

Universidad Nacional Autónoma de México

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Causa de fracaso en el tratamiento quirúrgico de pacientes con hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario en el Instituto nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Tesis que presenta la Dra. Claudia Gómez Suárez con asesoría del Dr. Alfredo reza Albarrán para obtener el diploma de especialista en endocrinología.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Hiperparatiroidismo primario generalidades.....	1
Principales estudios de fracaso al tratamiento quirúrgico en hiperparatiroidismo primario.....	2
Hiperparatiroidismo secundario y terciario generalidades.....	5
Principales estudios de hiperparatiroidismo asociados a enfermedad renal.....	6
Definición del problema.....	7
Justificación.....	7
Hipótesis.....	7
Objetivos generales y específicos.....	8
Diseño del estudio.....	8
Descripción de la maniobra.....	8
Resultados: Numero de pacientes detectados y tipo de hiperparatiroidismo.....	9
Resultados: Frecuencia de falla al tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo.....	10
Resultados: Numero de cirugías realizadas por paciente en el tratamiento del hiperparatiroidismo primario.....	11
Resultados: Causas de falla al tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario.....	12
Resultados: Frecuencia y causas de falla de hiperparatiroidismo primario en pacientes intervenidos por segunda ocasión.....	13
Resultados: Numero de casos de falla al tratamiento por década de HPP.....	13
Resultados: Diagnóstico histológico de los pacientes con falla al tratamiento quirúrgico.....	14
Resultados: Complicaciones en los pacientes con falla al tratamiento quirúrgico de hiperparatiroidismo primario.....	15
Resultados: paratiroidectomía e insuficiencia renal.....	17

Resultados: Complicaciones de pacientes con insuficiencia renal.....	
sometidos a paratiroidectomía. Datos referentes a hipocalcemia.....	18
Conclusiones.....	19
Bibliografía.....	21

CAUSAS DE FRACASO EN EL TRATAMIENTO QUIRURGICO DE PACIENTES
CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO, SECUNDARIO Y TERCIARIO EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN. REPORTE DE CASOS.

ANTECEDENTES.

Hiperparatiroidismo primario. Generalidades.

Incidencia. La incidencia del hiperparatiroidismo primario (HPP) ha cambiado dramáticamente en las tres últimas décadas. Antes del advenimiento del autoanalizador multicanal en los años setentas Heath et al. reportó una incidencia de 7.8 casos por cada 100 000 personas en Rochester, Minnesota. Con la introducción de medios de análisis mecánicos a mediados de los años setentas la incidencia aumento hasta 51.1 casos por 100 000, en la misma comunidad. Una vez que los casos prevalentes fueron diagnosticados la incidencia declino a 27 casos por 100 000 personas por año, reportes subsecuentes dicen que los casos nuevos diagnosticados han declinado continuamente desde mediados de los años setentas (19) (20).

Etiología. Entre las causas de esta entidad se encuentran en un 80% -85 % de los casos un adenoma simple, en un 12% a 15% hiperplasia de múltiples glándulas, en un 2 a 3% un doble adenoma y en 1% carcinoma. (5).

Hay que mencionar que aunque no comunes las formas heredadas de HPP son importantes ya que el tratamiento y la patogénesis son diferentes en relación a las formas esporádicas primarias de HPP; entre estas formas heredadas se encuentran neoplasia endocrina múltiple 1 (NEM 1) que incluye tumores de las paratiroides, de la hipófisis anterior y de los islotes pancreáticos; los tumores de las paratiroides son los mas comunes; 95% de éstos pacientes eventualmente desarrollan hiperparatiroidismo. La enfermedad involucra las cuatro glándulas paratiroides aunque el involucro puedes ser asimétrico y aparentemente asincrónico.

En la neoplasia endocrina múltiple 2^a (NEM 2^a), la enfermedad paratiroidea es tardía e infrecuente (5 a 20%) y se define por la presencia concomitante de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo, los hallazgos histológicos en esta entidad pueden ser tanto hiperplasia como adenoma.

Otros síndromes heredados son: el hiperparatiroidismo aislado hereditario que es caracterizado por tumores de paratiroides que pueden ser múltiples y ocasionalmente malignos. Otro hiperparatiroidismo hereditario es el llamado síndrome tumor-mandibular se presenta con tumores paratiroideos que son usualmente quísticos y con tumores fibrosos en la mandíbula que no son relacionados al hiperparatiroidismo.

Características clínicas. El HPP afecta generalmente a gente de mediana edad, con un pico en su incidencia entre los 50 y 60 años. Sin embargo la enfermedad puede ser vista desde la infancia y a través de todas las etapas de la vida. Las mujeres son afectadas más que los hombres en una relación de aproximada de 3:1.

Esta enfermedad es descubierta por los hallazgos de hipercalcemia en un escrutinio bioquímico de rutina aproximadamente en la mitad de los pacientes vistos en los EUA. El hiperparatiroidismo sintomático es ahora la excepción más que la regla. De los signos clásicos únicamente la nefrolitiasis es vista con alguna frecuencia. Una historia de litiasis renal es positiva en aproximadamente el 20% de los casos. Por otro lado, la

osteítis fibrosa quística es vista muy raramente (menos del % de los pacientes). Además signos neuromusculares tales como atrofia muscular, hiperreflexia, fasciculaciones de la lengua y debilidad son casi nunca vistos; siendo el hiperparatiroidismo primario asintomático de presentación muy común (21) (22).

En su forma clásica, cuando el diagnóstico se realizaba en forma más tardía y la enfermedad se encontraba más avanzada se observaba un cuadro clínico con muchas manifestaciones, entre las que se encontraban alteraciones óseas que son debidas aun incremento en la resorción ósea osteoclastica, observándose en radiografías: desmineralización ósea generalizada, resorción subperiostica frecuentemente más evidente en las falanges de las manos y quistes óseos generalmente múltiples.

Las manifestaciones renales del HPP severo incluyen nefrolitiasis recurrente, nefrocalcinosis y anormalidades funcionales que van desde alteraciones en la habilidad de concentración renal hasta falla renal terminal. A nivel neuropsiquiátrico se presentan debilidad, fatiga, apatía, demencia, psicosis y coma. Manifestaciones a nivel gastrointestinal son: anorexia, náusea, vómito enfermedad ulcerosa péptica, pancreatitis aguda o crónica.

Tratamiento quirúrgico. La paratiroidectomía es un seguro y efectivo tratamiento del HPP, la mortalidad y el riesgo global de complicaciones permanentes son menos del 1% y 4% respectivamente. La tasa de cura quirúrgica depende de la experiencia del cirujano, cuando la intervención quirúrgica se realiza por un cirujano experimentado, la paratiroidectomía para HPP resulta en una resolución exitosa de las anormalidades bioquímicas y metabólicas en más de un 95 % de los pacientes, mientras que cuando un cirujano con menos experiencia realiza la intervención la tasa de éxitos se aproxima a un 70%. (4).

