



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

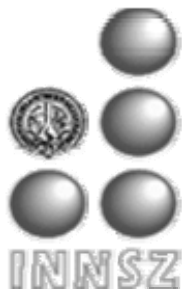
**PERSISTENCIA DE PARATHORMONA ELEVADA DESPUES DE
PARATIROIDECTOMIA EXITOSA EN PACIENTES CON
HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO**

PRESENTA:

DRA. TAMARA SAENZ SOLIS

ASESOR DE TESIS

DR. ALFREDO A. REZA ALBARRAN



**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS
Y NUTRICION
“SALVADOR ZUBIRAN”**



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.

*Dedicada a
Jorge Arturo Burgos,
sin cuyo empeño y terquedad
no habría logrado esta Tesis...*

*¡Gracias por tu perseverancia!
¡Gracias por tu apoyo incondicional!*

Los tres cuervos

...Y dice otra de las voces disuasivas: “Teme la soledad, teme el desamparo. Cuando abandonas el dulce arribo de una fe, cortas la amarra que mantenía tu nave sujeta a lo seguro de la costa, y te aventuras en el mar incierto y sin límites. Contigo van tres cuervos...”

Cuentan las crónicas del descubrimiento de Islandia que, partiendo unos navegantes de Noruega a explorar el piélago que avanza al norte, hacia los hielos eternos, llevaron tres de aquellas aves fatídicas consigo. Aún no había brújula entonces. Llegados a alta mar, los navegantes soltaron, como medio de determinar su ruta a los tres cuervos, de los cuales uno volvió en dirección al punto de partida, quedóse el otro en el barco y se adelantó el restante con misterioso derrotero. Siguió la nave tras el último; y rasgando el secreto de las brumas boreales, la tierra nueva no tardó en destacarse de la confusa lejanía.

“También contigo van tres cuervos –sigue diciendo la voz- cuando, sin brújula, te pierdes, mar adentro, en el ponto desde cuya soledad no se divisa tierra firme de fe. Quizá vas hacia donde te guía el cuervo aventurado, y arribas, por fin, a nueva costa. Quizá temes lo no sabido de este rumbo, y le dejas, para seguir al cuervo cauto que te devuelve, en arrepentimiento, al puerto que te vio partir. Pero, ¡ay!, quizá también, sin acertar a ponerte en ninguno de los rumbos contrarios, permaneces en angustiada incertidumbre, junto al cuervo que ha quedado contigo con fidelidad aciaga y sarcástica. ¿Sacrificarás tu fe a una esperanza aleatoria? El mar por donde se arriesgan los que dudan está lleno de naves inmóviles o errantes, sobre cuyo mástil más alto domina, como grímpola negra, un triste cuervo posado en desolante quietud.

José Enrique Rodó

*Con especial agradecimiento
al Dr. Alfredo A. Reza,
por ayudarme en la realización
de esta Tesis.*

INDICE

INTRODUCCION

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

MARCO TEORICO

OBJETIVOS

JUSTIFICACION

HIPÓTESIS

METODOLOGIA

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSION

ANEXOS

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION.

El hiperparatiroidismo primario es la causa más común de hipercalcemia en la población general. El tratamiento quirúrgico resuelve la enfermedad en más del 95% de los pacientes.

La causa más común de hipercalcemia en la población general es el hiperparatiroidismo primario, el cual es un trastorno generalizado del metabolismo del calcio, del fósforo y del hueso debido al aumento de secreción de parathormona (PTH). Estas alteraciones producen hipercalcemia e hipofosfatemia. Los pacientes pueden tener nefrolitiasis recidivante, úlcera péptica, alteraciones mentales y resorción ósea.

La principal causa del hiperparatiroidismo primario es la enfermedad uniglandular (adenoma) hasta en el 80% de los casos. La afección de varias glándulas (hiperplasia) se ha reportado en el 15%, y sólo en casos raros el carcinoma paratiroideo.

La osteítis fibrosa quística se considera la manifestación típica del hiperparatiroidismo primario, pero en la actualidad es raro observarla, posiblemente gracias a la detección más temprana de esta enfermedad. Sin embargo el incremento en el recambio óseo es posible observarlo a través de la medición de marcadores de formación ósea como la osteocalcina, la fosfatasa óseo-específica (FAOE) o los péptidos de procolágeno tipo I, y de resorción ósea como los N-telopéptidos (NTx).

El tratamiento del hiperparatiroidismo primario consiste en la resección de las glándulas afectadas, con lo cual se logra la curación de más del 90% de los pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La persistencia de la PTH elevada después de paratiroidectomía exitosa en pacientes con hiperparatiroidismo primario puede ocurrir. Se han planteado varios mecanismos para explicar este fenómeno. Sin embargo la etiología exacta aún se desconoce.

MARCO TEORICO.

Se ha utilizado la medición de la PTH durante el transoperatorio como marcador de curación, pues se ha observado que los valores de PTH séricos descienden de manera inmediata después de la resección de la(s) glándula(s) afectada(s). La normalización del calcio y el fósforo toma entre 3 y 48 hrs, mientras que la resolución de los síntomas se observa en las siguientes semanas a meses. La ausencia de normalización del calcio con elevación concomitante de la PTH traduce persistencia de la enfermedad.

