

11209

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES**

**SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO "DR. ERNESTO RAMOS BOURS"**

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA GENERAL

TESIS

**DETERMINACIÓN DE CALCIO SERICO PARA LA
DETECCIÓN TEMPRANA DE HIPERPARATIROIDISMO**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
CIRUGÍA GENERAL**

PRESENTA

DR. JOSÉ GABRIEL LÓPEZ NAVARRO

ASESOR

DR. ERNESTO RIVERA CLAISSE



HERMOSILLO, SONORA

FEBRERO DEL ~~2005~~

2005

0350684



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.

HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA "DR. ERNESTO RAMOS BOURS"
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA Y POSGRADO
SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL

DR. JOAQUIN SANCHEZ GONZALEZ
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA



DR. MARCOS JOSE SERRATO FELIX
JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL

DR. CESAR FRANCISCO GRACIA GOMEZ
TITULAR DEL CURSO DE CIRUGIA GENERAL

DR. ERNESTO RIVERA CLAISSE
ADSCRITO DEL SERVICIO DE CIRUGIA ONCOLOGICA

PROF. JOSE MIGUEL NORZAGARAY MENDIVIL
ASESOR METODOLOGICO

DR JOSE GABRIEL LOPEZ NAVARRO
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE CIRUGIA GENERAL

DEDICATORIA

**A MIS MAESTROS
QUE ME HAN ENSEÑADO EL CAMINO A SEGUIR**

**A MIS PADRES
POR EL APOYO Y AMOR INCOMPARABLE**

**A MI ESPOSA Y MI HIJA
POR LA COMPRESION Y PACIENCIA**

INTRODUCCION

Introducción. La introducción de la determinación de calcio serico rutinaria llevo a un aumento en la década de los 70's en el numero de casos de hiperparatiroidismo, así como en la modificación del cuadro de signos y síntomas de este padecimiento. La incidencia en otros países es en promedio de 112 casos por 100 000 habitantes, en nuestro país no se cuenta con un estudio que muestre la incidencia, así como los signos y sintomas mas comunes del hiperparatiroidismo.

Tipo de estudio. Retrospectivo, transversal, descriptivo y abierto.

Material y métodos. En la primera fase del estudio se evaluaron 3306 pacientes, el 45% fueron mujeres y el 55% hombres, a los cuales se le realizo determinación serica de calcio en el periodo comprendido del 1ro de Enero al 30 de Junio del 2005, se midieron variables demográficas de sexo y edad así como niveles de calcio serico, posteriormente se evaluó a 60 pacientes con hipercalcemia (10.2 mg/dl o mas).

Resultados. Polietapico: En primer lugar se selecciono una muestra de 3306 pacientes a los cuales se les realizo determinación de calcio serico total en el laboratorio del Hospital General del Estado, en el periodo comprendido del primero de Enero al 30 de junio del 2005. 1505 pacientes fueron mujeres (45.5%) y 1801 pacientes fueron hombres (54.5%), el promedio de edad fue de 47 años con un rango de los 4 a los 97 años. El promedio de la determinación de calcio serico fue de 8.38 mg/dl, con un rango de 2.2 a 16.7 mg/dl. Se encontraron 93 pacientes con niveles de calcio serico igual o mayor que 10.2 mg/dl.

De estos 93 pacientes, se excluyeron 23 pacientes por presentar expedientes ilegibles, no se contaba con la información completa o no se contaba con el expediente completo al momento de la consulta.

Se revisaron detalladamente 60 expedientes de pacientes con calcio serico por arriba de 10.2 mg/dl. Se encontró que las determinaciones de calcio sérico en los pacientes con hipercalcemia presentaron un valor promedio de 10.86 mg/dl, con una desviación estándar de 0.87, en un rango de 10.2 a 14.3 mg/dl. Se obtuvo un promedio de edad de 49.5 años, con una desviación estándar de ± 21.8 años, en un rango de 16 a 93 años, 34 pacientes fueron mujeres y 26 hombres. Se investigo sobre la presencia de síntomas gastrointestinales, neurológicos y otros. Finalmente se relacionaron estas variables con la determinación de calcio serico para entablar independencias. Se analizo las principales causas de hipercalcemia.

Conclusiones. La determinación de calcio serico ha modificado el cuadro de los pacientes con hipercalcemia, la mayoría presenta síntomas inespecificos. La principal causa fue el hiperparatiroidismo, seguido de la hipercalcemia asociada a malignidad e hiperparatiroidismo secundario.

INDICE

CAPITULO I MARCO TEORICO

1.1 HISTORIA NATURAL DEL CALCIO	5
1.2 QUIMICA DEL CALCIO	5
1.3 HOMEOSTASIS DEL CALCIO	5
1.4 HIPERCALCEMIA	8
1.5 HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO	10
1.6 HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO	11
1.7 HIPERPARATIROIDISMO TERCARIO	12
1.8 EPIDEMIOLOGIA	13
1.9 MANIFESTACIONES CLINICAS	14
1.10 DIAGNOSTICO	16
1.11 TRATAMIENTO	16

CAPITULO II MATERIAL Y METODOS

2.1 PROBLEMA	18
2.2 HIPOTESIS	18
2.3 OBJETIVOS	18
2.4 JUSTIFICACION	18
2.5 DISEÑO DEL ESTUDIO	18
2.6 DESCRIPCION DE LA MUESTRA	18
2.7 ANALISIS ESTADISTICO	19
2.8 RESULTADOS	19

CAPITULO III CONCLUSIONES

3.1 DISCUSIÓN	37
3.2 CONCLUSIONES	38

BIBLIOGRAFIA	40
ANEXOS	42

CAPITULO I MARCO TEORICO

1.1 HISTORIA NATURAL DEL CALCIO.

Aunque no fue descubierto hasta 1808, por Davy, el calcio es uno de los elementos mas comunes en la tierra, representa aproximadamente el 3.4% de la corteza terrestre.¹ Se encuentra en los tres tipos mas comunes de rocas (ígnea, metamórfica y sedimentaria), así como en grandes concentraciones (10mmol/L) en el agua salada.²

Debido a la biomineralización, las sales de calcio forman parte de la estructura esquelética de los organismos vivos desde la época precambriana. Adicionalmente a sus roles estructurales, el calcio mantiene una carga eléctrica, que lo hace imprescindible como cofactor para enzimas y proteínas. También actúa como segundo mensajero intracelular. Debido a sus propiedades de enlace y valencia es un factor importante en las células eucariotas.

1.2 QUIMICA DEL CALCIO.

Debido a su tamaño y configuración electrónica, el calcio puede interactuar en enlaces coordinados con una variedad de ligandos o donadores de electrones. Los ligandos que tienen más de un átomo con la misma molécula se les conoce como ligandos polidentados. Estos ligandos son creados por el calcio, son fuertes o quelantes y pueden ser utilizados como amortiguadores.² El numero de enlaces de átomos que un ion metálico puede coordinar se le conoce como numero de coordinación, a diferencia de el ion magnesio que tiene un numero de coordinación de 6, el calcio puede coordinar hasta 10 enlaces. Esta flexibilidad le brinda al calcio al diferencia con otros iones de crear enlaces entres sustancias orgánicas e inorgánicas. De esta manera el calcio se une a fosfatos, carbonatos y sulfatos, que son relativamente insolubles y forman parte de la estructura esquelética.³

Los enlaces orgánicos del calcio incluyen ácidos mono y dibásicos, aminoácidos, nucleótidos y azucars. Finalmente el calcio puede tener enlaces polímeros y polivalentes, como lo son las calmodulinas.^{4, 5}

1.3 HEMOSTASIS DEL CALCIO.

En el adulto promedio se encuentran entre uno y dos kilos de calcio, el 99% esta presente en el hueso, el cual sirve como un vasto reservorio para obtener los requerimientos hemostáticos. El calcio en su fase mineral que se encuentra en la superficie de los huesos esta en equilibrio con el que se encuentra en el liquido extracelular, pero solo una pequeña fracción de este reservorio (aproximadamente el 0.5%) es intercambiable.⁶

El calcio en el líquido extracelular se considera fundamental para una gran variedad de funciones y es muy constante. Para mantener la homeostasis el calcio debe tener un rango entre 8.2 y 10.2 mg/dl.

El control del calcio sérico en especies mamarias depende de la interacción de tres hormonas (Paratohormona, calcitonina y vitamina D) y tres órganos blanco (hígado, hueso e intestino).

En los vertebrados terrestres, la fuente de calcio es mediante la dieta. La ingesta de calcio óptima se define como aquella cual permite alcanzar la masa adulta ósea. Los requerimientos de calcio varían durante la vida, empezando aproximadamente en 400 a 600 mg por día en infantes, antes de la pubertad, la ingesta de calcio recomendada es de 800 a 1200 mg por día, la cual aumenta a 1500 mg durante la adolescencia.

Durante el embarazo y la lactancia materna la ingesta de 1500 mg por día es ideal para mantener las reservas de este electrolito, ya que aproximadamente 160 a 300 mg son utilizados para la producción de leche. La dosis de 1500 mg diarios aparentemente no causa daño al ser administrada, pero si esta excede los 4 gr, puede saturar los mecanismos homeostáticos del calcio que están diseñados para proteger al organismo de la hipercalcemia, particularmente en los pacientes con hiperparatiroidismo, sarcoidosis y a los cuales se les administra vitamina D de forma exógeno.

Cuando existen ligeros cambios en la concentración de calcio sérico (disminución del 1 a 2%), rápidamente hay un aumento en la secreción de paratohormona y se reestablece el calcio sérico a niveles normales.⁷ En el riñón, la paratohormona estimula la reabsorción renal tubular de calcio y la excreción de fósforo y aumenta la síntesis de la forma activa de vitamina D. En el proceso de mantener el balance de calcio ingerido y excretado, el riñón filtra aproximadamente 10 000 mg de calcio por día, absorbiendo el 98% y excretando el 2%. Una gran variedad de factores influyen en este proceso.⁷ La excreción de calcio urinario aumenta conforme la ingestión de calcio. La excreción de calcio urinario es facilitada con el aumento en la dieta de cloruro de sodio debido a la inhibición de la reabsorción de calcio a nivel del tubulo proximal como resultado de la expansión de volumen, esto es utilizado como tratamiento de hipercalcemia severa. La excreción de calcio también se aumenta con la utilización de diuréticos de asa y tiazidas. La paratohormona bloquea el cotransporte de fósforo sodio dependiente en el tubulo proximal y distal lo que resulta en un aumento de excreción de este. La paratohormona aumenta la excreción de calcio a nivel del tubulo proximal, pero aumenta la absorción en el tubulo distal lo que resulta en un aumento de calcio sérico, a su vez, activa la enzima 1-alfa-hidroxilasa que convierte a la vitamina D en su metabolito más activo, con lo que se aumenta la absorción de calcio y fósforo a nivel intestinal, así como la movilización del calcio óseo. En un mecanismo de retroalimentación

negativa, la vitamina D actúa sobre los receptores VDR lo que inhibe la transcripción genómica de la paratohormona, la secreción de esta y la proliferación celular paratiroidea, contrariamente niveles bajos de vitamina D se han visto en los pacientes con uremia y aquellos con hiperplasia de paratiroides.^{8,9}

Como resultado de las acciones de la paratohormona en los órganos blanco, el aumento del calcio extracelular es detectado por la glándula paratiroidea y la secreción es moderada por un mecanismo de retroalimentación negativa. A diferencia de otros mecanismos secretores, existe una relación inversa no proporcional de concentración de calcio extracelular y niveles de hormona paratiroidea, una disminución de calcio sérico ligera, resulta en una gran liberación de hormona paratiroidea. Brown¹⁰ ha descrito una relación sigmoidal entre el calcio y la paratohormona usando cuatro parámetros: el punto secretorio máximo y mínimo, la concentración media de calcio que produce una secreción máxima y la modificación de la curva por la concentración de calcio. Primeramente el punto máximo de liberación de paratohormona, está modificado en hacia la derecha en los pacientes con adenoma paratiroideo, y en algunos pacientes con hiperparatiroidismo primario. En segundo lugar existe una secreción mínima de paratohormona independientemente de los niveles de calcio sérico, de esta forma los pacientes con una masa en la glándula paratiroides, o en pacientes con células muy sensibles, pueden resultar en un exceso de excreción de paratohormona. Finalmente la curva de este modelo representa la conducta de las subpoblaciones de células paratiroides.