Se han reportado múltiples series de pacientes con HPP que se han sometido a tratamiento quirúrgico describiendo el porcentaje de fallas a la cirugía, las causas y factores relacionados al fracaso terapéutico por lo que a continuación se mencionaran algunos de los principales reportes.

Principales estudios de HPP y fracaso al tratamiento quirúrgico.

Auguste y colaboradores (1) reportan una serie de 892 pacientes intervenidos quirúrgicamente de 1953 a 1990 por un único cirujano mencionando que 27 pacientes (3%) tuvieron una exploración inicial fallida, de éstos se reexploraron 12 siendo las causas identificadas: un adenoma no visualizado en la primera cirugía (6 pacientes), un segundo adenoma (3 pacientes), hiperplasia (2 pacientes) y persistencia de la hipercalcemia sin causa identificada (un paciente); los 15 pacientes restantes, no tuvieron finalmente diagnóstico de HPP o bien la hipercalcemia se debió a otras causas.

En el reporte de Bruining y colaboradores (2) se mencionan que de 795 pacientes diagnosticados con HPP tratados quirúrgicamente en un periodo de tiempo que abarca de 1955 a 1986 se encontraron 89 pacientes que requirieron reexploración quirúrgica para alcanzar el euparatiroidismo, siendo interesante mencionar que éstos autores toman dentro de las causas un apartado que ellos llaman inexperiencia del cirujano, la cual definen que ocurre cuando el tumor causante del HPP fue encontrado en una localización normal o anatómicamente esperada durante la reintervención, es decir que el cirujano aun de que el problema estaba en un lugar esperado no lo visualizó, y

precisamente en su serie de casos esta es una de las causas principales junto con una localización anormal del tumor y con enfermedad multiglandular, no pudiendo mencionar los porcentajes ya que se reportan como contribuciones multifactoriales, es decir que en cada caso en particular se tomo más de un factor como tributario del fracaso terapéutico. A continuación se muestra la tabla 1 resumiendo los resultados en forma más completa.

TABLA 1

CONTRIBUCIONES MULTIFACTORIALES A LA FALLA EN TRATAMIENTO QUIRURGICO EN 89 CIRUGÍAS REALIZADAS.		
INEXPERENCIA		37
LOCALIZACION ANORMAL		36
ENFERMEDAD MULTIGLANDULAR		41
MAL JUICIO DEL SITIO		4
MAS DE DOS GLANDULAS EN UN LADO		8
NO CONOCIDO		12

Uno de los estudios más recientes y completos lo constituye el de Shen y colaboradores (6), en el cual se analizan los casos de 102 pacientes con persistente y recurrente HPP, siendo la causa histológica confirmada de la falla al tratamiento quirúrgico en el 52% de los pacientes un adenoma paratiroideo, en 31% adenomas múltiples y la hiperplasia en 18%. En éste estudio además de clasificar las causas de falla al tratamiento quirúrgico según el resultado histológico también se toman en cuenta causas de índole quirúrgica reportándose de la siguiente forma: un 53% por un tumor paratiroideo localizado en situación ectópica, un 37% por resección incompleta de múltiples glándulas anormales, un 7% por un tumor paratiroideo localizado en posición normal omitido en la primera intervención y un 3% por recrecimiento de un tumor paratiroideo resecado parcialmente. A diferencia de los otros estudios comentados, en este se toma en cuenta la tasa de éxitos de los estudios de localización y se da la sensibilidad global para cada estudio reportándose: 57% para el ultrasonido, 77% para la resonancia magnética, 68% para el gamagrama con talio-tecnecio, 77% para un gamagrama con Tecnecio 99 sestamibi, 42% para la tomografía computada, y 77% de sensibilidad para medición de PTH por cateterización selectiva venosa. Se menciona también que cuando se usan juntos ultrasonido, resonancia magnética y gamagrama con Tecnecio 99 sestamibi las glándulas anormales se identifican en un 87% de los casos.

Fuente	No. De Pacientes	% De cura	% De parálisis de cuerdas vocales		% de Hipocalcemia	
			Transitoria	Permanente	Transitoria	Permanente
Martin et al. 1980	25	88
Mc garity and Goldman. 1981	28	82	0	54	21
Brennan et al. 1981	106	96	6	1	41
Brennan and Norton. 1984	175	90	6	35	13
Grant et al. 1986	157	89	8	4	17	13
Cheung et al. 1989	83	86	2	1	12	9
Levin and Clark. 1989	81	91
Carty and Norton. 1991	206	95	6.6	0.7	8
Jarhult et Al. 1993	93	82	10	16
Weber et al. 1994	51	92	2	0	22	2
Rodriguez et al. 1994	152	93	1	0	4	1
Shen et al. 1996	102	95	1	1	6	1

Tabla 2. Concentrado de múltiples series de casos que reportan pacientes con tratamiento quirúrgico del HPP y complicaciones del procedimiento.

En la tabla 2 se muestran los resultados de múltiples seguimientos y series reportados en el periodo de 1980 a 1996 en cuanto a hiperparatiroidismo primario persistente y recurrente, haciendo énfasis en la frecuencia de éxito y el porcentaje de complicaciones relacionadas a la cirugía tales como la parálisis de cuerdas vocales y la hipocalcemia.

Hay otro estudio de Collin J Weber y colaboradores que se realizó en la Escuela de medicina de Emory en Atlanta E.U.A que incluyó a 568 pacientes de los cuales un 96%

de ellos fue curado en la primera cirugía detectándose 35 paciente con persistencia de la enfermedad siendo los resultados de este estudio mostrados en la en tabla 3.

TABLA 3. CAUSAS DE PERSISTENCIA DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO EN EMORY UNIVERSITY (35 PACIENTES)	
17 ADENOMAS	
	9 EN CUELLO
	5 EN POSICION NORMAL
	3 RETROESOFAGICO.
	1 EN VAINA CAROTIDEA
	8 EN MEDIASTINO
18 HIPERPLASIAS	
	17 EN CUELLO
	7 EN POSICION NORMAL
	7 RETROESOGAFICOS
	1 INTRATIROIDEO.
	2 EN SURCO TRAQUEOESOFAGICO
	1 EN MEDIASTINO

Hiperparatiroidismo secundario y terciario. Generalidades.