Sin embargo se presentan situaciones en las se corrobora la normalización de los niveles de calcio sérico, con persistencia de PTH alta. En el estudio de Carty et all (1) se observó esta condición en un seguimiento de hasta 5 meses postquirúrgicos. Este fenómeno se ha asociado con mayor tiempo de evolución de la enfermedad, con elevación de marcadores de recambio óseo como la osteocalcina (2), deficiencia de vitamina D (3), la cual se sabe que incrementa los niveles de PTH (4), o bien con resistencia renal a la PTH (7). En algunos estudios se ha propuesto el deterioro de la función renal como causa de PTH persistentemente alta (2, 8).

OBJETIVOS.

Objetivo general.

Conocer la prevalencia de PTH elevada y deficiencia de 25-hidroxi-vitamina D (25OHD), así como su asociación con los marcadores de recambio óseo y cifras de calcio urinario (CaU) después de paratiroidectomía exitosa, en pacientes con hiperparatiroidismo primario en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, “Salvador Zubirán” (INCMNSZ).

Objetivos específicos.

Conocer la frecuencia con la que se presenta la elevación persistente de la PTH después del tratamiento quirúrgico exitoso en pacientes con hiperparatiroidismo primario, en un instituto de referencia de tercer nivel de atención de la ciudad de México.

Identificar los factores asociados con la persistencia de la PTH elevada después de paratiroidectomía exitosa en pacientes mexicanos.

Conocer la prevalencia de deficiencia de 25OHD después de paratiroidectomía exitosa en los pacientes mexicanos con hiperparatiroidismo primario, en un instituto de referencia de tercer nivel de atención de la ciudad de México.

JUSTIFICACION.

No existen estudios en los que se haya establecido de manera clara la fisiopatología y por lo tanto la causa de la elevación persistente de la PTH después de paratiroidectomía exitosa en pacientes con hiperparatiroidismo primario. De igual manera no se ha establecido su repercusión clínica. Con el presente estudio esperamos ayudar a aportar información que ayude a conocer su etiología.

HIPÓTESIS.

Hipótesis nula.

Los pacientes con PTH elevada después de paratiroidectomía exitosa no tendrán mayor prevalencia de deficiencia de 25OHD, marcadores de recambio óseo más elevados y calcio urinario más bajo en comparación con los pacientes con PTH normal.

Hipótesis alterna.

Los pacientes con PTH elevada después de paratiroidectomía exitosa tendrán mayor prevalencia de deficiencia de 25 OHD, marcadores de recambio óseo más elevados ni calcio urinario más bajo en comparación con los pacientes con PTH normal.

METODOLOGIA.

Se revisaron los expedientes de 208 pacientes con hiperparatiroidismo primario que fueron sometidos a paratiroidectomía en el INCMNSZ del año 1998 al año 2008. Se incluyeron sólo aquellos pacientes que tuvieron un seguimiento mínimo de 6 meses después de la cirugía. En todos los casos se corroboró la normalización de los niveles de calcio y fósforo séricos a las 48hrs postquirúrgicas.

Se excluyeron los pacientes con deterioro de la función renal después de la cirugía, definida como creatinina sérica > 1.4 mg/dl, así como los pacientes con recurrencia de la hipercalcemia, definida como calcio sérico ≥ 10.2 mg/dl. También se excluyeron los pacientes que no contaron con un seguimiento mínimo de 6 meses después de la cirugía.

El procedimiento quirúrgico consistió en la resección de una glándula en los casos de enfermedad uniglandular o bien resección de 3/2 glándulas, dejando un fragmento del tamaño de una glándula normal en los casos de hiperplasia.

Los pacientes llevaron seguimiento en el servicio de endocrinología con medición sérica de calcio, fósforo, PTH, albúmina, creatinina, además de cuantificación urinaria de calcio, fósforo y creatinina. Sólo en algunos pacientes se realizó la medición de 25OHD, NTx y FAOE.

Definiciones operacionales. Se definió como elevación persistente de PTH cuando ésta se encontró ≥ 70 pg/ml a los 6 meses después de la cirugía, con cifras de calcio sérico < 10.2 mg/dl. Se definió como deficiencia de 25OHD a una cifra < 30 ng/ml. Se consideró disminuída la depuración renal cuando ésta fue < 60 ml/min.

La medición de PTH se realizó con ensayo inmunorradiométrico, 25OHD con radioinmunoensayo, NTx y FAOE con ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas de inhibición por competencia en fase sólida.

Se realizó el análisis estadístico con el software SPSS 17.0. Los valores fueron expresados en medias \pm desviación estándar. Se utilizó la prueba de *t*-Student de 2 colas, χ^2 y correlación de Pearson. Se consideró un valor de *P* significativo cuando este fue ≤ 0.05 .

RESULTADOS.

Se incluyeron 110 pacientes, de los cuales 56 pacientes (51%) cursaron con persistencia de PTH elevada. En estos pacientes el promedio de seguimiento fue de 18 meses, con un rango de 6-97 meses. Se realizó resección de 3 ½ glándulas en 2 pacientes del grupo de PTH alta y 3 en el grupo de PTH normal. Las características prequirúrgicas de cada grupo se describen en la tabla 1. De los 110 pacientes, sólo el 12% del grupo de PTH alta y 18% del grupo del PTH normal fueron del género masculino. Ambos grupos fueron similares en cuanto a la edad e índice de masa corporal, 53 ± 14 años en el grupo de PTH alta vs 54 ± 13 años en el grupo de PTH normal ($P=0.870$) y 27.1 ± 4.9 kg/m² en el grupo de PTH alta vs 25.8 ± 3.7 kg/m² en el grupo de PTH normal ($P=0.157$) respectivamente.