r

1.4 HIPERCALCEMIA.

Las causas de hipercalcemia son multifactoriales, se muestran en la siguiente tabla:

CLASIFICACION DE LAS CAUSAS DE HIPERCALCEMIA

- I. RELACIONADAS A LA GLANDULA PARATIROIDES
 - A. HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO
 1. ADENOMAS
 2. HIPERPLASIA
 3. CARCINOMA
 4. NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLE
 - B. TERAPIA CON LITIO
 - C. HIPERCALCEMIA HIPOCALCIURICA FAMILIAR
- II. RELACIONADAS A MALIGNIDAD
 - A. TUMORES SÓLIDOS CON METASTASIS
 - B. TUMORES SÓLIDOS CON MEDIADORES HUMORALES
 - C. ENFERMEDADES HEMATOLOGICAS MALIGNAS
- III. RELACIONADAS A VITAMINA D
 - A. INTOXICACION POR VITAMINA D
 - B. SARCOIDOSIS Y OTRAS ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS
 - C. HIPERCALCEMIA IDIOPATICA DE LA INFANCIA
- IV. ASOCIADA A UN AUMENTO EN LA REABSORCION OSEA
 - A. HIPERTIROIDISMO
 - B. TIAZIDAS
 - C. INMOVILIZACION
 - D. INTOXICACION POR VITAMINA A
- V. ASOCIADA A INSUFICIENCIA RENAL
 - A. HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO SEVERO
 - B. INTOXICACION POR ALUMINIO
 - C. SINDROME DE LA LECHE ALCALINA

Fauci et al., Harrison's Principles of Internal medicine. USA McGraw-Hill 1998.

Las causas relacionadas a hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario serán revisadas en otros puntos.

El litio utilizado en la terapia de la depresión bipolar y otros trastornos psiquiátricos, causa hipercalcemia en el 10% de los pacientes. Las glándulas paratiroides están involucradas en el proceso y la paratohormona puede estar elevada en este tipo de pacientes. La hipercalcemia depende del tratamiento con litio y generalmente remite cuando este se suspende, aunque en algunos casos un adenoma puede estar presente.

La hipercalcemia hipocalciurica familiar es una enfermedad con un factor autosómico dominante y su fisiopatología se debe a un defecto en el receptor de calcio serico de la glándula paratiroides y el tubulo renal, lo que causa una inadecuada secreción de paratohormona y una excesiva reabsorción de calcio.

La hipercalcemia asociada a malignidad es la forma más común de hipercalcemia en pacientes hospitalizados y es segunda en frecuencia solo después del hiperparatiroidismo primario. Aproximadamente el 10 al 25% de los pacientes con carcinomas escamosos, carcinoma de ovario, mieloma múltiple, adenocarcinoma renal o carcinoma mamario presentaran hipercalcemia a lo largo de su enfermedad. Una gran porción de estos pacientes presentaran signos y síntomas característicos de hipercalcemia. Esta generalmente ocurre en las últimas etapas del cáncer y tiene un mal pronóstico. En la mayoría de las series estudiadas, el tiempo promedio de un paciente con cáncer en desarrollar hipercalcemia antes de su muerte es de 4 a 6 semanas.¹¹

La hipercalcemia asociada a malignidad fue descrita a principios de siglo, pero la comprensión de su fisiopatología ha llegado con las investigaciones realizadas en los últimos 20 años. El 20% de los pacientes con hipercalcemia asociada a tumores, presenta una forma de hipercalcemia que tiene directa relación con el esqueleto, un síndrome denominado hipercalcemia local osteolítica, se encuentra principalmente en los pacientes con carcinoma mamario, mieloma múltiple, leucemia y linfoma, en estos pacientes la hipercalcemia esta asociada a una extensa metástasis ósea del tumor. Las células malignas en la medula ósea secretan citocinas que activan los osteoclastos, de esta forma activan la reabsorción ósea que lleva a hipercalcemia, supresión de la secreción de hormona paratiroidea, hiperfosfatemia, y disminución de los niveles de vitamina D. Generalmente el diagnostico es clínico y no es necesario realizar ningún estudio bioquímica.

El segundo tipo de hipercalcemia que presentan estos pacientes se relaciona principalmente a carcinomas escamosos, carcinomas mamaros y renales, los cuales no presentan metástasis óseas, y donde el tumor y la producción de factores humorales que son responsables de la hipercalcemia juegan un papel importante en la fisiopatología.

Varias hormonas, análogos de hormonas, factores de crecimiento y citocinas han sido asociadas a este padecimiento denominado humoral, pero en 1987, después del descubrimiento de la proteína relacionada a la paratohormona, quedo claro que muchos de los tumores sobreproducen esta proteína. La proteína relacionada a la paratohormona que forma parte en la producción de hormona paratiroidea, pero que es distinta de esta, puede unirse a los receptores de la paratohormona a nivel renal lo que provoca una disminución en la excreción de calcio serico y por lo tanto un aumento de este a nivel extracelular. Generalmente el diagnostico de este tipo de hipercalcemia suele ser clínico, pero en la actualidad se cuenta con pruebas para medir la proteína a nivel serico.

1.5 HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

El hiperparatiroidismo primario es causado por una inapropiada secreción de paratohormona debido a un adenoma, hiperplasia o carcinoma de paratiroides. En el hiperparatiroidismo existen dos aspectos importantes para el aumento del calcio sérico: un aumento en la actividad proliferativa de las células (glándulas aumentadas de tamaño), y una disminución de la sensibilidad de las células a la inhibición secretora del calcio.

Existen factores genéticos fundamentales en el hiperparatiroidismo primario, de hecho, los múltiples estudios realizados a pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y 2, hipercalcemia hipocalcémica familiar, síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular y síndromes hiperparatiroides familiares esporádicos han iluminado muchos de los aspectos de la función celular de las hormonas paratiroides.

El hiperparatiroidismo primario es el signo más común en los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1, ocurriendo en 87 al 97% de los casos.¹² Este síndrome se sitúa en el cromosoma 11q13, y el gen MEN 1 que codifica una proteína de 610 aminoácidos, MENIN fue reportada en 1997.¹³ En diferentes individuos se ha visto constantemente que la proteína MENIN es un supresor de tumores, sin su presencia, crecen múltiples tumores endocrinos. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 1, son muy parecidas a aquellas de los pacientes con hiperparatiroidismo primario esporádico, pero el promedio de edad de los pacientes con neoplasia endocrina múltiple es menor, aproximadamente la edad de inicio de la enfermedad es de 25 años, mucho menor que en el hiperparatiroidismo primario, sin embargo para la edad de 50 años, el 100% de los miembros de la familia con neoplasia endocrina múltiple tendrán hiperparatiroidismo primario.

El hiperparatiroidismo también ocurre en los pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2, pero la incidencia es menor (5 a 20%). La neoplasia endocrina múltiple tipo 2A y 2B y carcinoma medular de tiroides familiar son resultado de la mutación del proto-oncogen RET. RET codifica un receptor de tirosin-cinasa, y las mutaciones, al parecer activan el oncogen en vez de activar al gen supresor del tumor.¹⁴

En el síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular, los pacientes presentan un tipo de hiperparatiroidismo agresivo (adenoma o carcinoma) y tumores fibrosos de la mandíbula o el maxilar. Las lesiones asociadas incluyen una gran variedad de lesiones renales benignas y malignas. El gen que codifica este síndrome, se encuentra en la región 1q21-31 y no ha sido encontrado aun, en la región de susceptibilidad para carcinoma prostático familiar, se cree que este gen pueda ser un supresor de tumor.

Algunas familias han sido reportadas con hiperparatiroidismo familiar sin ningunas manifestaciones clínicas asociadas a neoplasia endocrina múltiple. En muchos de estos pacientes un seguimiento clínico descubrirá el desarrollo de una enfermedad, en otros casos, un análisis genético identificará la presencia de mutaciones en los genes MEN, HRPT/2 o CaR. Sin duda, se deben de realizar estudios clínicos y genéticos en pacientes que presenten un historial familiar que sugiera esta enfermedad. Los pacientes con hiperparatiroidismo familiar sin neoplasia endocrina múltiple presentan una enfermedad multiglandular e hipercalcemia severa, estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de carcinoma de paratiroides.

Usando herramientas moleculares que se desarrollaron para estudiar a los padecimientos familiares, otros científicos han investigado a los pacientes con tumores esporádicos de glándula paratiroides, encontrando en la mayoría de los casos que existe la activación de los genes antes mencionados, así como la inactivación de los genes supresores de tumor.

En el 20 a 40% de los adenomas paratiroides, se ha identificado una inversión en el cromosoma 11, normalmente localizada en 11q15, y en yuxtaposición del gen 11q13, lo que resulta en la expresión de PRAD 1, una proteína que está inmiscuida en el ciclo regulatorio de las células de la glándula paratiroides. En estos pacientes con hiperparatiroidismo primario, la expresión del receptor de calcio en el tejido paratiroideo se encuentra disminuido, esta información sugiere que las anomalías en la secreción de paratohormona, se debe a un inadecuado control de crecimiento de la glándula, y no a una aumentada secreción hormonal.

El hiperparatiroidismo ocurre con aumentada frecuencia en pacientes con antecedente de radiación en cabeza y cuello.¹⁵ En la mayoría de los casos reportados asociados a radiación que fueron confirmados quirúrgicamente, fueron más comunes los adenomas y ocuparon las glándulas superiores, probablemente relacionados a la localización de las radiaciones.

El continuo estudio de la genética del hiperparatiroidismo ayudará a elucidar los mecanismos moleculares que hacen que se desarrollen estas enfermedades.

1.6 HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

La causa más común de hiperparatiroidismo secundario es la insuficiencia renal crónica. La hiperplasia de las glándulas paratiroides y el aumento de los niveles séricos de hormona paratiroidea ocurren al principio del desarrollo de la falla renal. Los principales factores responsables de este proceso son: la retención de fósforo, disminución en

los niveles de calcitriol, hipocalcemia y la resistencia esquelética de la acción de la paratohormona.

El rol de la retención de fósforo para el desarrollo de hiperparatiroidismo ha sido estudiado por Delmez y Stapolsky.¹⁶ y por Marlin y Stapolsky.¹⁶

Ellos, diseñaron un modelo llamado de intercambio, el cual ha sido validado por muchos estudios clínicos y experimentales. En este modelo, el aumento del fósforo circulante como resultado de la disminución de la función renal disminuye la concentración sérica de calcio y de esta forma estimula la liberación de paratohormona por las glándulas paratiroides. La hormona paratifoidea disminuye la reabsorción tubular de fósforo, lo que promueve la excreción de fósforo y lleva a mantener los niveles de calcio y fósforo normales a expensas de intercambiar esta homeostasis por niveles elevado de paratohormona.

A nivel de la célula paratiroidea, varios mecanismos actúan para perpetuar el estado hiperparatiroideo. Existe una disminución en la sensibilidad al calcio sérico, debido principalmente a una disminución de la expresión del receptor. Los niveles de RNA mensajero de paratohormona aumentan, los niveles de fósforo regulan considerablemente a este mensajero. La actividad celular proliferativa de la glándula esta aumentada por la disminución de calcio sérico. El calcitriol juega un papel fundamental en la síntesis (por una regulación transcripcional) y regulación de la secreción de hormona paratiroidea y su disminución en la falla renal mantiene el estado de hiperparatiroidismo.

Las principales complicaciones del hiperparatiroidismo secundario son esqueléticas, como la osteodistrofia renal, un padecimiento multifactorial de la remodelación ósea. La osteodistrofia renal se puede clasificar según los hallazgos histológicos y su patogénesis en: osteítis fibrosa, osteomalacia, enfermedad ósea adinámica, leve o mixta.