El hiperparatiroidismo secundario (2°.HPT) es una enfermedad adquirida caracterizada por una hiperfunción paratiroidea en respuesta a alteraciones en el feedback de regulación mas frecuentemente encontrado en enfermedad renal terminal, pero también es visto en estados de deficiencia de vitamina D y en estados de resistencia a la vitamina D. Prolongadas anomalías en el metabolismo mineral pueden eventualmente resultar en la evolución de 2°.HPT a un estado de aparente autónoma secreción de PTH resultando en niveles elevados de calcio sérico, recordando a un HPP. Tradicionalmente el termino hiperparatiroidismo terciario (3°.HPT) es usado para describir tales pacientes.

El hiperparatiroidismo secundario refractario define otro grupo de pacientes con severo 2°.HPT sin hipercalcemia espontánea, quienes tienen secreción de PTH no supresible después de corregir la anomalía metabólica inicial (hipocalcemia, hiperfosfatemia y deficiencia de calcitriol). En ambos 3°.HPT y 2°.HPT refractario la glándula paratiroides ha alcanzado un estado hiperfuncionante que no responde apropiadamente a la regulación fisiológica.

Varios cambios en la glándula paratiroidea a nivel del tejido, células y moléculas potencialmente explican la inhabilidad para restaurar la secreción de PTH a lo normal

en algunos pacientes con 2º.HPT. Los factores mas importantes aparecen por ser un incremento en el numero de células paratiroides, posibles alteraciones en el sensor del calcio y anormalidades la función del receptor de la vitamina D.

Algunos estudios de hiperparatiroidismo asociado a enfermedad renal.

Hay múltiples estudios en relación a esto, menciono el de Tominaga y Katayama que se llevo a cabo entre marzo de 1981 y diciembre del 2001, en donde se realizo paratiroidectomía y autotransplante en el antebrazo en 1156 pacientes urémicos como tratamiento del hiperparatiroidismo secundario que no responde al tratamiento medico, los casos persistentes fueron definidos como aquellos en los cuales la disminución post-quirúrgica de los niveles de PTH molécula intacta no disminuyeran a menos de 60 pg/ml y los pacientes fueron clasificados dentro de los grupos A, B y C según las concentraciones de PTH fueran de ≥ 500 pg/ml, 300- 500 y de 60 a 300 pg/ml respectivamente ,éstos pacientes fueron seguidos por 7-234 meses después de la paratiroidectomía. Entre los resultados comentados por los autores se encontró que el hiperparatiroidismo persistente fue identificado en 49/1156 (4.2%), con nueve casos en el grupo A, 10 en el B y 30 en el grupo C. La reoperación se requirió en 21/49. En el grupo A requirieron reintervención 8 de los 9 caso; en el grupo B se reintervinieron 2 de 10 En el grupo C 11/30 (36.7%) requirieron reintervención. Las causas de las fallas fueron: glándulas supernumerarias y de localización ectopica (en cuello y mediastino). (22).

Otra serie de pacientes es la que comentan Demeure y Mc Gee (23) en la cual refieren 46 pacientes con 2º.HPT u 3er. HPT (37 y 8 respectivamente).

La cirugía fue exitosa en 34 de 37 pacientes con 2º.HPT siendo el porcentaje de éxito del 92 %; los otros 3 pacientes (8%) desarrollaron recurrente o persistente hiperparatiroidismo. Dos pacientes tuvieron 2º.HPT persistente debido a cinco glándulas (una intratiroidea y una glándula mediastinal).Un paciente requirió reoperación para un 2º.HPT recurrente después de 5 años. Una glándula paratiroidea izquierda baja fue removida con autotransplante en el antebrazo. De los 8 pacientes con 3er. HPT, seis (75%) tuvieron cirugías exitosas iniciales, los cuales incluyeron subtotal paratiroidectomía en tres, paratiroidectomía total y autotransplante en uno y escisión de un adenoma solitario en dos. Un paciente tuvo hiperparatiroidismo persistente después de que se removió un adenoma y fue curado subsecuentemente después de que se extirpo una segunda glándula paratiroidea agrandada. Otro paciente tuvo persistencia de la enfermedad después de que se le había realizado paratiroidectomía subtotal y se curo finalmente después de hacerle paratiroidectomía total y autotransplante en antebrazo.

DEFINICION DEL PROBLEMA.

Se busca definir los siguientes puntos:

1. Determinar la frecuencia de la falla al tratamiento quirúrgico en pacientes con HPP, HPT2° refractario y HPT 3o. Es decir pacientes que después de ser sometidos a cirugía por el hiperparatiroidismo presentaran recurrencia y/o persistencia de la enfermedad.

La persistencia de la enfermedad se definió como un calcio, fósforo sérico y hormona paratiroidea (PTH) sin cambios en sus niveles con respecto a los previos antes de la cirugía de cuello.

La recurrencia de la enfermedad fue definida como una reaparición del perfil bioquímico de hiperparatiroidismo primario después de más de 6 meses de haber sido sometidos al tratamiento quirúrgico.

2. Determinar cuales son las causas de la falla al tratamiento quirúrgico en estos pacientes y las complicaciones detectadas secundarias al tratamiento quirúrgico.

JUSTIFICACION.

Se busca determinar la frecuencia y características de los pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, HPT 2° e HPT 3° que se hayan sometido a tratamiento quirúrgico en el INCMNSZ y que tengan persistencia y/o recurrencia del problema después del tratamiento quirúrgico. También se busca detectar las complicaciones asociadas al tratamiento quirúrgico tales como hipoparatiroidismo y lesión al nervio laríngeo recurrente.

HIPOTESIS.

Esperamos encontrar pacientes con HPP, HPT2° refractario y HPT 3o. que no hayan cumplido criterios de cura para la enfermedad después de ser sometidos al tratamiento quirúrgico o bien hayan tenido recidiva de la enfermedad. Al identificar estos casos se determinaran las causas y factores relacionados de la falla al tratamiento quirúrgico así como las complicaciones asociadas

OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS.

1. Determinar frecuencia y características de los pacientes con HPP, HPT 2° refractario e HPT 3° con falla al tratamiento quirúrgico.
2. Establecer las causas de la falla al tratamiento quirúrgico.
3. Establecer el diagnóstico final al cual se llego en cada caso en particular.
4. Perfeccionar el tratamiento de los pacientes con los diferentes tipos de hiperparatiroidismo mencionados al identificar las causas del fracaso terapéutico quirúrgico y mejorar la atención de los casos que se captan como nuevos en el INCMNSZ.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Es un estudio observacional, descriptivo y longitudinal.

DESCRIPCION DE LA MANIOBRA.

Se solicitó la lista de pacientes registrados en el departamento de archivo clínico y estadística del instituto con los siguientes diagnósticos: hiperparatiroidismo primario; hiperplasia de glándulas paratiroides; paratiroidectomía parcial, total y completa; otros tipos de hiperparatiroidismo e hiperparatiroidismo sin otra especificación; todos los cuales son términos que se encuentran registrados en el CIE 9 y CIE 10; y son precisamente en función de éstos términos que el personal de archivo clínico y estadística almacena y ordena expedientes del INCMNSZ, hay que comentar con respecto a lo anterior que los términos mencionados no son los más correctos a nivel de términos médicos y de investigación sin embargo ésta es la forma en que se clasifican en el departamento de archivo clínico.