En cuanto a los laboratorios prequirúrgicos, no hubo diferencia significativa entre ambos grupos en los niveles de calcio, fósforo y creatinina séricos, PTH, 25OHD y FAOE. El promedio del calcio urinario por kg de peso corporal fue de 4.97 ± 2.94 mg/kg en el grupo de PTH alta vs 6.41 ± 4.03 mg/kg en el grupo de PTH normal ($P=0.054$). Los niveles de NTx fueron de 149.8 ± 114.8 nMECO/mM en el grupo de PTH alta vs 80.4 ± 39.8 nMECO/mM en el grupo de PTH normal ($P=0.040$).

Las características postquirúrgicas de ambos grupos se encuentran resumidas en la tabla 2. No hubo diferencia significativa entre ambos grupos en los niveles de calcio sérico, calcio y fósforo urinarios, depuración de creatinina (DepCr), 25OHD y NTx. Los niveles de fósforo sérico fueron de 3.03 ± 0.56 mg/dl en el grupo de PTH alta vs 3.32 ± 0.55 mg/dl en el grupo de PTH normal ($P=0.008$). Los niveles de creatinina sérica fueron de 0.91 ± 0.24 mg/dl en el grupo de PTH alta vs 0.82 ± 0.22 mg/dl en el grupo de PTH normal ($P=0.040$). Los niveles de FAOE fueron de 29.4 ± 8.7 U/L en el grupo de PTH alta vs 21.3 ± 6.9 U/L en el grupo de PTH normal ($P=0.005$).

Se analizaron los resultados postquirúrgicos para determinar la prevalencia de 25OHD <30ng/ml, siendo de 47% en el grupo de PTH alta vs 19% en el grupo de PTH normal ($P=0.058$), con un OR 1.47 (IC 95% de 1.01-2.14). La prevalencia de FAOE >30U/L fue de 31% en el grupo de PTH alta vs 5% en el grupo de PTH normal ($P=0.050$), con un OR 2.12 (IC 95% de 1.18-3.80). La prevalencia de creatinina >1.2mg/dl fue de 11% en el grupo de PTH alta vs 2% en el grupo de PTH normal ($P=0.057$), con un OR 1.77 (IC 95% de 1.23-2.54). No hubo diferencia significativa entre en la prevalencia de ambos grupos para un nivel de calcio urinario <1.5mg/kg, una cifra de NTx >50nMECO/mM ni DepCr <60ml/min.

Usando el análisis de correlación de Pearson se observó una correlación negativa entre PTH y calcio urinario ($r= -0.237$; $P=0.005$), y entre PTH y DepCr ($r= -0.204$; $P=0.005$); hubo una correlación positiva entre PTH y FAOE ($r= 0.354$; $P=0.005$).

Se observó además una correlación positiva entre el CaU y la depuración de creatinina y negativa entre el CaU y la creatinina sérica, de 0.365 y -0.278 respectivamente ($P=0.001$). Entre los niveles de NTx y FAOE también hubo una correlación positiva ($r= 0.476$; $P=0.001$).

DISCUSIÓN.

La prevalencia descrita en la literatura de PTH persistentemente elevada es del 11 al 40%, con un periodo de seguimiento muy variado. En nuestra cohorte, el promedio de seguimiento fue de un año y medio, y más de 4 años en el 16% de los pacientes.

Otros autores han descrito la asociación entre la elevación persistente de PTH y niveles bajos de 25OHD (1,7). En este estudio no hubo diferencia significativa en los niveles de 25OHD entre los 2 grupos. Sin embargo la prevalencia de niveles $<30\text{ng/ml}$ fue mayor en el grupo de PTH alta con una significancia estadística limítrofe y un incremento leve en el riesgo, posiblemente por el tamaño de la muestra y porque sólo 46% de los pacientes tuvieron determinación de niveles de 25OHD durante su seguimiento.

Aunque se sabe que existe una correlación negativa entre la DepCr y la PTH en los pacientes con falla renal progresiva, y a pesar de que se sabe que existe una correlación positiva entre la PTH y la creatinina sérica. Duh (8) reportó niveles prequirúrgicos más elevados de nitrógeno ureico y creatinina sérica en los pacientes con PTH alta; Bergenfelz (2) reportó una asociación con la alteración de la función renal y la persistencia de PTH alta. Sin embargo en el estudio de Westerdahl (9) no hubo diferencia en la creatinina sérica ni en la DepCr, así como tampoco una correlación entre PTH y DepCr. En nuestra cohorte llama la atención que esta diferencia se encontró cuando hubo una discreta elevación de la creatinina sérica ($>1.2\text{mg/dl}$), aunado con un leve incremento en el riesgo. No se corroboró la correlación entre PTH y creatinina sérica, posiblemente porque se excluyeron los pacientes con creatinina $>1.4\text{mg/dl}$. A pesar de que se encontró una correlación negativa entre PTH y DepCr, no hubo diferencia significativa en la prevalencia de la DepCr $<60\text{ml/min}$, posiblemente por alteraciones en la recolección urinaria.