1.7 HIPERPARATIROIDISMO TERCIARIO

Se define como hiperparatiroidismo terciario, al hiperparatiroidismo secundario persistente después de un exitoso trasplante renal, y se debe principalmente a una función autónoma del tejido de la glándula paratiroides. La incidencia y significancia clínica de las anomalías postrasplante en la regulación del calcio sérico todavía se encuentran en debate. El estudio más completo acerca del tema, hecho por Diethelm.¹⁷ Es una serie de 368 pacientes con trasplante renal reportados en 1982, 31% de los pacientes experimentaron hipercalcemia después del trasplante, y de estos, el 64% se resolvieron en un periodo de 1 a 3 años después de la cirugía. El 36% de los pacientes con hipercalcemia continuo presentando anomalías en el metabolismo del calcio, y el 5% de los paciente requirió de tratamiento quirúrgico en

un periodo mediato (meses a 9 años). Las indicaciones para cirugía usualmente fueron: disminución de la función renal o evidencia de enfermedad ósea. Recientemente, Millak y colaboradores¹⁸ reportaron en estudios metabólicos a un grupo de pacientes normocalcémicos y que habían sido sometidos a trasplante renal, que estos pacientes necesitaban una mayor concentración de calcio sérico para suprimir la liberación de paratohormona, en comparación con el grupo control, pero la densidad ósea y los niveles urinarios de hidroxiprolina no fueron medidos en estos pacientes, como resultado los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad no han sido esclarecidos.

A pesar de que este estudio sugiere que algunas de las anomalías del hiperparatiroidismo secundario persisten en la mayoría, si no es que todos los pacientes con trasplante renal, las indicaciones para paratiroidectomía se limita a aquellos pacientes que presentan hipercalcemia persistente después de seis meses de realizado el trasplante, hipercalcemia durante los primeros 6 meses de cirugía de trasplante que afecta la función renal, niveles elevados de paratohormona y el desarrollo de calcificaciones renales o ureterales o fracturas esqueléticas con o sin hipercalcemia.

El hiperparatiroidismo terciario se ha utilizado para referirse a pacientes con un hiperparatiroidismo secundario persistente en donde la hipercalcemia se desarrolla. Otro termino relacionado es el hiperparatiroidismo secundario refractario, que denota a los pacientes con secreción de hormona paratiroidea no suprimible, pero se encuentran normocalcémicos. En las dos instancias, existe la implicación de que el tejido de la glándula paratiroides ha alcanzado un estado autónomo y que, por lo tanto no es susceptible a tratamiento medico. Estos pacientes deben de ser considerados para tratamiento quirúrgico.

1.8 EPIDEMIOLOGIA

En la actualidad, no existen series que muestren la epidemiología del hiperparatiroidismo en nuestro país. Granados y colaboradores¹⁹ muestran una prevalencia de 100 casos por cada 100 000 personas, siendo los tumores paratiroides mas comunes en las mujeres (relación 3 a 1) y la edad media del diagnostico es de 57 años, en un intervalo de 16 a 87 años.

En varios estudios que datan desde 1969, cuando se inicio la determinación de calcio sérico de forma rutinaria, se ha encontrado una prevalencia que va de los 100 a 200 casos por cada 100 000 personas en diferentes poblaciones de hospitales.^{20, 21} En Europa se ha estimado una prevalencia de hasta 520 casos por cada 100 000 personas.²² En un estudio realizado sobre una población definida, y en donde se les realizo

de forma rutinaria determinaciones calcio serico se encontró la siguiente prevalencia por grupos de edad, que se muestra en la tabla siguiente: Nuevos casos por cada 100,000 personas.

Edad (años)	Hombres	Mujeres
<39	5	8
40-50	26	104
>60	92	189
Total	18	56

(Heath H III, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperthyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. New England Journal of Medicine 1980; 302:189)

Tomando en cuenta estos datos, la incidencia de hiperparatiroidismo en nuestro país se debe presentar de forma parecida, aproximadamente 78 casos por cada 100 000 personas, ya que no existen programas de medición de calcio rutinario.

1.9 MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones características del hiperparatiroidismo las causa la hipocalcemia, pero hasta en un 50% de los casos los pacientes cursan asintomáticos. El uso de la determinación de calcio serico ha modificado no solo la incidencia en los últimos años sino también la forma como se presenta el cuadro. Antes de el uso de pruebas serologicas, tres cuartas partes de los pacientes se presentaba con enfermedad renal, principalmente nefrocalcinosis, un tercio presentaba manifestaciones esqueléticas y en algunos pacientes raramente ambas complicaciones. Actualmente los síntomas de la hipercalcemia son muy variados e inespecíficos, su severidad se encuentra relacionada a la magnitud y la rapidez del cuadro. Muchas de las manifestaciones son sutiles y solo salen a la vista en retrospectiva, después de que la causa de hipercalcemia es tratada. Esto ha generado controversia sobre la necesidad de tratamiento quirúrgico en los pacientes ancianos y sobre todo en los de alto riesgo. En un inicio las manifestaciones dependen de la severidad de la hipercalcemia y son principalmente muy vagas, lo que causa que el paciente no busque atención medica.²³

A continuación se muestra en la siguiente tabla los principales síntomas que los pacientes con hipercalcemia:

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA HIPERCALCEMIA

NEUROLOGICAS

Leta:gia
Confusión
Coma
Cefalea
Depresión
Paranoia
Debilidad muscular
Hiporreflexia
Incontinencia urinaria
Pérdida de la memoria
Pérdida de la audición
Ataxia

CARDIOVASCULAR

Cambios ECG (QT corto, T amplia)
Bradicardia
Bloqueo cardiaco
Hipertensión

RENAL

Polidipsia
Uremia
Cólico renal
Nefrocalcinosis

GASTROINTESTINALES

Constipación
Anorexia
Nausea y vómitos
Polidipsia
Pérdida de peso
Pancreatitis
Úlcera péptica
Dolor abdominal

OTROS

Keratopatía en banda
Conjuntivitis
Cambios en la visión
Prurito
Mialgias
Trombosis

Greenfield et al., *Nyhus scientific principles and practice of surgery. Second edition*

Las principales complicaciones clínicas son: enfermedad ósea y litiasis renal, la mayoría de los pacientes presentan enfermedad litiasica renal, esta asociación fue hecha primeramente en 1930. Desde este tiempo, se ha visto que la enfermedad litiasica renal no se encontraba asociada a enfermedad ósea, salvo en los casos muy avanzados. Comparados con los pacientes que presentan complicaciones óseas, los pacientes con litiasis renal presentan niveles moderados de hipercalcemia y paratohormona, mayores concentraciones de calcitriol, y una elevada excreción urinaria. Los factores de riesgo que se encuentran implicados para que un paciente con hiperparatiroidismo presente litiasis renal no han sido bien esclarecidos.

La enfermedad ósea producida por el hiperparatiroidismo en su forma mas clásica y severa es la osteítis fibrosa, se ve en el 5 al 15% de los pacientes con este padecimiento, los síntomas más comunes son dolor óseo y fracturas patológicas. Los cambios en las estructuras óseas generalmente son demostrables en radiografías simples de manos, la reabsorción ósea es evidente en la segunda falange de los dedos índice o medio.

1.10 DIAGNOSTICO.

Con el advenimiento de programas de determinación de calcio serico rutinario, el diagnostico de pacientes asintomáticos es cada día mayor, en algunas series hasta del 50%. De las manifestaciones clínicas, solo los cambios óseos son patognomónicos de la enfermedad. Usualmente la evaluación diagnostica se basa en las concentraciones elevadas de calcio, y el diagnostico se hace por exclusión, descartando las principales causas de hipercalcemia.

Exceptuando en los pacientes con deformidades óseas, la exploración física no esclarece la causa de hipercalcemia, las paratiroides afectadas generalmente nunca son palpables, excepto en el carcinoma de paratiroides, y si palpa una masa en la región anterior del cuello usualmente es a causa de enfermedad de tiroides.

La hipercalcemia es la más importante manifestación diagnostica de hiperparatiroidismo, sin embargo, en casos tempranos o leves, en estudios seriados, se puede encontrar una fluctuación de los niveles de calcio serico entre valores altos y normales. Generalmente los falsos positivos para hipercalcemia resultan de una inadvertida hemoconcentración o una elevada concentración de proteínas sericas como la albúmina. No existe una ventaja al medir calcio ionizado del calcio total.

En Estados Unidos, la medición de paratohormona se ha convertido en una herramienta importante para el diagnostico de hiperparatiroidismo, pero el hallazgo solamente de niveles plasmáticos elevados de paratohormona no realiza el diagnostico, sin embargo si se encuentran elevados niveles de calcio serico, esto establece el diagnostico.

La paratohomona aumenta la excreción de fosfato por vía urinaria, y generalmente el 50% de los pacientes presentan hipofosfatemia, sin embargo en los pacientes con falla renal los niveles de fosfato serico se encuentran normales o elevados.

Ya establecido el diagnostico de hiperparatiroidismo primario, la utilización de métodos radiológicos para saber si es una enfermedad multiglandular se han ido perfeccionando con el tiempo, actualmente el método mas utilizado es el del radionutleolido sestamibi.

1.11 TRATAMIENTO.

La mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo, presentan niveles de calcio estables. Sin embargo una crisis hipercalcemica es una emergencia que pone en riesgo la vida y generalmente se encuentra en pacientes con hipercalcemia asociada a malignidad, pero puede complicar el hiperparatiroidismo primario. Se define como crisis hipercalcemica a determinaciones de calcio serico mayores a 14 mg/dl que se encuentran asociadas a síntomas agudos, como arritmias

cardíacas, trastornos neurológicos y depleción de volumen. En estos casos el tratamiento médico tiene dos objetivos, aumentar la excreción de calcio por vía renal y disminuir la reabsorción ósea. El tratamiento inicial va encaminado a la restitución de volumen con solución salina, esto obliga a una diuresis de calcio, se utilizan de forma simultánea, los diuréticos de asa que facilitan la excreción urinaria de calcio. En casos de insuficiencia renal aguda, la diálisis peritoneal o hemodiálisis está indicada.

El tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario es exitoso en el 95 al 98% de los casos, generalmente el fracaso del tratamiento se debe a la mala localización de un adenoma o glándulas ectópicas, así como hiperplasia. El 50% de los casos de hiperparatiroidismo primario cursan asintomáticos, aunque la mayoría de ellos presente signos y síntomas que no atribuyen a una causa y que mejoran con la cirugía. Por esta razón existe gran controversia sobre si se realiza tratamiento quirúrgico o no, en este tipo de pacientes. Debido a esta problemática, los institutos nacionales de salud en una conferencia sobre desarrollo realizada en 1990 convinieron las siguientes indicaciones para tratamiento quirúrgico:

24

1. Niveles de calcio sérico mayores a 11.5-12 mg/dl.
2. Depuración de creatinina reducida en un 30% para la edad, en ausencia de otra causa.
3. Excreción urinaria de calcio en 24 horas mayor a 400 mg/dl.
4. Masa ósea reducida dos desviaciones estándar, comparada con la edad, sexo y raza control.
5. Pacientes que solicitan la cirugía, o en aquellos donde no se pueda realizar un seguimiento prolongado.
6. Pacientes jóvenes (<50 años).

CAPITULO II MATERIAL Y METODOS.

2.1 PROBLEMA:

Cual es la frecuencia de hiperparatiroidismo dependiendo de los niveles de calcio, en el hospital general del estado?

2.2 HIPOTESIS:

Si se determina el calcio serico en pacientes asintomáticos, es probable que se detecten de forma temprana casos de hiperparatiroidismo, así como otro tipo de cáncer. Así mismo, se pueda realizar tratamiento quirúrgico en estos pacientes.

2.3 OBJETIVOS:

GENERAL; Conocer la relación entre los síntomas de hipercalcemia e hiperparatiroidismo y los niveles de calcio serico en nuestra población.

SECUNDARIOS; Identificar los primeros síntomas del hiperparatiroidismo e hipercalcemia en los pacientes del Hospital General del Estado.

Dar tratamiento quirúrgico oportuno a los pacientes con hiperparatiroidismo primario.

2.4 JUSTIFICACION:

Concientizar a los médicos del Hospital general del estado, de los síntomas inespecíficos del hiperparatiroidismo.

