sugieran una enfermedad multiglandular (antecedentes familiares, ingesta de litio o insuficiencia renal crónica) y los resultados de la ecografía y la gammagrafía eran concordantes y sugerían un adenoma único sin patología tiroidea sincrónica. En estos casos de PS, había centros que utilizaban de forma sistemática la PTHio<sup>23,24</sup>, mientras otros criticaban las desventajas de dicha prueba entre las que se encuentran el coste, el aumento de tiempo operatorio y los posibles falsos negativos que pueden provocar EB innecesarias.

Lo que parecía mas claro era la utilidad de la determinación de PTHio en casos clínicos más complejos como el carcinoma paratiroideo, los adenomas ectópicos y sobre todo, las reintervenciones por HPTP persistente o recurrente. Así por ejemplo, serviría en el caso de las glándulas intratiroideas que con frecuencia son pequeñas pero "poderosas" ya que provocan alteraciones bioquímicas y síntomas similares a adenomas más grandes (fenómeno Napoleón)<sup>25</sup>. Por otro lado, Yen et al<sup>26</sup> en 2008 recomendaba la PTHio en todos los casos de reintervención y publicó un 60% de cirugía unilateral, un porcentaje de éxito 87% y tiempos quirúrgicos similares a los de la cirugía inicial. La PTH predijo los éxitos en un 100% y los fracasos en un 78%. Hubo un 9% de hipoparatiroidismo permanente (4/43) que no predijo la PTHio y un 2% de recurrencias. Sin embargo, Powell et al<sup>27</sup> en su centro especializado analizaron los resultados obtenidos en la reintervención de 163 pacientes por un supuesto adenoma no encontrado en la primera cirugía. A pesar de que usan de forma sistemática la PTHio desde 1998, parece que la tasa de curación fue similar a la conseguida en series de años previos. También sería útil en reintervenciones para pacientes con HPT secundario o terciario, si bien esto no corresponde al tema de este artículo<sup>28</sup>.

## LAS INDICACIONES ACTUALES

En un estudio estadístico del Colegio Americano de Cirujanos sobre los avances y tendencias en cirugía paratiroidea con datos

recogidos entre 1998 y 2008 se observó que el porcentaje de cirujanos endocrinos americanos que no usaban la PTHio era menor al 10%, si bien estaba menos extendida entre los cirujanos generales, los cirujanos con práctica privada o con menos de 20 casos al año. En la guía de práctica clínica elaborada por la Asociación Americana de Cirujanos Endocrinos de 2016 se sigue recomendando la PTHio cuando se realiza una PS<sup>29</sup>.

Sin embargo en los últimos años, las indicaciones se han cuestionado. ¿Por qué se está dejando de usar la PTHio de forma sistemática en los centros de cirugía endocrina de referencia?

Algunos autores piensan que la prueba alarga indebidamente la paratiroidectomía selectiva y en situaciones en las que hay problemas de tiempo por la presión de la lista de espera quirúrgica y por la propia logística del centro en el transporte o procesamiento de las muestras, muchos cirujanos (más preparados en general para la acción que para la paciencia) optan por no utilizarla.

Otros cirujanos piensan en su coste económico, que varía según el centro. En nuestro medio, el coste estaría asociado al tiempo de quirófano, ya que los reactivos son baratos (menos de 20€ por paciente) y los aparatos están disponibles en el laboratorio central para otras indicaciones y por tanto no se requieren grandes inversiones (salvo que se opte por los aparatos portátiles más rápidos). Cuando la alternativa a la PS apoyada con PTHio era la EB, estos costes se veían claramente compensados al evitar los inconvenientes de la EB (manipulación o extirpación innecesaria de glándulas normofuncionantes, biopsias intraoperatorias) al reducirse de forma secundaria las tasas de hipocalcemia postoperatoria y las estancias hospitalarias. Sin embargo, ahora opción recomendada en muchos casos es la PS sin PTHio.

Otra factor relevante es el avance reciente en nuevas técnicas de localización como el CT-4D o el SPECT-CT, que pueden contribuir a una localización preoperatoria más segura y a que el valor de la PTHio sea más limitado<sup>30</sup>. Por esta razón muchos cirujanos endocrinos realizan PS sin apoyo de PTHio<sup>31</sup>.