Una vez que se obtuvo la lista de registros y por tanto pacientes se procedió a buscar los casos de pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, HPT 2° refractario y HPT 3° que presentaran persistencia y/o recurrencia de la enfermedad después de la intervención quirúrgica a nivel paratiroideo.

Una vez identificado cada caso se procedió a llenar una hoja de recolección de datos diseñada especialmente para este fin, la cual captó datos referentes a: identificación básica del paciente; datos clínicos y condiciones asociadas al diagnóstico de hiperparatiroidismo, perfil bioquímico antes y después de la cirugía, hallazgos macroscópicos del acto quirúrgico, diagnóstico histológico, fechas de realización de las cirugías y nombre del cirujano que intervino quirúrgicamente al enfermo y exámenes de gabinete realizados.

Hay que mencionar que además de captar los datos relacionados a la recurrencia y/o persistencia de hiperparatiroidismo primario, HPT 2° refractario y HPT 3° se formó una base de datos complementaria en donde se encuentran captados todos los pacientes con datos varios tales como fecha de nacimiento, edad al momento de la cirugía, fecha de acto quirúrgico, tipo de cirugía, médico que intervino quirúrgicamente, tipo de hiperparatiroidismo, complicaciones y otros datos de orden general.

RESULTADOS.

Número de pacientes detectados y tipo de hiperparatiroidismo.

Se detectaron 303 registros de expedientes por medio del departamento de archivo clínico que se localizaron por medio de las palabras claves ya mencionadas en otro apartado, de éstos se eliminaron 85 expedientes, ya que 51 de ellos habían sido mal clasificados y realmente no tenían hiperparatiroidismo, 26 no se localizaron y se nos informó que se encontraban en archivo de pasivos (o bien "archivo muerto"), cuatro se operaron fuera de INCMNSZ y no se encontraban datos referente a la cirugía ni de hallazgos operatorios y tres no se han operado por diferentes causas, entre ellas pérdida de seguimiento, por falta de recursos económicos y otro por consenso de los médicos tratantes que consideran a la cirugía de alto riesgo. Un caso más se excluyó ya que aunque fue intervenido quirúrgicamente pensando se trataba de un HPT 3°, este paciente persistió con hipercalcemia y con PTH suprimida, lo que hace pensar más en un error diagnóstico y una cirugía

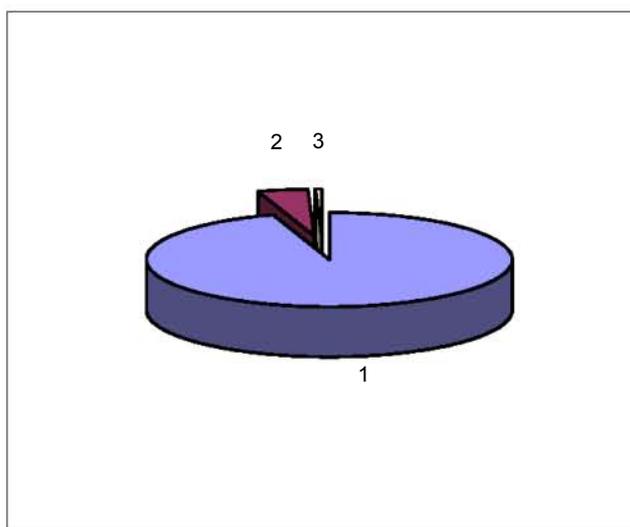
innecesaria; lamentablemente la causa definitiva no pudo establecerse ya que la paciente perdió seguimiento.

Después de eliminar a los 85 expedientes por las causas ya mencionadas, quedaron 218 pacientes, los cuales fueron intervenidos quirúrgicamente y que se distribuyeron de la siguiente forma según el tipo de hiperparatiroidismo:

208 pacientes.....	hiperparatiroidismo primario.....	95.4 %
9 pacientes.....	hiperparatiroidismo terciario.....	4.1 %
1 paciente.....	hiperparatiroidismo secundario.....	0.5 %

Se muestran los datos en forma gráfica a continuación:

Grafico 1. Tipos de hiperparatiroidismo sometidos a tratamiento quirúrgico.



1. Hiperparatiroidismo primario: 95%
2. Hiperparatiroidismo terciario.:4.1%
3. Hiperparatiroidismo secundario: 0.5%

Frecuencia de fracaso al tratamiento quirúrgico.

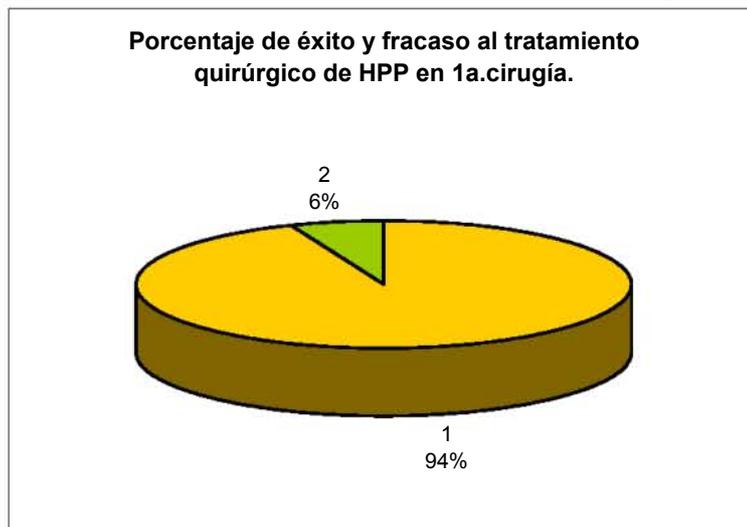
Al revisar los expedientes de los pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a tratamiento quirúrgico (los cuales fueron 208) se encontraron 12 casos con recurrencia y/o persistencia de la enfermedad después de ser sometidos a tratamiento quirúrgico, lo cual hace un porcentaje de éxito de un 94 % y un porcentaje de falla de 6 %, siendo el lapso de tiempo en que se han presentado estos casos desde 1975 hasta el 2001. Se debe mencionar también que los casos de recurrencia y/o persistencia se han intervenido quirúrgicamente por más de un cirujano y son los resultados globales y/o generales de 30 años de cirugías de éste tipo en el INCMNSZ. (Grafico 1)

Al analizar el porcentaje de fracaso al tratamiento quirúrgico del cirujano que mas casos ha operado de hiperparatiroidismo primario en INCMNSZ se observo que a operado a 170 pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario y de estos 8 han presentado fracaso, lo cual hace un porcentaje de éxito de 95% y un porcentaje de falla del 5 %, lo cual es muy semejante a los resultados reportados en forma global, éste cirujano es el Dr.