Disminuir la incidencia de patologías asociadas al hiperparatiroidismo como la urolitiasis, nefrocalcinosis y fracturas patológicas.

Disminuir los costos médicos de los pacientes con hiperparatiroidismo.

Conocer la morbilidad y mortalidad del hiperparatiroidismo en los pacientes del Hospital General del Estado.

2.5 DISEÑO DEL ESTUDIO.

Para alcanzar los objetivos señalados, se trazo un estudio de tipo prospectivo, descriptivo, abierto y transversal.

2.6 DESCRIPCION DE LA MUESTRA.

Polietapico: En primer lugar se selecciono una muestra de 3306 pacientes a los cuales se les realizo determinación de calcio serico total en el laboratorio del Hospital General del Estado, en el periodo comprendido del primero de Enero al 30 de junio del 2005. 1505 pacientes fueron

mujeres (45.5%) y 1801 pacientes fueron hombres (54.5%), el promedio de edad fue de 47 años con un rango de los 4 a los 97 años. El promedio de la determinación de calcio serico fue de 8.38 mg/dl, con un rango de 2.2 a 16.7 mg/dl. Se encontraron 93 pacientes con niveles de calcio serico igual o mayor que 10.2 mg/dl.

De estos 93 pacientes, se excluyeron 23 pacientes por presentar expedientes ilegibles, no se contaba con la información completa o no se contaba con el expediente completo al momento de la consulta.

Se revisaron detalladamente 60 expedientes de pacientes con calcio serico por arriba de 10.2 mg/dl. Se encontró que las determinaciones de calcio sérico en los pacientes con hipercalcemia presentaron un valor promedio de 10.86 mg/dl, con una desviación estándar de 0.87, en un rango de 10.2 a 14.3 mg/dl. Se obtuvo un promedio de edad de 49.5 años, con una desviación estándar de ± 21.8 años, en un rango de 16 a 93 años, 34 pacientes fueron mujeres y 26 hombres. Se investigo sobre la presencia de síntomas gastrointestinales, neurológicos y otros. Finalmente se relacionaron estas variables con la determinación de calcio serico para entablar independencias. Se analizo las principales causas de hipercalcemia.

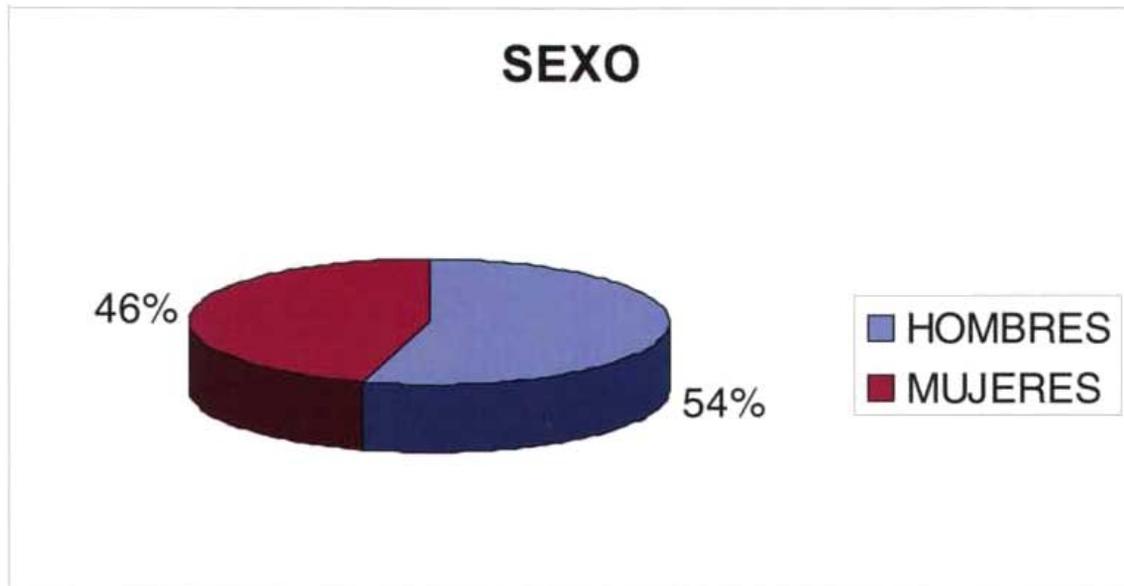
2.7 ANALISIS ESTADISTICO.

En el presente estudio se analizaron las variables demográficas de edad y sexo, y la variable diagnostica determinación de calcio serico en la primera etapa del estudio de manera descriptiva y grafica. Posteriormente en el grupo de hipercalcemia se analizaron las variables de edad, sexo, calcio serico, síntomas gastrointestinales, neurológicos y otros, de manera descriptiva grafica. Se relacionaron estas variables para tratar de encontrar independencia con Chi cuadrada.

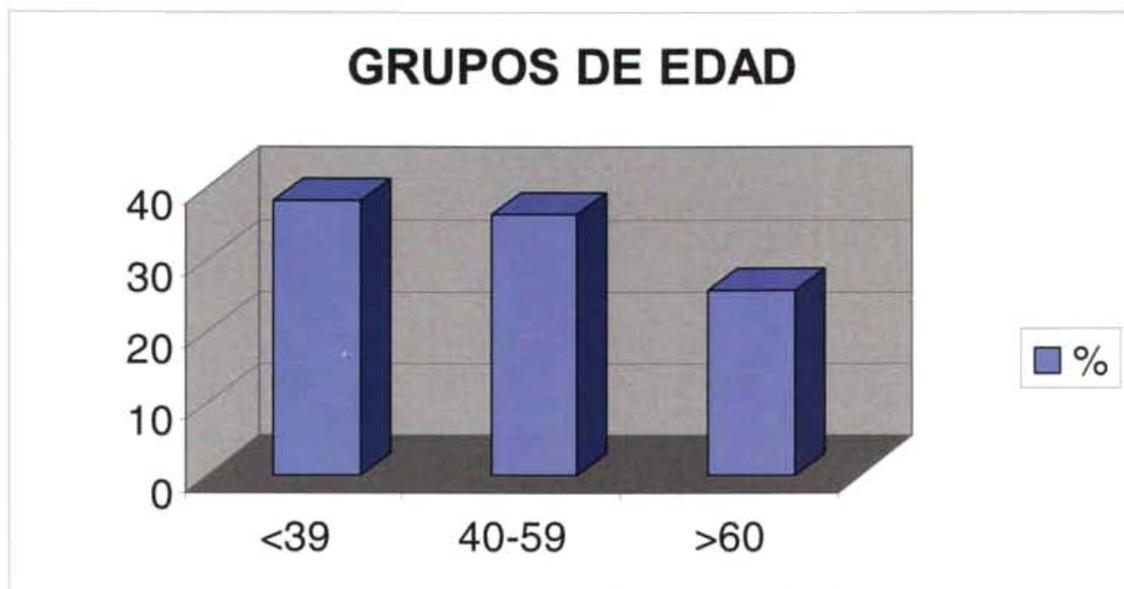
2.8 RESULTADOS.

En la primera etapa del estudio lugar se selecciono una muestra de 3306 pacientes a los cuales se les realizo determinación de calcio serico en el laboratorio del Hospital General del Estado, en el periodo comprendido del primero de Enero al 30 de junio del 2005. Se evaluaron las variables demográficas de sexo y edad, y variable diagnostica de calcio serico.

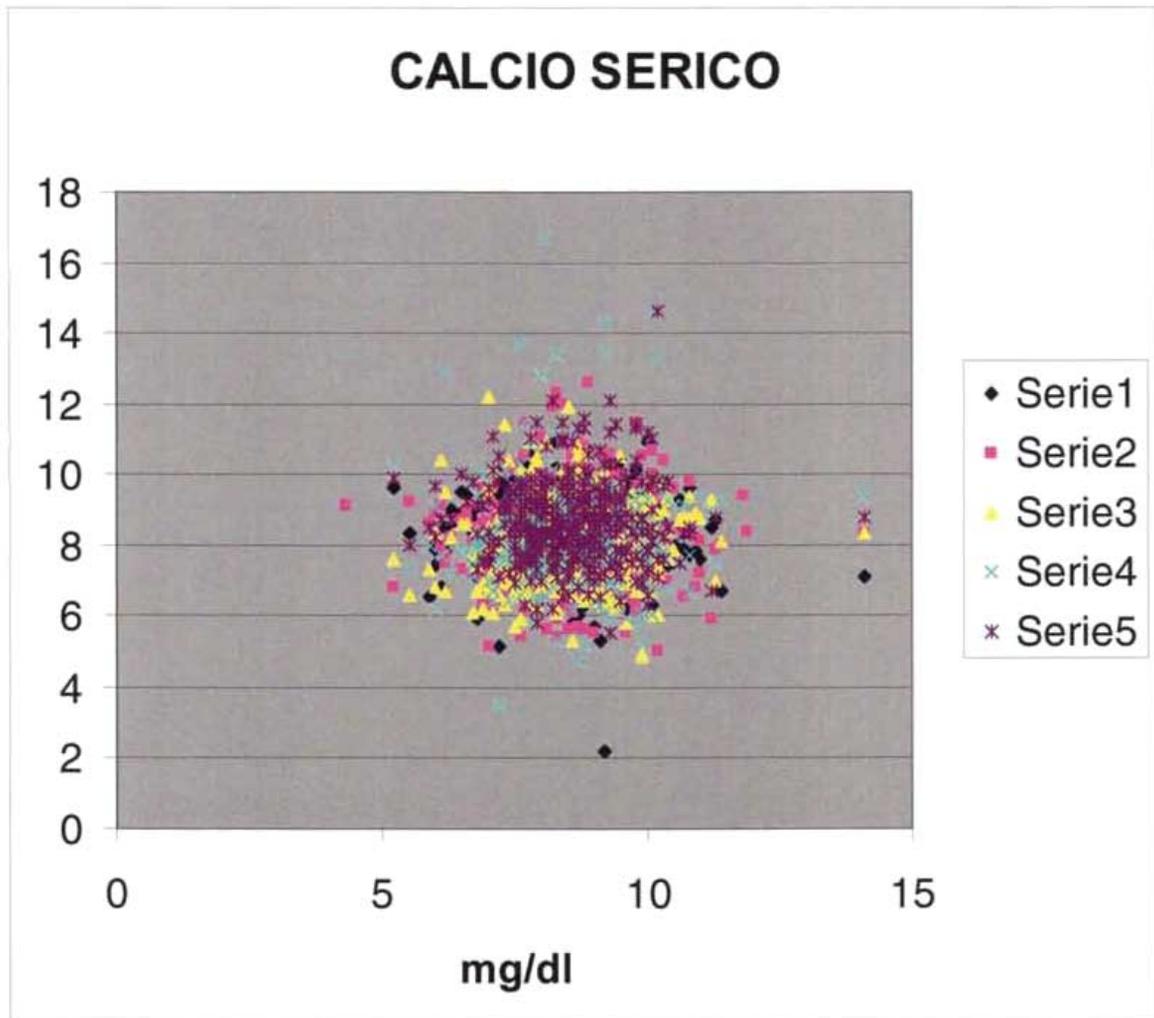
1505 pacientes fueron mujeres (45.5%) y 1801 pacientes fueron hombres (54.5%):



El promedio de edad fue de 47 años con un rango de los 4 a los 97 años., con una desviación estándar de ± 27.7 años, se formaron tres grupos de edad según la frecuencia de causas de hipercalcemia, siendo los siguientes: menores de 39 años, de 40 a 59 años y mayores de 60 años, el 38.2% de los pacientes fueron menores de 39 años, el 36.2% de la población se ubico en los 40 a 59 años y el 25.6% de los pacientes fueron mayores de 60 años

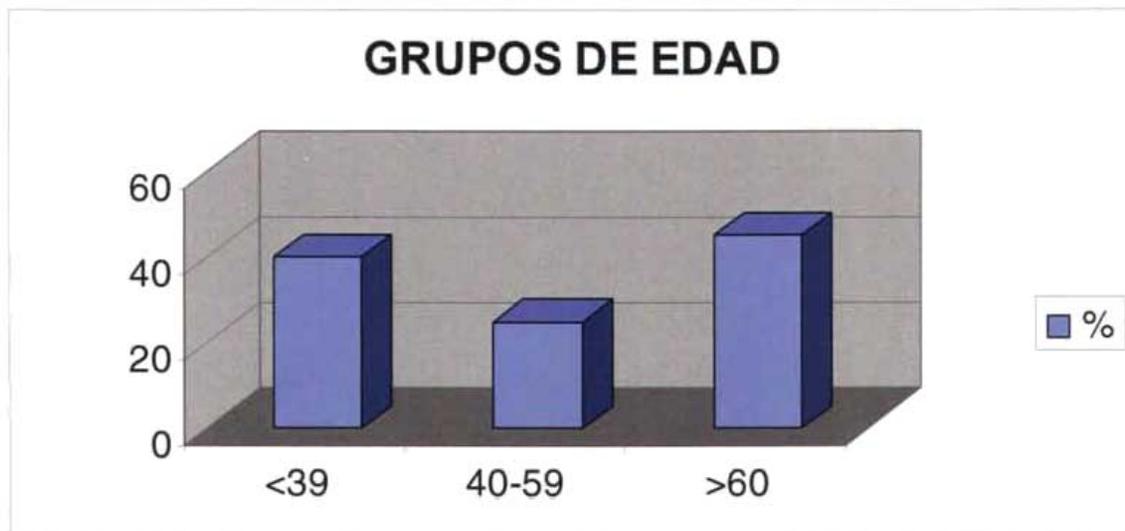


El promedio de la determinación de calcio serico fue de 8.38 mg/dl, con un rango de 2.2 a 16.7 mg/dl. Y una desviación estándar de ± 1.77 mg/dl.