Haciendo nuevamente referencia al estudio de Westerdahl et al (9), reportaron niveles elevados de los marcadores de formación ósea (osteocalcina y propéptido de colágena tipo I) en los pacientes con persistencia de PTH elevada. En nuestro estudio realizamos la determinación de FAOE como marcador de formación ósea, siendo ésta más elevada en el grupo de PTH alta. No analizamos la densidad mineral ósea en nuestro estudio, sin embargo en la literatura se ha reportado el incremento de ésta después de la paratiroidectomía exitosa. La elevación de FAOE concuerda con este hallazgo. También realizamos la medición de NTx (marcador de resorción ósea) sin encontrar diferencia entre los grupos de PTH alta vs PTH normal, lo cual sugiere que el incremento en la densidad mineral ósea no se debe a una disminución de la resorción ósea, sino sólo a un incremento en la formación.

Los niveles menores fósforo sérico en el grupo de PTH alta, sin diferencia en los niveles de fósforo urinario comparados con el grupo de PTH normal, sugieren mayor captación ósea de este mineral, apoyando el concepto de “hueso hambriento crónico”.

En el estudio de Beyer (5) se observó menor incidencia de PTH alta cuando se administraba calcio y calcitriol de manera rutinaria, lo cual apoya una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D en estos pacientes, así como un incremento en los requerimientos de calcio, apoyando también el concepto de “hueso hambriento crónico”.

CONCLUSION.

La persistencia de la PTH elevada después de una paratiroidectomía exitosa se puede explicar por los siguientes mecanismos:

1) Mayor prevalencia de 25OHD $<30\text{ng/ml}$, que aunque no alcanzó significancia estadística, se observó un incremento leve en el riesgo cuando ésta se encontró $<30\text{ng/ml}$.

2) Los niveles mayores de FAOE sin cambio en los niveles de NTx representan un estado de desacoplamiento óseo en el que hay un aumento en la formación ósea sin incremento en la resorción ósea, dando un balance óseo positivo. Lo anterior puede explicar la ganancia de masa ósea que se ha reportado en algunas series. El depósito de calcio en el hueso durante este proceso de “hueso hambriento crónico” incrementa sus requerimientos, dando lugar a un aumento en las cifras de PTH cuando la ingesta de calcio es insuficiente; los niveles menores de fósforo en el grupo de PTH alta podrían también explicarse por este mecanismo.

3) Leve alteración en la función renal, documentada por mayor prevalencia de creatinina $>1.2\text{ mg/dl}$ en el grupo de pacientes con PTH alta.

ANEXOS.

Tabla 1. Características prequirúrgicas de ambos grupos.

	<i>PTH alta</i> (n=56)		<i>PTH normal</i> (n=54)		<i>P</i>
Sexo (H/M)	7/49		10/44		
Edad (años)	53±14	(17-84)	54±13	(18-78)	0.870
IMC (kg/m ²)	27.1±4.9	(20-39)	25.8±3.7	(17.8-35.7)	0.157
Resección de 3 ½ glándulas	2	(3.6%)	3	(5.5%)	
Ca ⁺⁺ corregido (mg/dl)	11.32±1.25		11.29±1.1		0.911
Fósforo (mg/dl)	2.47±0.5		2.55±0.53		0.397
Creatinina (mg/dl)	0.89±0.32		0.83±0.26		0.255
CaU (mg/24hrs)	310±178		385±205		0.064
CaU (mg/kg)	4.97±2.94		6.41±4.03		0.054
PTH (pg/ml)	399±471	(73-2231)	277±311	(71-1969)	0.111
25OHD (ng/ml)	24.6±7.9	(15/56)	28±8.5	(14/54)	0.274
NTx (nMECO/mM)	149.8±114.8	(15/56)	80.4±39.8	(16/54)	0.040
FAOE (U/L)	57.6±43.1	(13/56)	44.9±19	(9/54)	0.374

H,Hombre; M,Mujer; IMC,Índice de masa corporal

Tabla 2. Características postquirúrgicas de ambos grupos.

	<i>PTH alta</i> (n=56)	<i>PTH normal</i> (n=54)	<i>P</i>
Ca ⁺⁺ corregido (mg/dl)	9.25±0.38	9.24±0.32	0.947
Fósforo (mg/dl)	3.03±0.56	3.32±0.55	0.008
Creatinina (mg/dl)	0.91±0.24	0.82±0.22	0.040
CaU (mg/24hrs)	147±103	179±90	0.102
CaU (mg/kg)	2.32±1.7	2.87±1.48	0.095
Fósforo urinario (mg/24hrs)	509±185	583±200	0.073
DepCr (ml/min)	73.9±28.6	82.8±30.1	0.135
25OHD (ng/ml)	31±13.6 (n=32)	37.6±13.5 (n=16)	0.122
NTx (nMECO/mM)	43.9±28.9 (n=24)	48.9±32.8 (n=18)	0.599
FAOE (U/L)	29.4±8.7 (n=16)	21.3±6.9 (n=18)	0.005

Tabla 3. Comparación de prevalencias postquirúrgicas entre ambos grupos.