Miguel Herrera Hernández y es el médico que actualmente interviene a la mayoría de los pacientes en éste hospital.

Los pacientes que se detectaron con falla al tratamiento quirúrgico tiene una edad promedio de 50 años al momento de la primera cirugía, con un rango que va desde 24 hasta 78 años, siendo preponderantemente mujeres ya que son 10 casos del sexo femenino y 2 del sexo masculino haciendo una relación de de 5:1; así mismo los años en que fueron intervenido por primera vez es tan lejano como 1975 y tan reciente como el año 2001.

Grafico. 2 Muestra que el 96% de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico tuvieron una cirugía éxitos y un 4% necesitaron una reintervención .Total de pacientes 208.



- | |
|---|
| 1. Porcentaje de éxito quirúrgico: 94% |
| 2. Porcentaje de fracaso quirúrgico: 6% |

Número de cirugías realizadas por paciente.

En 11 pacientes se han realizado dos cirugías, presentando resolución del problema en diez de ellos, hay un paciente con registro 187423, el cual aun de que se intervino por segunda ocasión a presentado persistencia de la enfermedad y el cual hasta el momento actual no ha sido reintervenido y por tanto no se ha podido determinar la causa del fracaso terapéutico.

Por otro lado una paciente, con registro 101943, la cual completa los doce casos mencionados de recidiva y/o recaída se ha intervenido en cuatro ocasiones, siendo éste el único caso en que ha sucedido esto, se trata de una mujer cuya primera intervención quirúrgica se hizo a los 42 años en 1975 y al tener persistencia de la enfermedad se intervino en dos ocasiones con diferencia de 3 meses en el año de 1980, cumpliendo criterios de cura hasta el año de 2001 en que presenta nuevamente perfil bioquímico de hiperparatiroidismo primario, siendo intervenida por cuarta ocasión y entrando en remisión de la enfermedad desde ese momento. La causa de éste problema fue hiperplasia de glándulas paratiroides supernumerarias y ectópicas.

El lapso entre las cirugías realizadas ha sido tan corto como de 1 día y tan largo como de 18 años dependiendo claro de la causa y la situación clínica de cada paciente.

Tabla de Resultados 1. Casos de falla al tratamiento quirúrgico. Edad y año quirúrgico. Nombre del cirujano que intervino y tiempo entre las cirugías.

Registro	Sexo	Num. de Cx.	Edad Qx (1a)	Año Qx (1a)	Cirujano (1a)	Año Qx. (2o)	Cirujano (2o)	Tiempo entre Cx.
82147	Fem	2	24	1975	Vazquez V	1993	M.Herrera.	18 años
69456	Fem	2	58	1996	M.Herrera	1997	M.Herrera.	1 año
101943	Fem	4	42	1979	L. de la Garza	1980	L de la Garza.	1 año
131280	Fem	2	66	1989	M. Herrera	1992	M.Herrera.	3 años
133347	Fem	2	58	1991	Ser. Cárdenas	1991	M.Herrera.	3 meses
135471	Mas	2	42	1995	M.Herrera	1995	M.Herrera.	3 días
146159	Fem	2	23	1990	L. de la Garza	1990	L. de la Garza	15 días
149542	Mas	2	31	1992	M.Herrera	1992	M.Herrera.	5 días
148246	Fem	2	52	1995	M.Herrera	1997	M.Herrera.	2 años
150390	Fem	2	58	1992	M.Herrera	1992	M.Herrera.	3 días
185936	Fem	2	62	1999	M.Herrera	2001	M.Herrera.	2 años
187423	Fem	2	78	2001	M.Herrera	2001	M.Herrera.	1 día (horas)

Causas de la falla al tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario.

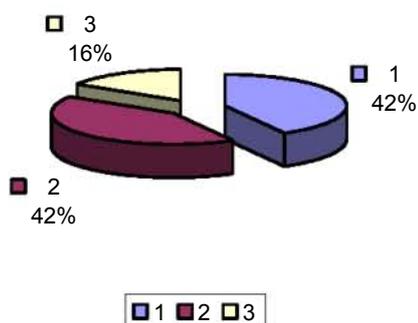
Para clasificar las causas se creo una entidad llamada error quirúrgico en donde se incluyeron los casos en que se había presentado falta de identificación de estructuras anatómicas o bien se confundió el tejido paratiroideo con otro tejido, por ejemplo el tiroideo; en éste apartado hay cinco casos, el cual es el 42 % del total de casos de falla al tratamiento quirúrgico.

Otra de las causas identificadas es la posición ectópica del tejido paratiroideo, lo cual se presento en 5 casos, lo cual es el 42 % del total y hay que mencionar que en 3 de estos pacientes las glándulas además fueron supernumerarias. Las posiciones ectópicas fueron: retrotraqueal, dos en cuerno inferior del timo, una en vaina carotidea y otra en cuerno superior del timo.

En dos pacientes, lo cual representa el 16% del total se encontró como causa un doble adenoma paratiroideo. En el grafico 3 se muestran estos resultados.

Gráfico 3.

Causas de falla quirúrgica en pacientes con hiperparatiroidismo primario. 1a cirugía

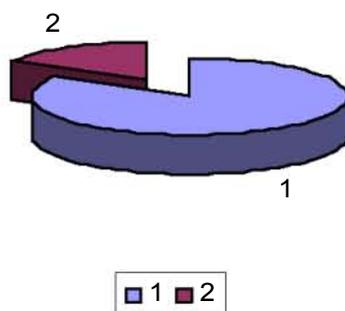


1. Error quirúrgico: 42%
2. Glándulas ectópicas: 42%
3. Doble adenoma: 16%

Frecuencia y causas de falla de HPP en pacientes intervenidos por segunda ocasión.

Se encontraron dos pacientes, con los registros, 101943 y 187423 que no presentaron criterios de cura para la enfermedad después de la segunda cirugía, lo cual da un porcentaje de éxito de 83.4%, la causa en uno de ellos fue glándulas supernumeraria y ectópicas y actualmente la paciente se encuentra sin datos de de HPP y en el caso restante no se ha identificado la causa ya que no se le ha intervenido quirúrgicamente por tercera ocasión.

Porcentaje de falla al tratamiento en la segunda cirugía por hiperparatiroidismo primario.



1. Éxito en el tratamiento quirúrgico del HPP en la 2ª cirugía 83.4%
2. Fracaso en el tratamiento quirúrgico en la 2ª cirugía 16.6%

Numero de casos de falla al tratamiento por década.