Pero el argumento fundamental en la actualidad para hacer un uso más racional de la PTHio es que, en los casos con pruebas de imágenes concordantes, la prevalencia de EMG varía entre 1-3,5% y el uso de PTHio aportaría información útil solo en 1/30 casos aproximadamente (habría que realizarla 30 veces para evitar un fallo de la cirugía). La Asociación Europea de Cirugía Endocrina recomienda la PTHio cuando solo se dispone de una prueba de imagen positiva o cuando las pruebas preoperatorias no son concordantes y el cirujano desea realizar una PS. En estos casos, la posibilidad de EMG es de hasta el 17% en algunos estudios y el uso de la PTHio tendría por tanto, mas impacto en las decisiones intraoperatorias por lo que su uso estaría más justificado<sup>32,33</sup>. Así, la PTHio sigue contribuyendo con sus nuevas indicaciones a que la cirugía selectiva alcance los buenos resultados de la exploración bilateral<sup>34</sup>. Sigue habiendo sin embargo, muchos cirujanos endocrinos que optan por la EB de entrada<sup>35</sup>.

Hay que recordar que la indicación de la PTHio en reintervenciones no ha cambiado y se sigue utilizando, para reducir la necesidad de una mayor extensión de la disección sobre cicatriz previa con mayor riesgo de complicaciones<sup>32</sup>.

También hay algunos trabajos en los que parece que en el HPTP leve o normocalcémico (con mayores tasas de hiperplasia o adenomas más pequeños) la PTHio podría ayudar<sup>36</sup>.

Decir también, que se siguen utilizando en algunos casos las otras dos aplicaciones clásicas de la PTHio, bien en el aspirado de tejidos *ex vivo* sospechosos para confirmar tejido paratiroideo<sup>37</sup> o bien calculando el gradiente entre ambas yugulares internas para averiguar la lateralidad<sup>38</sup>.

Por último, no hay evidencia ni consenso acerca de la utilidad de la PTHio en el tratamiento del HPTP hereditario (MEN 1, MEN 2a, MEN 4, HPTP familiar aislado, síndrome hiperparatiroidismo y tumor mandibular, hipercalcemia hipocalciúrica familiar, HPTP moderado autosómico dominante o HPTP severo neonatal).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tibblin S, Bondeson A, Ljungberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. *Ann Surg* 1982;195:245-252.
2. Jabiev AA, Lew JI, Solorzano CC. Surgeon-performed ultrasound: a single institution experience in parathyroid localization. *Surgery* 2009;146:569-77.
3. Swanson TW, Chan SK, Jones SJ et al. Determinants of Tc-99m sestamibi SPECT scan sensitivity in primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 2010;199(5):614-620.
4. Iglesias P, Diez JJ. Current treatments in the management of patients with primary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J* 2009;85:15-23
5. Greene AB, Butler RS, McIntyre S et al. National trends in parathyroid surgery from 1998 to 2008: a decade of change. *J Am Coll Surg* 2009; 209:332-343.
6. Ogilvie JB, Clark OH. Parathyroid surgery: we still need traditional and selective approaches. *J Endocrinol Invest* 2005;28(6):566-569.
7. Chapuis Y, Icard Ph, Fulla Y et al. Parathyroid adenectomy under local anesthesia with intra-operative monitoring of UCaMP and/or 1-84 PTH. *World J Surg* 1992;16:570-5.
8. Sitges-Serra A. Paratiroidectomía selectiva en el hiperparatiroidismo primario. *Cir Esp* 2007;81:111-4.
9. Perrier ND, Iturarte P, Kikuchi S et al. Intraoperative parathyroid aspiration and parathyroid hormone assay as an alternative to frozen section for tissue identification. *World J Surg* 2000;24:1319
10. Coan KE, Yen TW, Carr AA, Bullock M, Colon-Franco JM, Evans DB et al. Intraoperative *ex vivo* parathyroid aspiration: a point of care test to confirm parathyroid tissue. *Surgery* 2016; 160(4):850-857.
11. Alvarado R, Meyer-Rochow G, Sywak M et al. Bilateral internal jugular venous sampling for parathyroid hormone determination in patients with nonlocalizing primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2010;34:1299-1303.
12. Carneiro-Pla D. Effectiveness of office-based, ultrasound-guided differential jugular venous sampling (DJVS) of parathormone in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2009;146:1014-20.