	<i>PTH alta</i> (n=56)		<i>PTH normal</i> (n=54)		<i>P</i>	<i>OR(IC95%)</i>
25OHD <30ng/ml	15/32	47%	3/16	19%	0.058	1.47(1.01-2.14)
CaU <1.5mg/kg	18/50	36%	12/49	24%	0.213	1.29(0.88-1.90)
NTx >50 nMECO/mM	7/24	29%	5/18	28%	0.700	1.11(0.65-1.91)
FAOE >30 U/L	5/16	31%	1/18	5%	0.050	2.12(1.18-3.80)
Cr >1.2 mg/dl	6/56	11%	1/54	2%	0.057	1.77(1.23-2.54)
DepCr <60 ml/min	17/52	33%	13/47	28%	0.586	1.12(0.76-1.65)

Tabla 4. Correlaciones postquirúrgicas entre ambos grupos.

	<i>Correlación</i>	<i>P</i>
PTH-25OHD	-0.246	0.092
PTH-CaU	-0.237	0.005
PTH-FAOE	0.354	0.005
PTH-Creatinina	0.170	0.076
PTH-DepCr	-0.204	0.005
Creatinina-25OHD	0.247	0.090
Creatinina-CaU	-0.278	0.001
DepCr-CaU	0.365	0.001
NTx-FAOE	0.476	0.001

Figura 1. Correlación entre depuración de creatinina y calcio urinario
($r= 0.365$; $P=0.001$)

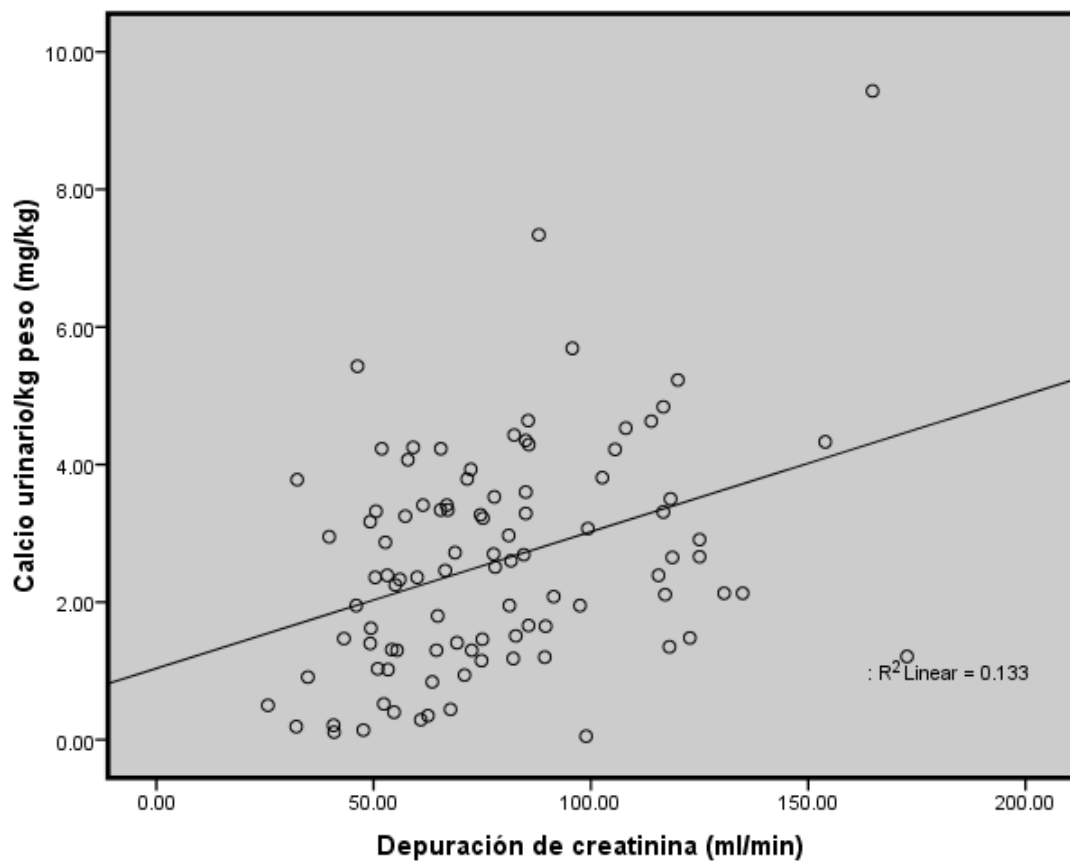


Figura 2. Correlación entre N-telopéptidos y fosfatasa óseo-específica
($r=0.476$; $P=0.001$)