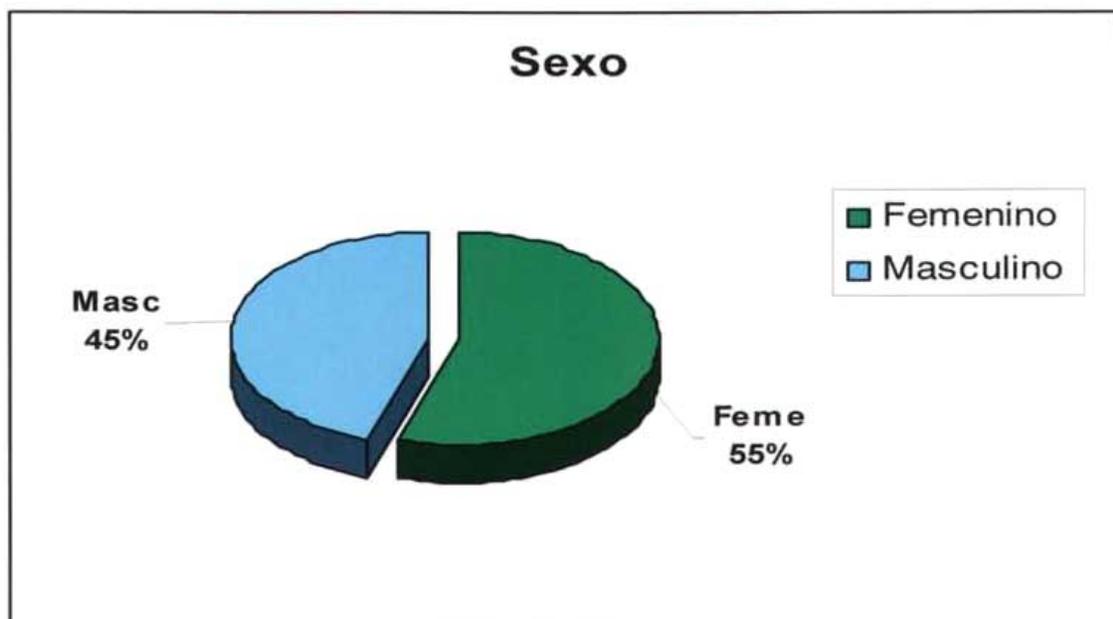


En la segunda etapa del estudio se analizaron las variables demográficas de edad y sexo, la variable diagnóstica de calcio sérico, y las variables clínicas de presencia de síntomas neurológicos, gastrointestinales y otro tipo de síntomas de manera gráfica descriptiva, encontrando los siguientes resultados:

En cuanto a la variable edad, se obtuvo un promedio y una desviación estándar de 49.58 ± 21.8 años, en un rango de 16 a 93 años, los grupos de edades no tuvieron una distribución normal.



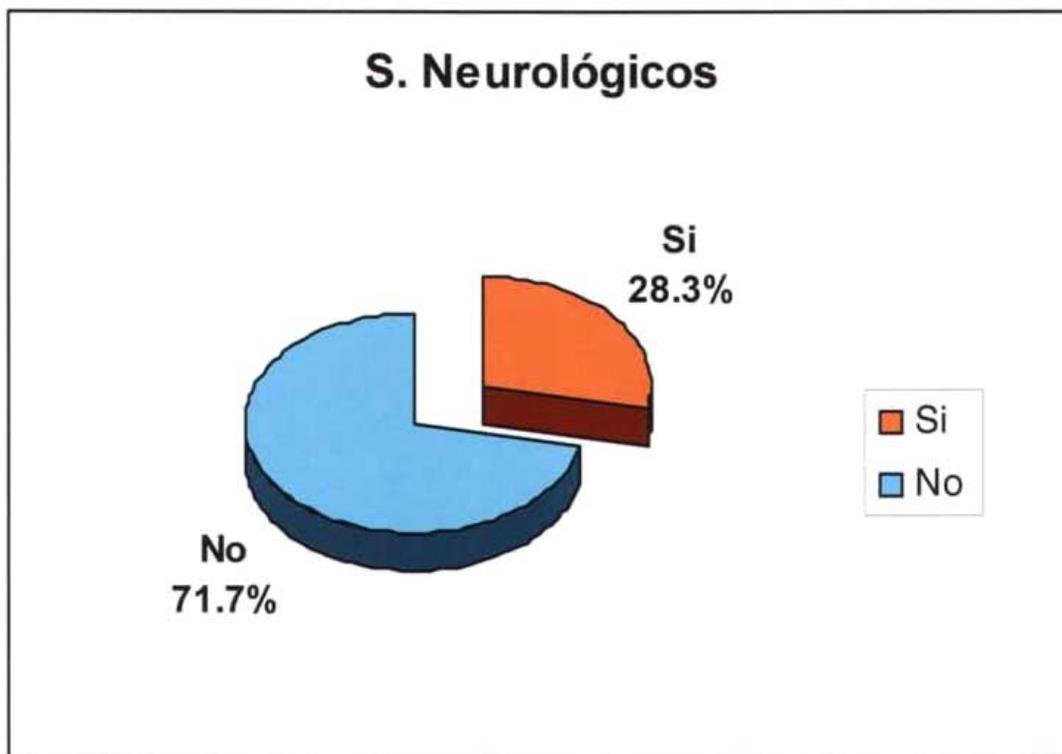
En relación a la variable demográfica de sexo, se encontró que 27 de los pacientes fueron hombres (45%) y 33 fueron mujeres (55%).



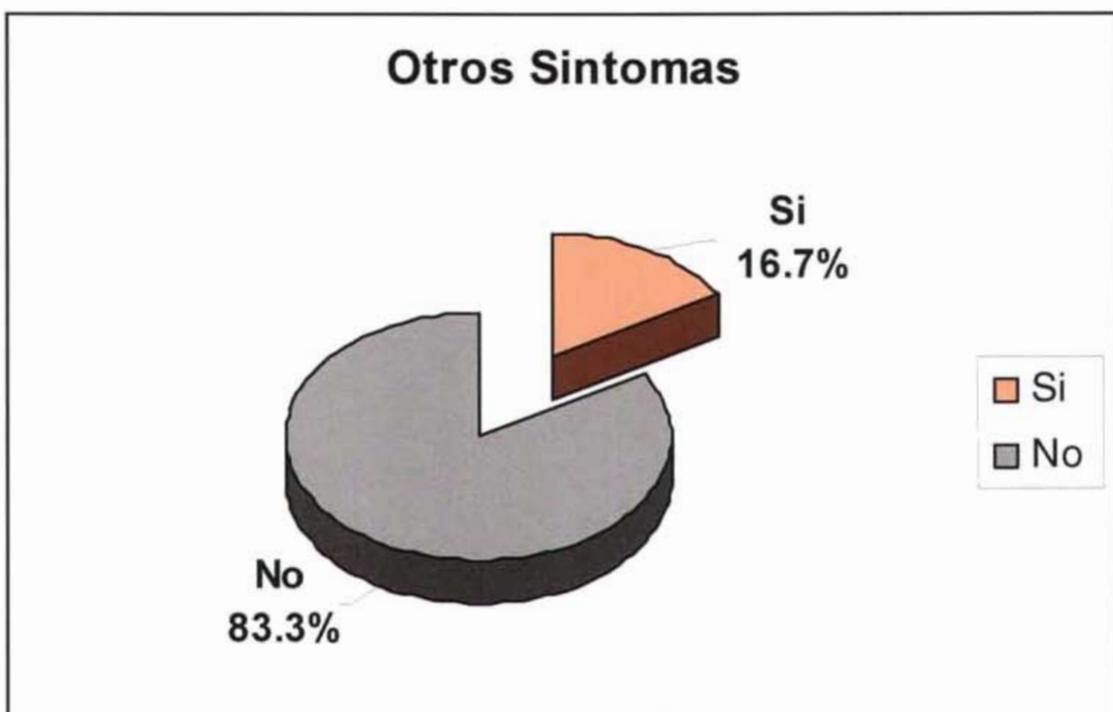
Los síntomas gastrointestinales que mas refirieron los pacientes con hipercalcemia fueron: nausea y vomito, dolor abdominal difuso, anorexia y pancreatitis. Ninguno refirió presentar constipación, polidipsia, perdida de peso ni ulcera peptica. Solo el 22% de los pacientes presento síntomas gastrointestinales, mientras tanto, el 78% curso asintomático.



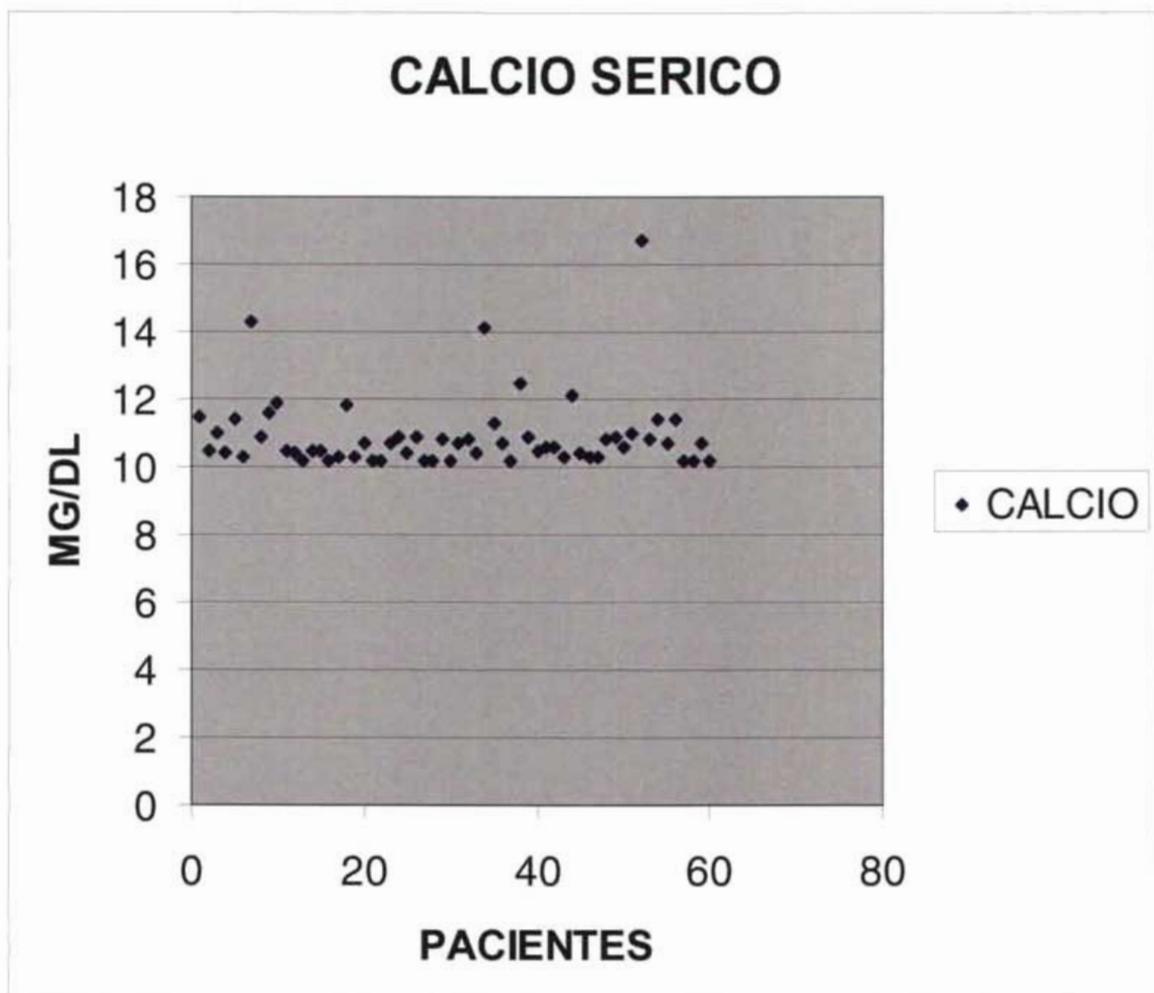
Los principales síntomas neurológicos que se presentaron en los pacientes con hipercalcemia fueron, letargia, debilidad muscular, confusión, pérdida de memoria y cefalea. Solo el 28.3% de los pacientes presento síntomas neurológicos.