Se analizo el número de fallas al tratamiento quirúrgico que se presentaron por décadas en el INCMNSZ y se relaciono con el número de cirugías realizadas también por lapsos de 10 años para observar la frecuencia de presentación de la falla al tratamiento. Se observo que en el periodo de tiempo de 1970 a 1980 se tienen captadas 4 cirugías realizadas y dos pacientes con falla al tratamiento quirúrgico, lo cual hace un porcentaje de falla de un 50% , sin embargo este resultado debe tomarse con reserva , ya que el presente trabajo se baso en búsqueda de expedientes y es precisamente que entre más antiguo es el registro mas difícil es localizarlo y los datos se vuelven menos fidedignos, sin embargo este análisis sirve para observar como el numero de pacientes sometidos a cirugías por hiperparatiroidismo ha venido aumentando en los últimos treinta años y como la frecuencia de falla al tratamiento quirúrgico ha disminuido progresivamente ya que para la década de 1981 a 1990 se tiene captadas 25 cirugías y dos fallas al tratamiento haciendo un porcentaje de falla del 8%, reduciéndose las fallas aun mas para el lapso que va desde 1991 hasta el 2000 con un porcentaje detectado del 4.6% .Los resultados pueden observarse en la tabla 2.

Tabla de resultados 2. Relación de falla al tratamiento quirúrgico por lapsos de 10 años en relación al número de cirugías realizadas por década en el INCMNSZ en HPP.

Década	Casos de falla	Cirugías por década.	% de Falla por década
1970-1980	2	4	50%
1981-1990	2	25	8%
1991-2000	7	154	4.60%
2000-	1	48	4.16%

Diagnóstico histológico de los pacientes con falla al tratamiento quirúrgico.

Los diagnósticos histológicos se tomaron directamente de las notas de reporte de patología en cada caso en particular. De los 12 casos de falla cinco fueron debidos a cinco adenomas y siete hiperplasias. A continuación en la tabla 3 se muestra la relación de causas de falla con diagnósticos histológicos.

Tabla de resultados 3. Diagnósticos histológicos de los 12 pacientes con falla al tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario relacionándolos con las causas finales del fracaso terapéutico

Registro	Num. de CX.	Diagnóstico Histológico 1a CX	Diagnóstico Histológico 2a CX.	Causa
82147	2	Hiperplasia	Hiperplasia	Error Quirúrgico
69456	2	Tejido Tiroideo	Adenoma	Error Quirúrgico
101943	4	Hiperplasia	Hiperplasia	Supernumeraria/Ectópica
131280	2	Hiperplasia	Hiperplasia	Error Quirúrgico
133347	2	Biopsias/alteración	Hiperplasia	Ectópico
135471	2	Adenoma	Adenoma	Doble adenoma
146159	2	Hiperplasia	Hiperplasia	Supernumeraria/Ectópica
149542	2	Biopsias/alteración	Adenoma	Supernumeraria/Ectópica
148246	2	Biopsias/alteración	Adenoma	Ectópico
150390	2	Hiperplasia	Hiperplasia	Error Quirúrgico.
185936	2	Adenoma	Adenoma	Doble adenoma
187423	2	Tejido Tiroideo	Hiperplasia	Error quirúrgico

Complicaciones en los pacientes con falla al tratamiento quirúrgico de hiperparatiroidismo primario.

De los doce pacientes intervenidos en mas de una ocasión por hiperparatiroidismo primario se registro un caso de hipoparatiroidismo, éste caso fue el de una paciente intervenida quirúrgicamente en 1989 a la edad de 66 años, quien había tenido múltiples eventos de nefrolitiasis. En la primera cirugía no se identificaron las dos glándulas paratiroides inferiores y se resecaron aparentemente las dos superiores siendo el diagnóstico histológico de hiperplasia; cuando se interviene por segunda ocasión se extirpa una glándula paratiroides más y se observa que en la cirugía previa se confundieron las glándulas superiores con las inferiores; desafortunadamente para la paciente seguramente la glándula restante sufrió hipo perfusión durante los eventos quirúrgicos, por lo cual queda con hipoparatiroidismo.

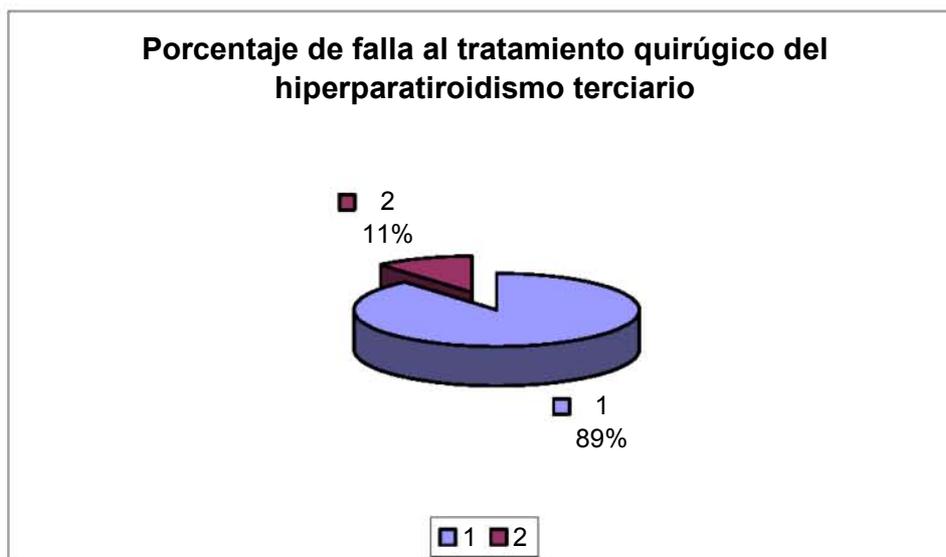
Tabla de resultados 4. Registro del paciente y complicación encontrada como resultado de la reintervención quirúrgica.

Registro	Hipoparatiroidismo permanente.
69456	No
82147	No
101943	No
131280	Si
133347	No
135471	No
146159	No
149542	No
148246	No
150390	No
185936	No
187423	No

Frecuencia y/o porcentaje de fracaso al tratamiento quirúrgico en pacientes con hiperparatiroidismo terciario y secundario.

De la base de datos conformada por 218 pacientes y/o registros, nueve de ellos corresponden a hiperparatiroidismo terciario, de estos pacientes se detecto un caso de hiperparatiroidismo persistente después de evento quirúrgico, por lo cual la frecuencia de falla es de el 11.1 %, este porcentaje es alto dado los pocos casos que se han intervenido, lo cual se puede observar en el grafico 4.

Grafico 4. Muestra los resultados de la intervención quirúrgica en pacientes con hiperparatiroidismo terciario.