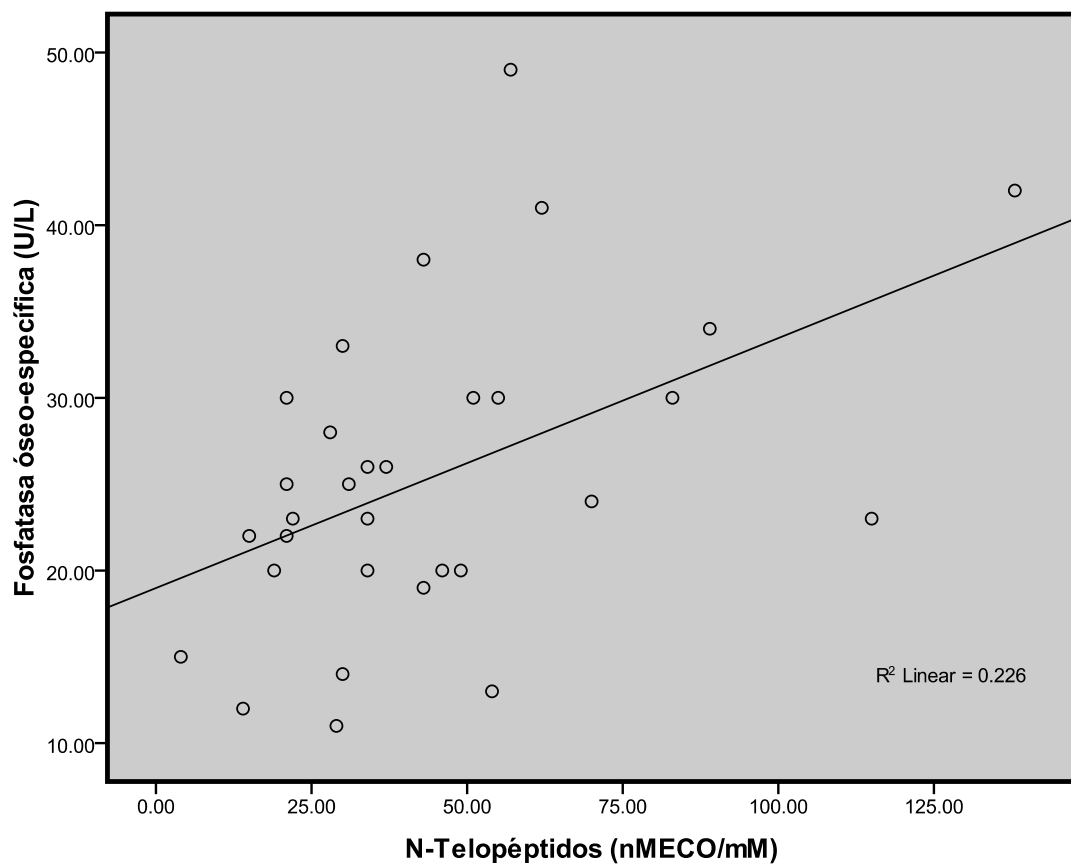


Figura 3. Correlación entre PTH y 25-hidroxi-vitamina D
($r = -0.246$; $P = 0.092$)

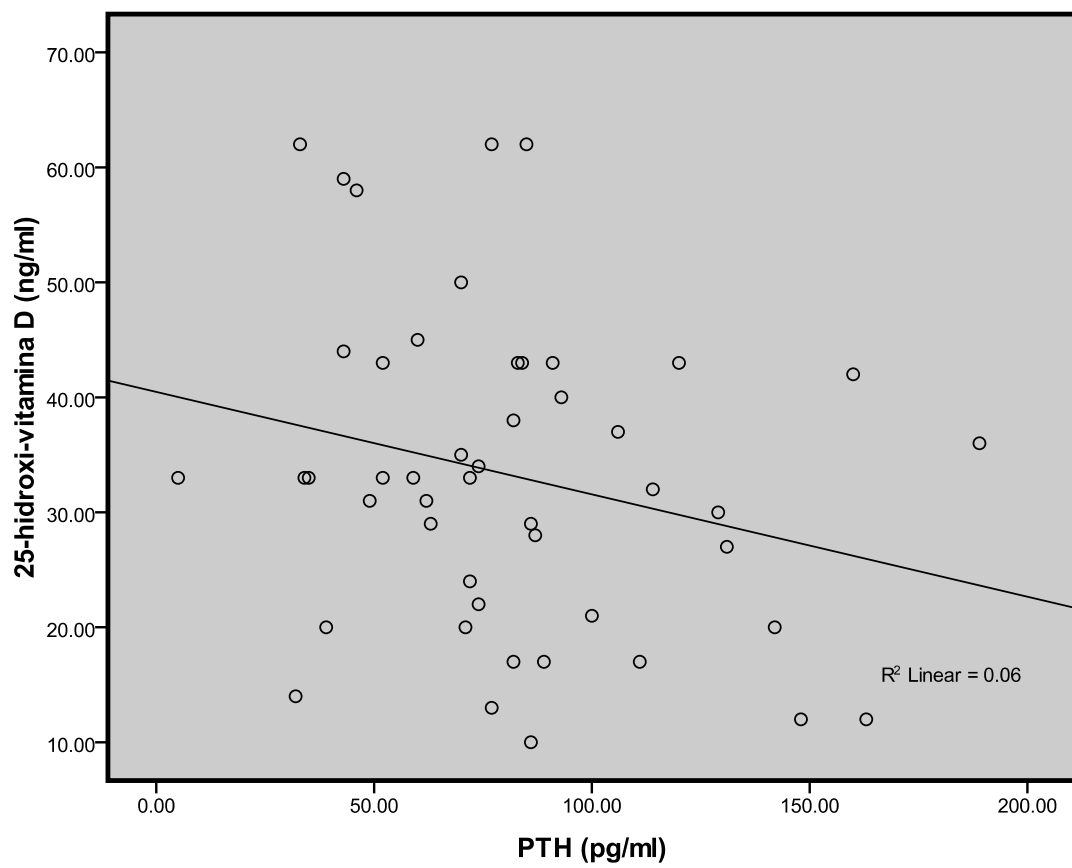


Figura 4. Correlación entre PTH y calcio urinario
($r = -0.237$; $P = 0.005$)