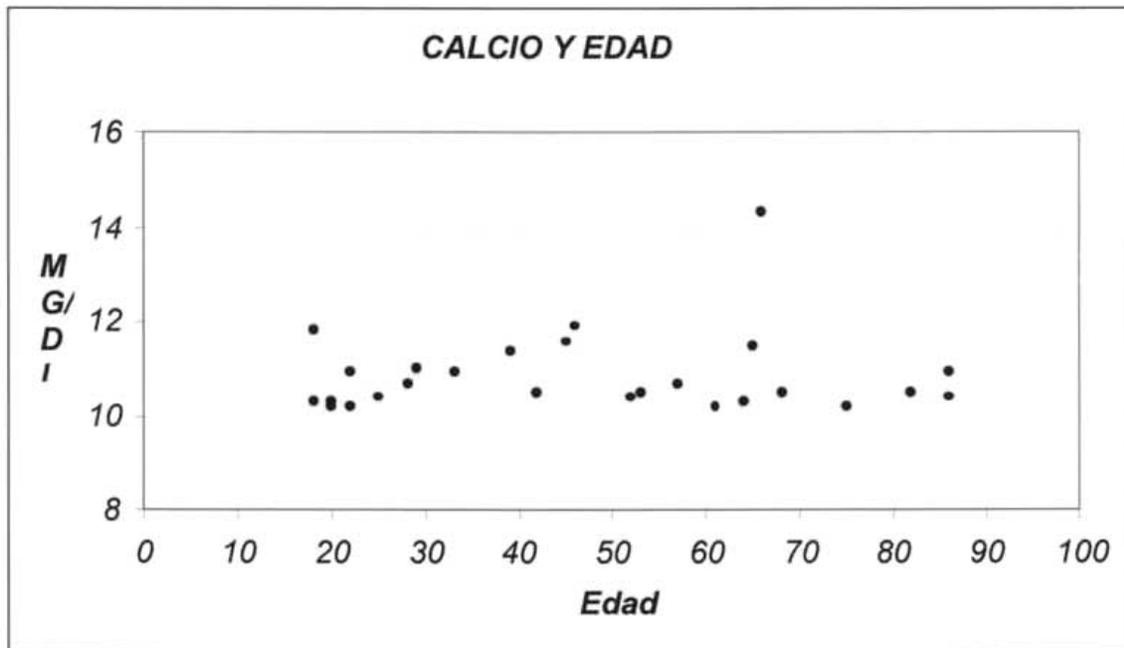
En otros síntomas se agruparon principalmente las complicaciones de la hipercalcemia como son la litiasis renal y las fracturas al momento de consulta, así como mialgias e hipertensión.



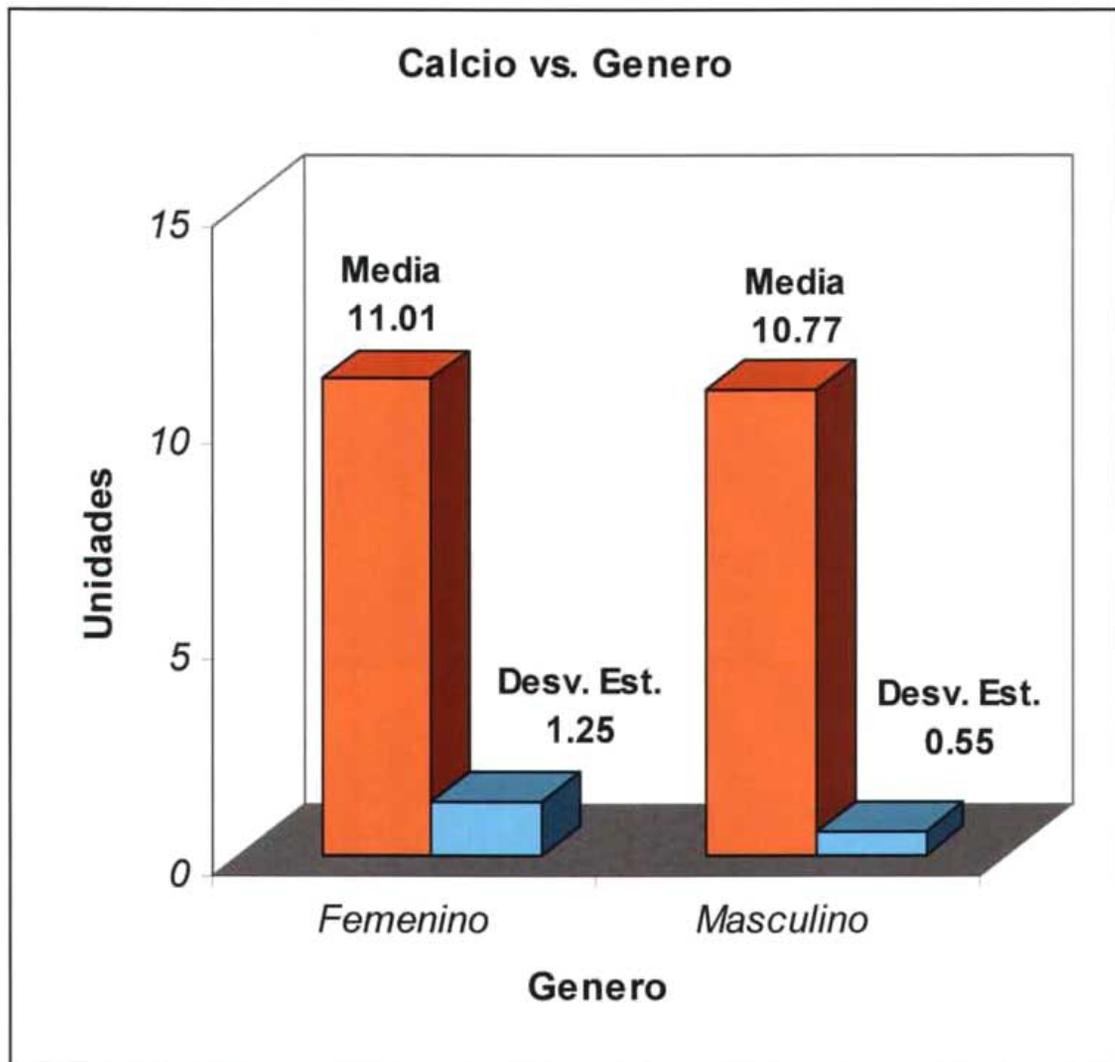
Se encontró que los valores de calcio sérico en los pacientes con hipercalcemia presentan un valor promedio de 10.86 mg/dl, con una desviación estándar de 0.87, en un rango de 10.2 a 14.3 mg/dl.



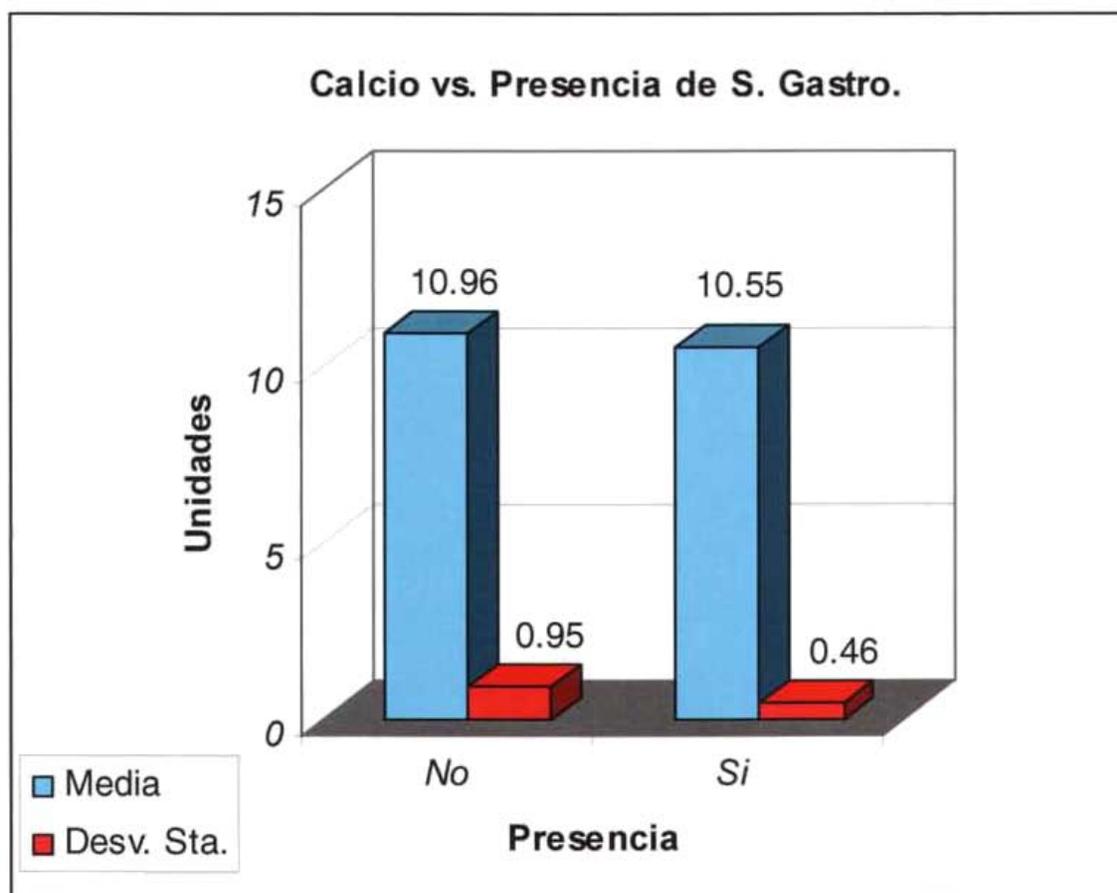
Se relacionaron algunas variables con la variable de calcio con el fin de entablar independencias:
Se encontró una correlación baja entre las variables calcio y edad (rho:0.08)