1. Éxito al tratamiento: 89%
2. Fracaso al tratamiento: 11%

El registro del paciente con falla al tratamiento quirúrgico es 139281 y la causase puede clasificar como error quirúrgico ya que se extirpo una sola glándula durante la primera intervención y durante la segunda se extirparon tres glándulas mas las cuales por reporte histopatológico fueron clasificadas como hiperplasia; a esta paciente se le realizo un implante en el antebrazo y curso con normocalcemia en su internamiento, sin embargo murió por IAM durante su estancia hospitalaria.

En cuanto a pacientes con hiperparatiroidismo secundario solo se ha intervenido quirúrgicamente a una paciente, la cual tiene el registro 149597 y a la que se realizó paratiroidectomía total y auto trasplante en antebrazo, cursando con hipocalcemia transitoria y siendo egresada sin complicaciones, se desconoce seguimiento a largo plazo ya que falleció en su domicilio y se ignora la causa final de muerte.

Paratiroidectomía e insuficiencia renal. Incluye pacientes con hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario. Características de los pacientes y complicaciones asociadas tales como hipocalcemia transitoria e hipoparatiroidismo

Se analizaron también pacientes que habían presentado insuficiencia renal y que tenían algún tipo de hiperparatiroidismo (primario, secundario y terciario) y se sometieron a paratiroidectomía, con el fin de analizar las complicaciones y resultados a la intervención, los datos se muestran a continuación:

Se encontraron ocho pacientes con creatinina sérica mayor a 3 y con depuraciones de creatinina calculada inferiores a 20 m. /min. o incluso en diálisis peritoneal que se incluyeron en este apartado para el análisis correspondiente, una tabla resumiendo sus características esta señalada con el numero 5.

El promedio de edad de estos pacientes es de 45 años y el rango de 24 a 80, los años en que se intervinieron quirúrgicamente oscila entre 1988 y 2003, fueron operados por más de un cirujano y la cirugía fue exitosa en todos menos en un paciente con hiperparatiroidismo terciario (con registro 139281) que se ha mencionado ya en otro apartado previo. Así mismo se trato de tres pacientes con hiperparatiroidismo terciario, cuatro con primario y uno con secundario

Tabla 5. Características generales de pacientes con insuficiencia renal sometidos a paratiroidectomía.

REGISTRO	EDAD QX	SEXO	AÑO QX	DX HISTOLOGICO
135801	39	FEM	1988	HIPERPLASIA
139281	47/48	FEM	1998/1999	HIPERPLASIA
149597	24	FEM	1996	HIPERPLASIA
151320	64	FEM	1992	ADENOMA
171855	25	FEM	1997	ADENOMA
182313	68	FEM	1998	ADENOMA
194571	37	MAS	2000	CANCER
209179	80	FEM	2003	ADENOMA

La función renal de estos pacientes oscilo de prácticamente ninguna y por eso estar en tratamiento con diálisis peritoneal, como es el caso de tres pacientes o bien tener depuraciones muy disminuidas de menos de 20 m/min. Como se muestra en la tabla 6.

Taba 6. Función renal en pacientes sometidos a paratiroidectomía.

REGISTRO	CREATININA SERICA	DEPURACION	TIPO DE HPP
135801	4.2	15ML/MIN	PRIMARIO
139281	6	DIALISIS	TERCIARIO
149597	11.4	DIALISIS	SECUNDARIO
151320	3.3	15ML/MIN	PRIMARIO
171855	3.2	20.5ML/MIN	PRIMARIO
182313	4.5	14ML/MIN	PRIMARIO
194571	5.5	12ML/MIN	TERCIARIO
209179	3.14	17ML/MIN.	TERCIARIO

Complicaciones de pacientes con insuficiencia renal sometidos a paratiroidectomía. Datos referentes a hipocalcemia.

Cinco pacientes (62.5%) presentaron hueso hambriento, tres cursaron normocalcemicos (37.5%) y ninguno de ellos presento hipoparatiroidismo, de los que presentaron hueso hambriento cuatro presentaron síntomas graves que requirieron administración de calcio intravenoso. También se muestra en la tabla 8, los valores de calcio, fósforo y PTH antes y después de la cirugía, pudiendo observarse que faltan muchos valores, lo cual se explica ya que el estudio es retrospectivo y muchos datos no pudieron recolectarse de los expedientes, aun así destaca que en tres de ellos los niveles de calcio sérico si disminuyeron, no así los niveles de PTH, lo cual pudiera interpretarse como una cirugía parcialmente exitosa.

Tabla 7. Complicaciones referentes a hipocalcemia en pacientes con hiperparatiroidismo sometidas a paratiroidectomía.

REGISTRO	EDAD QX	DEPURACION	TIPO DE HPP	COMPLICACIONES	REQUIRO CALCIO IV.
135801	39	15ML/MIN	PRIMARIO	HUESO HAMBRIENTO	SI
139281	47/48	DIALISIS	TERCIARIO	HUESO HAMBRIENTO	SI
149597	24	DIALISIS	SECUNDARIO	HUESO HAMBRIENTO	SI
151320	64	15ML/MIN	PRIMARIO	HUESO HAMBRIENTO	SI
171855	25	20.5ML/MIN	PRIMARIO	NO HIPOCALCEMIA	NO
182313	68	14ML/MIN	PRIMARIO	NO HIPOCALCEMIA	NO
194571	37	12ML/MIN	TERCIARIO	HUESO HAMBRIENTO	NO
209179	80	17ML/MIN.	TERCIARIO	NO HIPOCALCEMIA	NO

Tabla 8. Valores de calcio fósforo y PTH en pacientes con insuficiencia renal crónica y paratiroidectomía.

Registro	Calcio antes de cirugía	Calcio después	P antes	P después	PTH antes	PTH después
135801	13.4	7	4.9	5.6	NO HAY	18.6
139281	12.6	7.5		2.4	1935	Mas de 2000
149597	7.9	8.7	5.1	2.9	953	10.52BD 9.54 BI
151320	12.5	8.5	3.6	2.1	10.8 (MM)	NO HAY
171855	11.3	9.5	3.3	5.4	550	872
182313	11.2	NO HAY	4.6		NO HAY	NO HAY
194571	11.6	8	5.6	3.7	1775	1896
209179	11.5	9.4	3.42	5.7	646	618

CONCLUSIONES.

En la presente investigación se encontraron 218 pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, secundario o terciario que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, la mayor proporción fue del primario ya que se detectó en 93%.