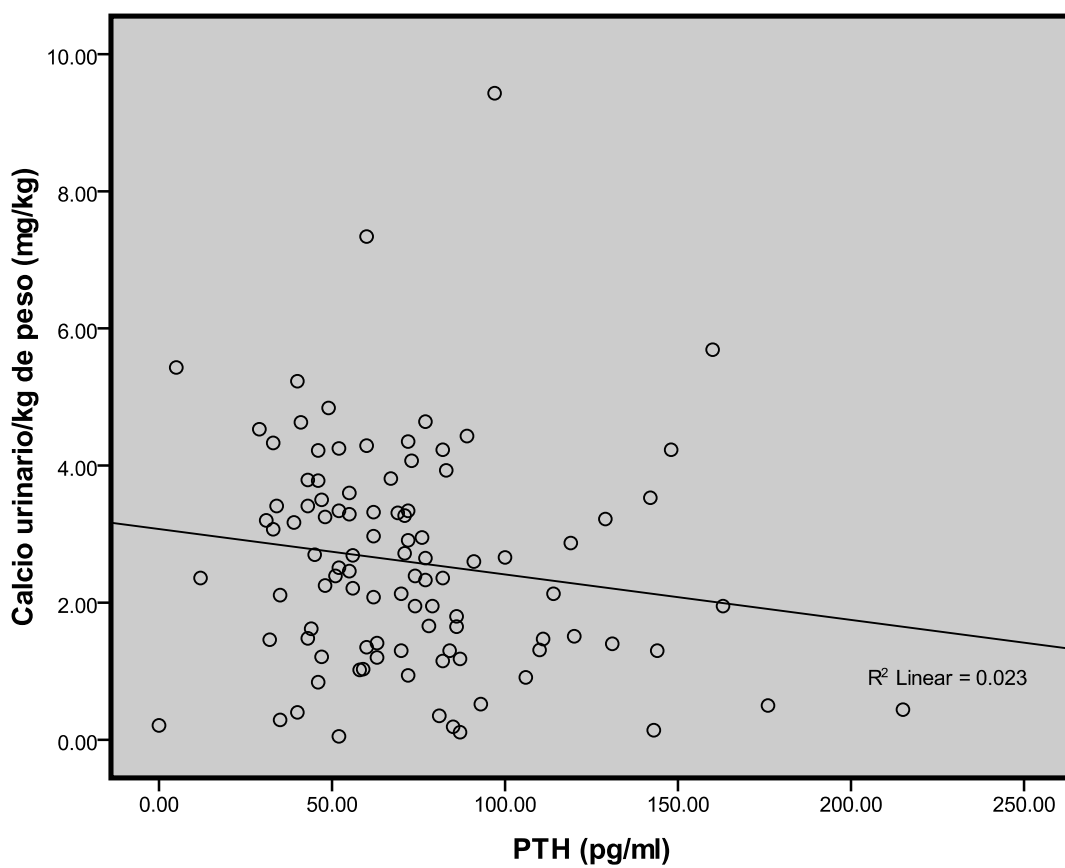


Figura 5. Correlación entre PTH y fosfatasa óseo-específica
($r = 0.354$; $P = 0.005$)