13. Duke, W. S., W. I. Omesiete, N. J. Walsh and D. J. Terris (2019). Baseline intraoperative intact parathyroid hormone levels in parathyroid surgery. *Head Neck* 41(3):592-597.
14. Carneiro DM, Solorzano CC, Nader MC, et al. Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: which criterion is the most accurate? *Surgery* 2003;134:973-81.
15. Siperstein A, Berber E, Barbosa GF, et al. Predicting the success of limited exploration for primary hyperparathyroidism using ultrasound, sestamibi and intraoperative parathyroid hormone: analysis of 1158 cases. *Ann Surg* 2008;248:420-8.
16. Carneiro DM, Irvin GL. Late parathyroid function following successful parathyroidectomy guided by intraoperative hormone assay (QPTH) compared with the standard bilateral neck exploration. *Surgery* 2000;128:923.
17. Lew JJ, Irvin GL. Focused parathyroidectomy guided by intraoperative parathormone monitoring does not miss multiglandular disease in patients with sporadic primary hyperparathyroidism: a 10 year outcome. *Surgery* 2009;146: 1021-7.
18. Kandil E, Alabbas HH, Bansal A et al. Intraoperative parathyroid hormone assay in patients with primary hyperparathyroidism and double adenoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135(12):1206-1208.
19. Lo CY, Chan WF, Luk JM. Minimally invasive endoscopic-assisted parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surg Endosc* 2003;17(12):1932-6
20. Cook MR, Pitt SC, Schaefer S, Sippel R, et al. A rising ioPTH level immediately after parathyroid resection. Are additional hyperfunctioning glands always present? An application of the Wisconsin criteria. *Ann Surg* 2010;251: 1127-30.
21. Carneiro-Pla D. Contemporary and practical uses of intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Endocr Pract* 2011;17 (Suppl 1):44-53.
22. Clafin J, Dhir NM, Espinosa AG, Antúnez MS, Cohen PG, Gauger BS et al. Intraoperative parathyroid hormone levels  $\leq 40$  pg/ml are associated with the lowest persistence rates after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2019;166(1):50-54.
23. Bergson EJ, Szynter LA, Dubner S et al. Sestamibi scans and intraoperative parathyroid hormone measurement in the treatment of primary hyperparathyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:87-91.
24. Nuño Vázquez-Garza JM, Suso Alea J, Fernández Marcos C et al. Influence of quick intraoperative measurements of intact parathyroid hormone in the surgical management of primary hyperparathyroidism. *Cir Esp* 2006 Nov;80(5):289-94.
25. Mazeh H, Kouniavsky G, Schneider DF et al. Intrathyroidal parathyroid glands: small, but mighty (a Napoleon phenomenon). *Surgery* 2012;152(6):1193-1200.
26. Yen TW, Wang TS, Doffek KM et al. Reoperative parathyroidectomy: an algorithm for imaging and monitoring of intraoperative parathyroid hormone levels that results in a successful focused approach. *Surgery* 2008;144: 611-21.
27. Powell AC, Alexander R, Ghang R et al. Reoperation for parathyroid adenoma: a contemporary experience. *Surgery* 2009;114-55.
28. Gasparri G, Camandona M, Bertoldo U et al. The usefulness of preoperative dual-phase 99mTc MIBI-scintigraphy and IO-PTH assay in the treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2009;250:868-71.
29. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 2016;151(10):959-968.
30. Heineman, T. E., D. I. Kutler, et al. (2015). Is Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring Warranted in Cases of 4D-CT/Ultrasound Localized Single Adenomas? *Otolaryngol Head Neck Surg* 153(2):183-188.
31. Sartori, P. V., et al. (2019). "Intraoperative parathyroid hormone testing in primary hyperparathyroidism surgery: time for giving up?" *Eur Arch Otorhinolaryngol* 276(1):267-272.
32. Bergenfelz AO, Hellman P, Harrison B, et al. Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on modern techniques in pHPT surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394:761-4.
33. Barczynski M, Golkowski F, Nawrot I. The current status of intraoperative iPTH assay in surgery for primary hyperparathyroidism. *Gland Surg* 2015; 4(1):36-43.
34. Jinh M, O'Connell E, O'Leary DP, Liew A, Redmond P. Focused versus bilateral parathyroid exploration for primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2017;24(7):1924-1934.
35. Kiernan, C. M., T. Wang, N. D. Perrier, E. G. Grubbs and C. C. Solórzano (2019). Bilateral Neck Exploration for Sporadic Primary Hyperparathyroidism: Use Patterns in 5,597 Patients Undergoing Parathyroidectomy in the Collaborative Endocrine Surgery Quality Improvement Program. *J Am Coll Surg* 228(4):652-659.
36. Trinh G, Rettig E, Noureldine SI, Russell JO, Agrawal N, Mathur A, et al. Surgical management of normocalcemic primary hyperparathyroidism and the impact of intraoperative parathyroid hormone testing on outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;159(4):630-637.
37. Coan, K. E., T. W. Yen, A. A. Carr, M. Bullock, J. M. Colon-Franco, D. B. Evans and T. S. Wang (2016). Intraoperative ex vivo parathyroid aspiration: A point-of-care test to confirm parathyroid tissue. *Surgery* 160(4):850-857.
38. Lebastchi AH, Aruny JE. Real-time super selective venous sampling in remedial parathyroid surgery. *J Am Coll Surg* 2015; 220(6):994-1000.