Entre los pacientes con HPP el promedio de edad al momento de realizar la primera cirugía es de 49.5 años, siendo el rango de edad de 23 a 78 años. Al revisar los expedientes de los pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a tratamiento quirúrgico (los cuales fueron 208) se encontraron 12 casos con recurrencia y/o persistencia de la enfermedad después de ser sometidos a tratamiento quirúrgico, lo cual hace un porcentaje de éxito de un 94 % y un porcentaje de falla de 6 %, siendo el lapso de tiempo en que se han presentado estos casos desde 1975 hasta el 2003

Las causas de falla durante la primera cirugía fueron:

- error quirúrgico en un 41 %
- glándula ectópicas en un 42%
- doble adenoma en un 17%

Lo cual concuerda con otras series reportadas en la literatura en las cuales se reportan porcentajes de éxito quirúrgico mayor al 90% subrayando que la serie de pacientes tratados en INCMNSZ es de las que más exitosas encontradas en la literatura(1,2,3 y 6). Hay que mencionar también que de los 5 casos reportados como glándulas ectópicas (42%) tres de ellos eran supernumerarias. Las posiciones ectópicas fueron: retrotraqueal, dos en cuerno inferior del timo, una en vaina carotídea y otra en cuerno superior del timo, lo anterior es concordante e con muchas de las series revisadas ya que las glándulas ectópicas son como en nuestra serie una causa muy frecuente de falla al tratamiento quirúrgico y es una de las causas más constantes en todas las series (1, 2,4 y 6 y 17)

Los diagnósticos histológicos se tomaron directamente de las notas de reporte de patología en cada caso en particular. De los 12 casos de falla cinco fueron debidos a cinco adenomas y siete hiperplasias.

En cuanto a las complicaciones solo se reportó un caso de hipoparatiroidismo en lo que se refiere al hiperparatiroidismo primario, lo cual al confrontarlo con la literatura es de los mejores resultados ya que otras series oscilan entre

De la base de datos conformada por 218 pacientes y/o registros, nueve de ellos corresponden a hiperparatiroidismo terciario, de estos pacientes se detectó un caso de hiperparatiroidismo persistente después de evento quirúrgico, por lo cual la frecuencia de falla es de el 11.1 %, este porcentaje es alto dado los pocos casos que se han intervenido. La causa fue clasificada como un error quirúrgico ya que no se identificaron todas las glándulas en el primer evento quirúrgico

En cuanto a pacientes con hiperparatiroidismo secundario solo se ha intervenido quirúrgicamente a un paciente, el a la que se realizó paratiroidectomía total y auto trasplante en antebrazo, cursando con hipocalcemia transitoria y siendo egresada sin complicaciones, se desconoce seguimiento a largo plazo ya que falleció en su domicilio y se ignora la causa final de muerte. Hay que destacar a este respecto que en el INCMNSZ los pacientes con esta entidad no se tratan con cirugía a diferencia de reportes internacionales, que tratan a cientos de pacientes de esta forma con éxito(22), y por lo tanto no es posible obtener conclusiones al respecto.

En cuanto a los pacientes con insuficiencia renal crónica y que fueron tratado con paratiroidectomía en el contexto de diferentes circunstancias ya que se trataba de paciente con hiperparatiroidismo primario, secundario o terciario, que es un procedimiento seguro, ya que no hubo mortalidad directamente asociada al procedimiento, pero que los pacientes así tratados presentan en una mayoría el síndrome de hueso hambriento y requieren en un 50% de los casos apoyo con calcio intravenoso. Debemos destacar que no se encontraron casos de hipoparatiroidismo permanente en éste grupo de pacientes que es una de las preocupaciones mayores en este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Auguste L. Attie J.N. Inicial Failure of Surgical Exploration in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Am J Surg* 1990 Oct. 160(4) 333-336.
2. Bruining H. Birkenhager J. Causes of failure in operations for hyperparathyroidism. *Surgery* 1987 May. 101 (5) 562-565.
3. Clark OH. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Adv. Endocrinol. Metab.* 1995 (6) 1-16.
4. Satava RM. Beahrs OH. Scholz DA. Success rate of cervical exploration for hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 1975 (110). 625-628.
5. Stephen J. Marx. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Eng J Med.* 2000. 343(25) 1863- 1865).
6. Shen W. Duren M. Morita E. Reoperation for persistent or Recurrent Primary Hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 1996. 131: 861-869.
7. Martin J.K, van Heerden JA, Edis AJ, Dahlin DC. Persistent postoperative hyperparathyroidism. *Surg Gynecol Obstet.* 1980; 151: 764-768.
8. McGarity WC, Goldman AL. Reoperation for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 1981; 194: 134-139.
9. Brennan MF, Marx S.J, Doppman J, et al. Results of reoperation for persistent and recurrent hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 1981; 194: 671-676.
10. Brennan MF, Norton JA. Reoperation for persistent and recurrent hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 1984; 201: 40-44.
11. Grant CS, van Heerden JA, Charboneau JW. Clinical management of persistent and/ or recurrent primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1986; 10: 555-565.
12. Cheung PSY, Borgstrom A, Thompson NW. Strategy in reoperative surgery for hyperparathyroidism *Arch Sug.* 1989; 124: 676-680.
13. Levin KE, Clark OH. The reasons for failure in parathyroid operation. *Arch Surg.* 1989; 124: 911-915.
14. Carty SE, Norton JA. Management of patients with persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1991; 15: 716-723.
15. Jarhult J, Nordenstrom J, Perbeck L. Reoperation for suspected primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 1993; 80: 453-456.
16. Billingsley KG, Fraker DL, Doppman JL, et al. Localization and operative management of undescended parathyroid adenomas in patients with persistent primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1994; 116: 982-990.
17. Weber CJ, Sewell CW, McGarity WC. Persistent and recurrent sporadic primary hyperparathyroidism: histopathology, complications, and results of operation. *Surgery.* 1994; 116: 991-998.
18. Rodriguez JM., Tezelman S, Siperstein AE, et al. Localization procedures in patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1994; 129: 870-875.
19. Heath H. Hodgson S.F Kennedy MA: primary hyperparathyroidism: Incidence morbidity, and economic impact in a community. *N Engl. J Med* 302: 189-193, 1980.
20. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al: The rise and fall of primary hyperparathyroidism. *Ann Intern med* 126: 433-440, 1997.
21. Shonni J. Silverberg and Jhon P. Bilezikian. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism. *JCEM* vol 81 No. 6 .2036-2040

22. Tominaga Y. Katayama A. Sato T. Re-operation is frequently required when parathyroid gland remain alter inicial parathyroidectomy for advanced secondary hyperparathyroidism in uraemic patientes. Nephrol Dial Transplant 2003 (18) supp 3, pp 65-69.
23. Demeure M J. Mc Gee D, C Wilkes W, et al. Results opf Surgical treatmente for Hyperparathyroidism Associated with renal disease . The Am J. Surg. 1990 Vol 160 . 337-340.