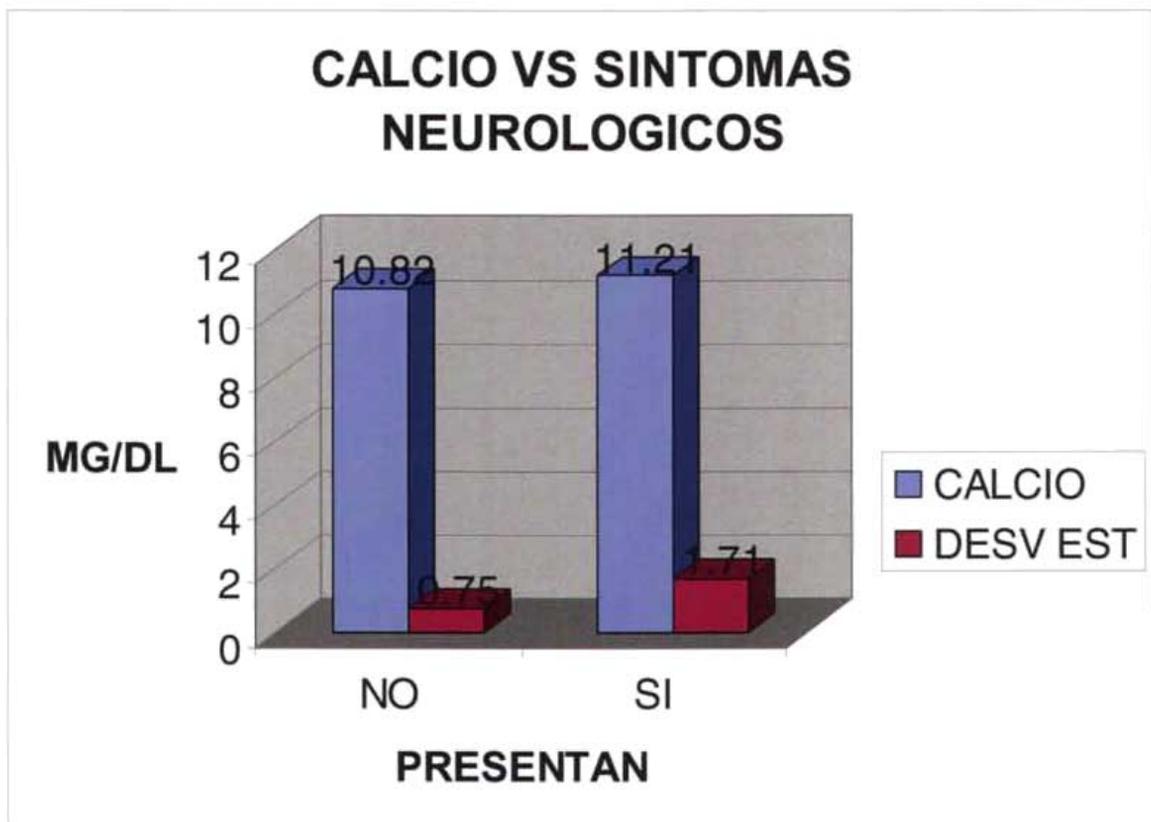
No existen diferencias significativas entre los valores de calcio en ambos géneros, es decir son iguales ($p \geq 0.05$)



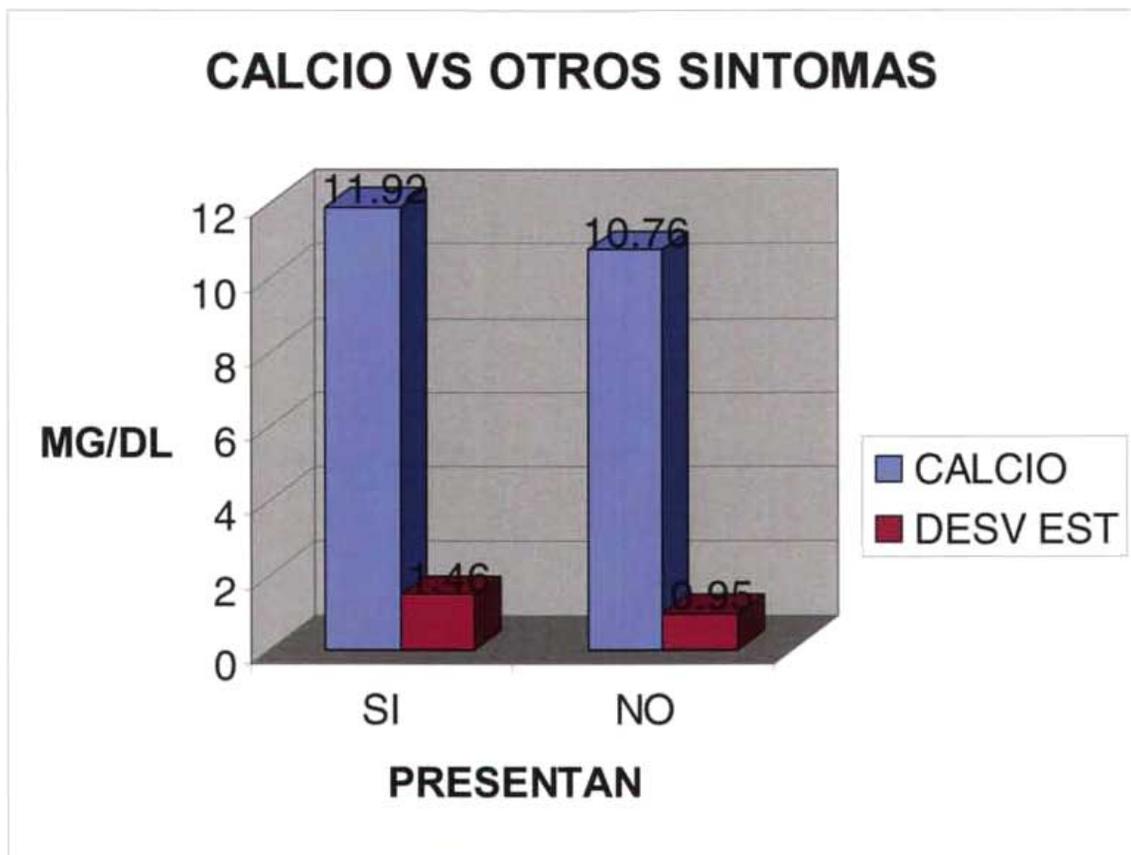
No se encontraron diferencias significativas en los valores promedio de calcio en los grupos de pacientes que presentaron y que no presentaron síntomas gastrointestinales, son iguales ambos grupos con un 95% de confianza. ($p \geq 0.05$).



No se encontraron diferencias significativas en los valores promedio de calcio en los grupos de pacientes que presentaron y que no presentaron síntomas neurológicos, son iguales ambos grupos con un 95% de confianza. ($p \geq 0.05$).

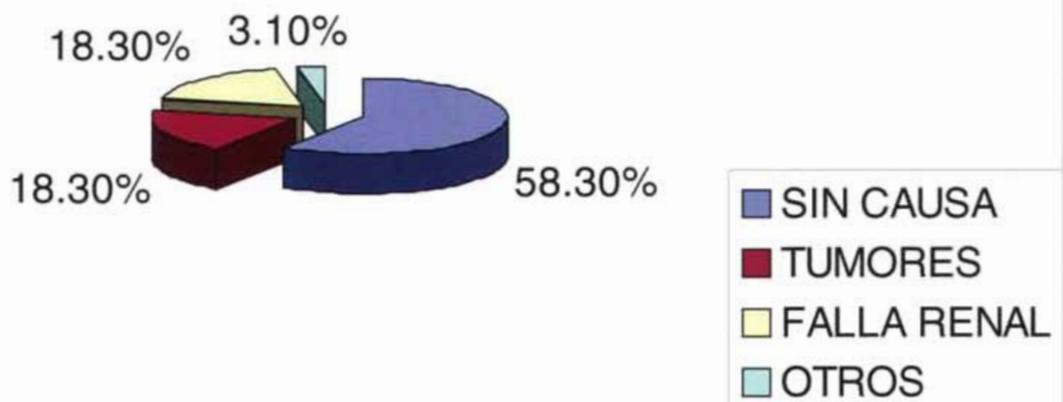


Se encontró una diferencia de mas de 1 mg/dl entre los pacientes que presentaron otros síntomas y los que no los presentaron, se encontraron diferencias significativas por estadística en los valores promedio de calcio en los grupos de pacientes que presentaron y que no presentaron otros síntomas, son iguales ambos grupos con un 95% de confianza. ($p < 0.05$). Cabe mencionar que en este grupo de síntomas se encuentran las complicaciones de la hipercalcemia como son la litiasis renal y las fracturas.

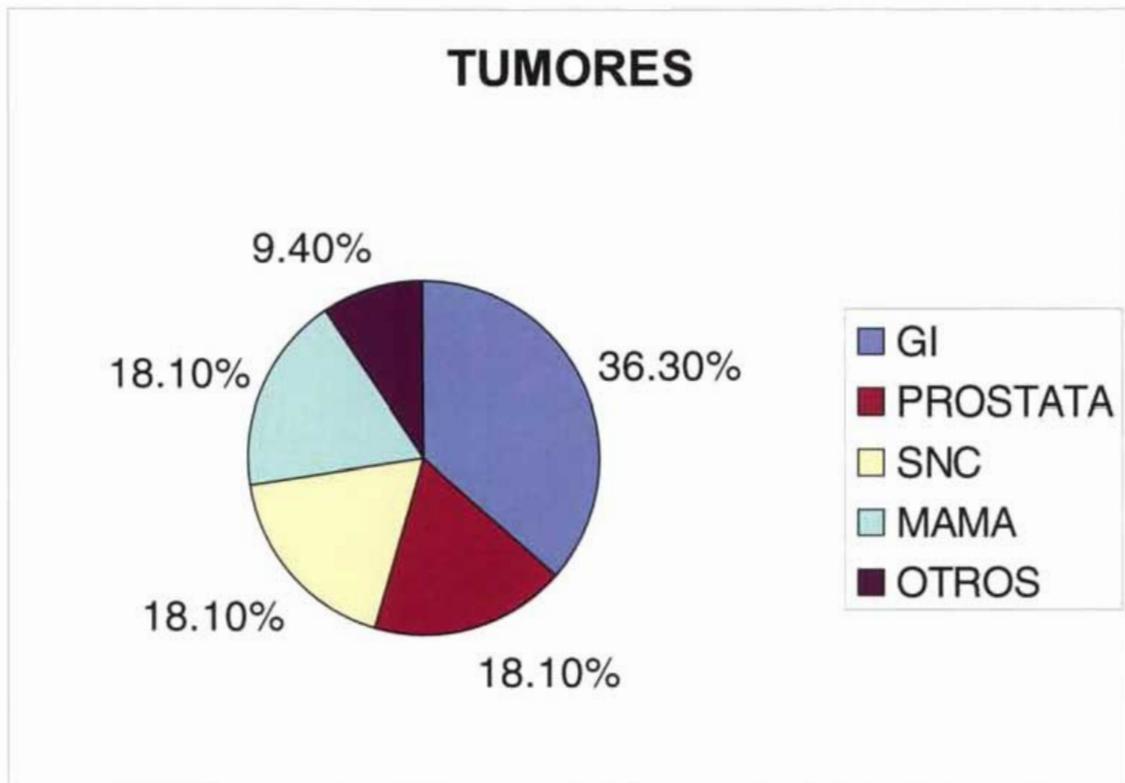


En el 58.3% de los pacientes con hipercalcemia no se encontró una causa aparente de los niveles de calcio serico elevados, los tumores y la insuficiencia renal ocuparon el segundo lugar de causas de hipercalcemia con un 18.3%. Otras causas como el uso de diuréticos tiazidicos y adenoma de tiroides ocuparon el tercer lugar de causas de hipercalcemia en el presente estudio.