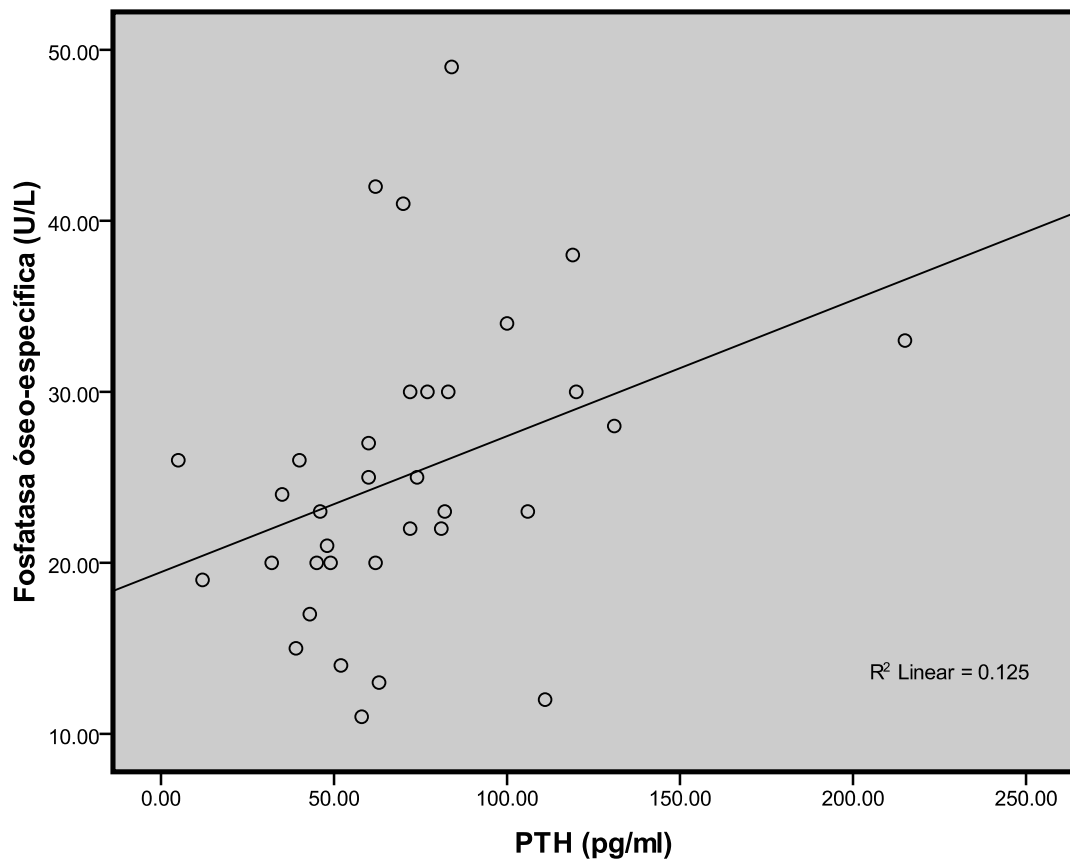
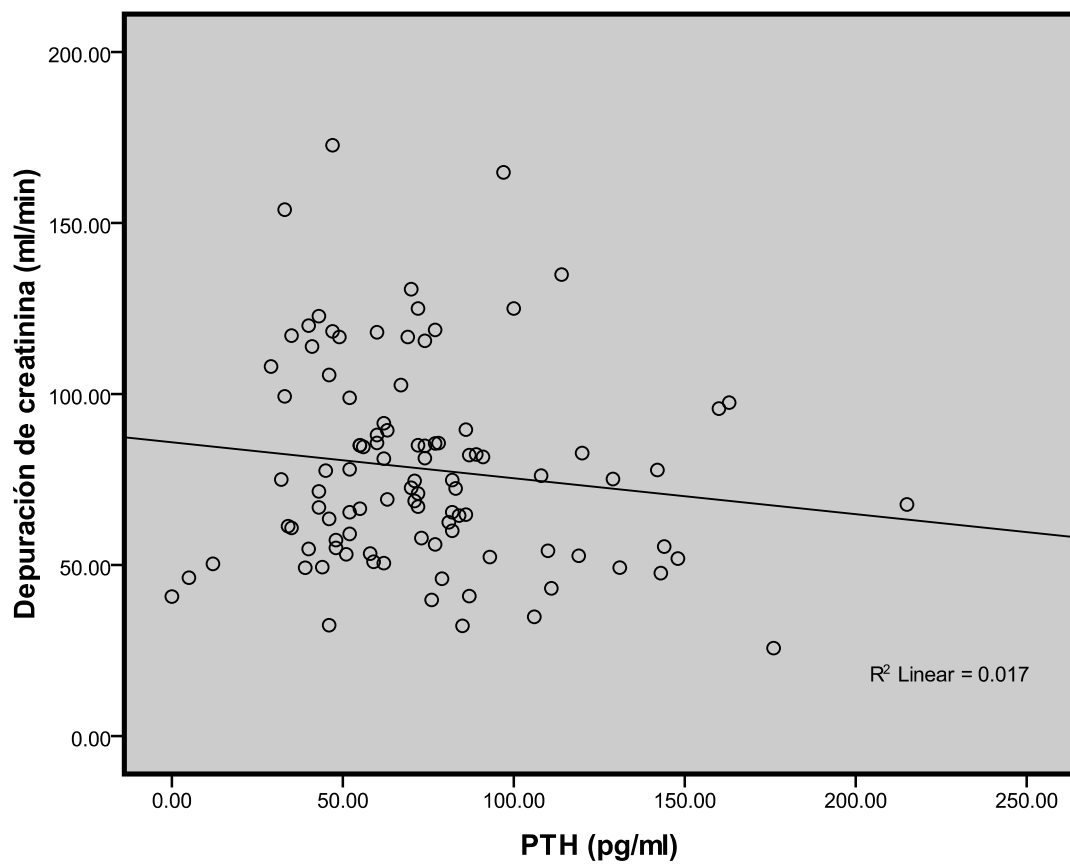


Figura 6. Correlación entre PTH y depuración de creatinina
($r = -0.204$; $P = 0.005$)



BIBLIOGRAFIA

1. Carty SE, Roberts MM, Virji MA, et all. Surgery 2002;132:1086-93.
2. Bergenfelz A, Valdemarsson S, Tibblin S. Surgery 1996;119:624-33.
3. Wang T, Ostrower S, Heller K. Surgery 2005;138:1130-6.
4. Silverberg, et all. Am J Med 1999;107:561-7.
5. Beyer T, Solorzano C, Beyer A, et all. Surgery 2007;141:777-83.
6. Denizot A, Pucini M, Chagnaud C, et all. Am J Surg 2001;182:15-9.
7. Dhillon K, Cohan P, Darwin C, et all. Metabolism 2004; 53:1101-1106.
8. Duh QY, Arnaud CD, Levin KE, et all. Surgery 1986;100:1021-1030.
9. Westerdahl J, Valdemarsson S, Lindblom P, et all. World J Surg 2000;24:1323-1329.