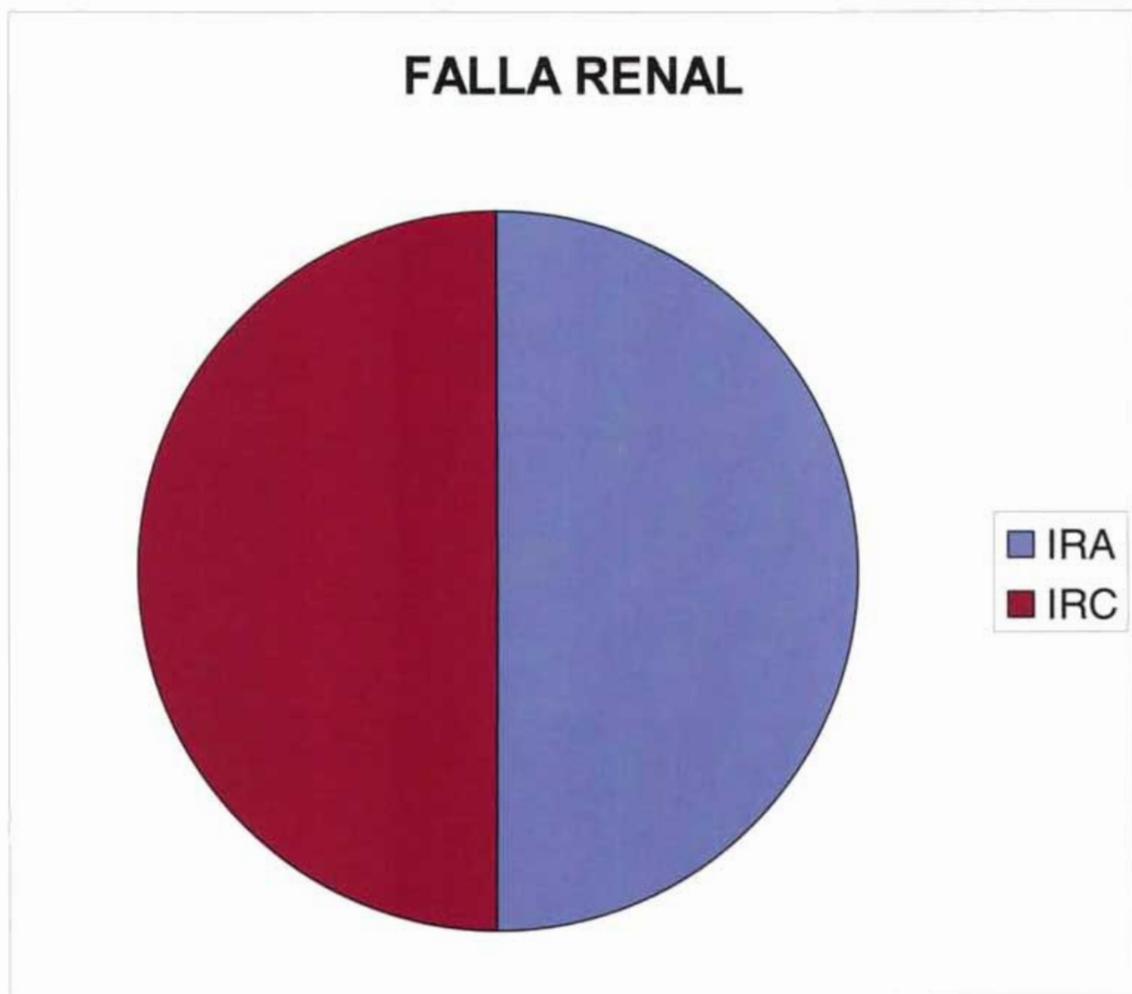
CAUSAS DE HIPERCALCEMIA



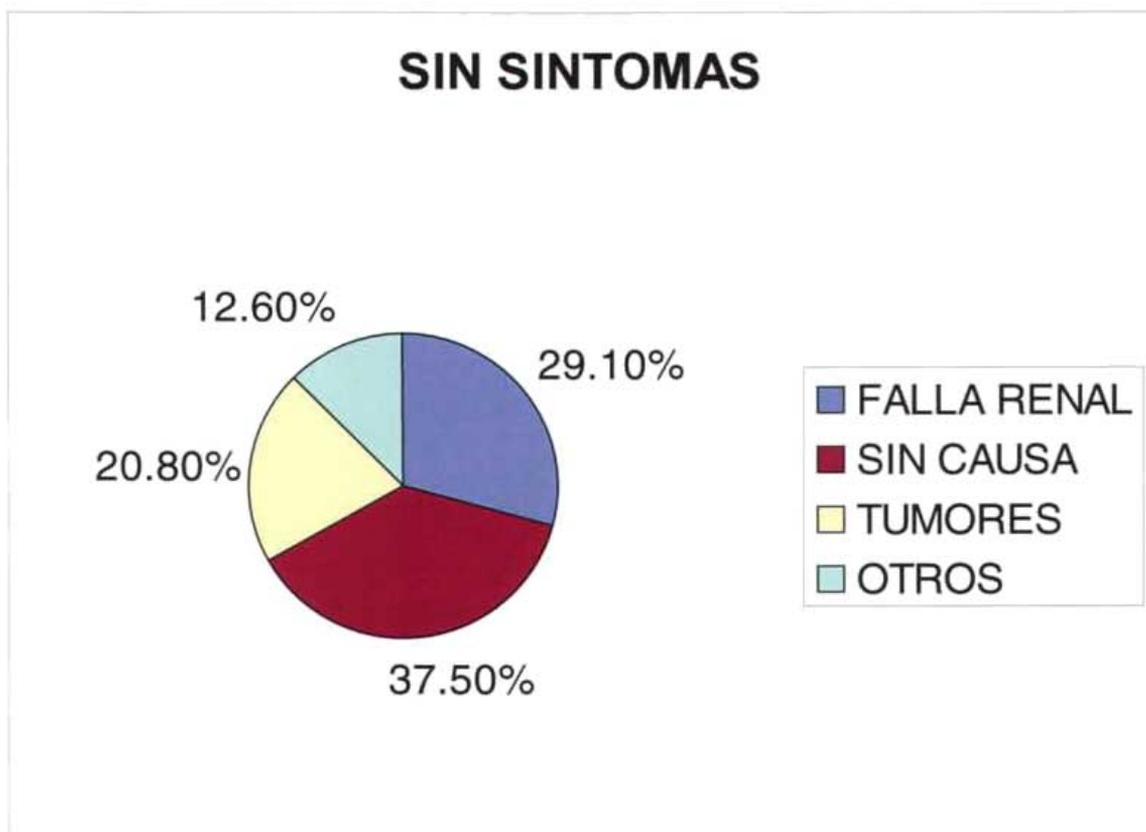
En cuanto a los tumores que mas frecuentemente causaron hipercalcemia en estos pacientes, el primer lugar lo ocupo los tumores gastrointestinales con un 38.3%, y con la misma frecuencia se encontraron como causas de hipercalcemia asociada a malignidad los tumores de sistema nervioso central, mama y próstata. Finalmente se encontró como causa de hipercalcemia a los tumores hematológicos.



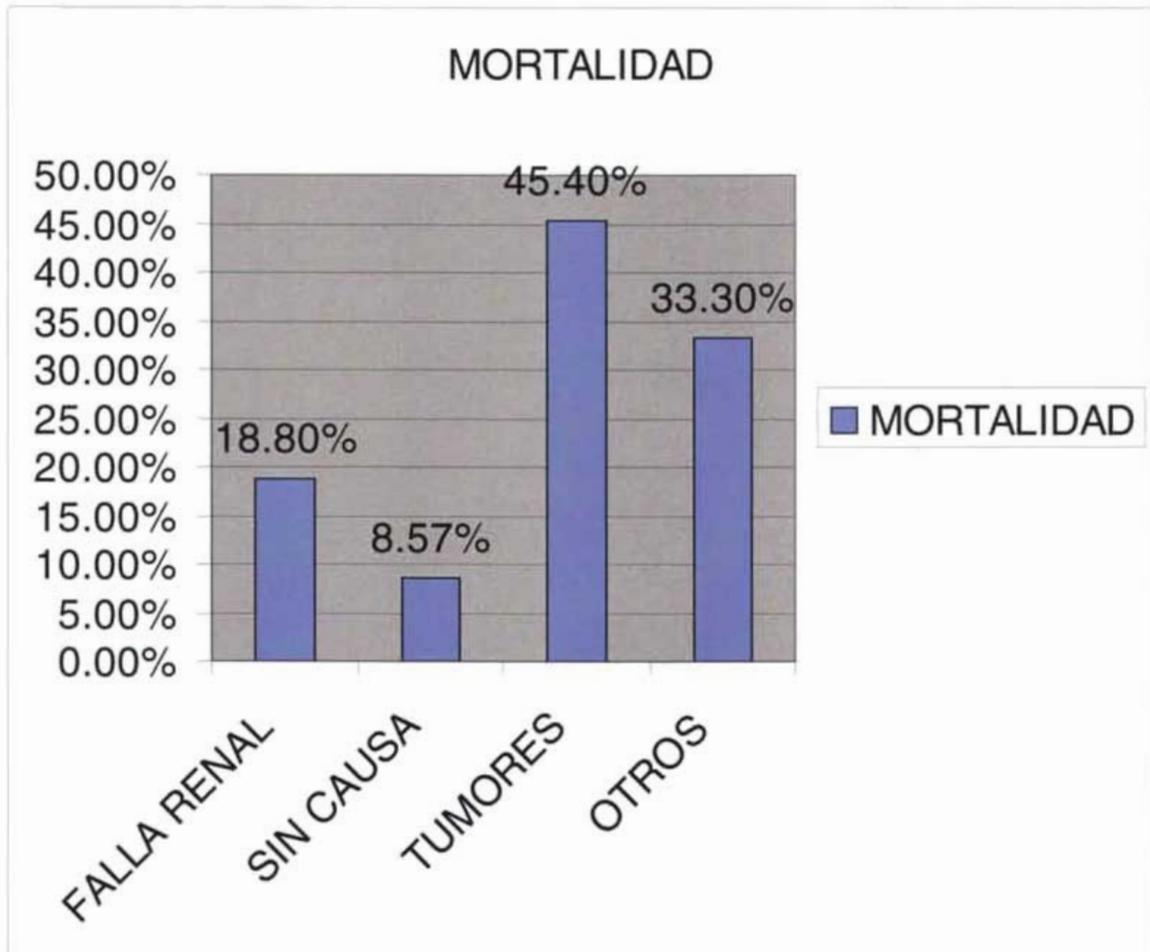
La distribución de la insuficiencia renal aguda y crónica como causa de hipercalcemia en nuestra serie fue equitativa, siendo 50% para ambos tipos de enfermedad.



Cabe mencionar que varios pacientes no presentaron síntomas algunos, en especial en los pacientes sin causa aparente que representaron el 37.5% de todos los pacientes sin sintomatología, pero solo representaron el 25% de los pacientes sin causa aparente de hipercalcemia, en segundo lugar se encontraron los pacientes con hiperparatiroidismo secundario y por ultimo los pacientes con hiperparatiroidismo asociado a malignidad con un 20.8%.



Los pacientes que presentaron una mayor mortalidad fueron los pacientes con hiperparatiroidismo asociado a malignidad, con un porcentaje de 45.4%, seguido de otras causas. Hiperparatiroidismo secundario ocupó el tercer lugar con 18.9% y finalmente los pacientes sin causa aparente de hiperparatiroidismo presentaron un 8.57%.



CAPITULO III CONCLUSIONES

3.1 DISCUSION.

En la primera etapa del estudio, la distribución por sexo fue muy similar, sin presentar una relación importante, los grupos de edad no tuvieron una distribución normal, siendo mas frecuente los grupos de edad menores. El promedio de la determinación de calcio serico fue de 8.38 mg/dl, con un rango de 2.2 a 16.7 mg/dl. Y una desviación estándar de ± 1.77 mg/dl, lo que corresponde a los valores normales para calcio serico total, excepluando ciertos casos de hipocalcemia severa.

En el segundo grupo de estudio, una distribución por sexo muy similar a la primera etapa del estudio, en cuanto a los grupos de edad, no se obtuvo una distribución normal, aumentando el porcentaje de pacientes mayores de 60 años, se mantuvo constante el porcentaje de pacientes entre los 40 y 59 años y hubo una disminución en el porcentaje de pacientes menores de 39 años. Comparando estos resultados con otros estudios realizados y tomando en cuenta que la edad promedio para la aparición de hiperparatiroidismo en las diferentes series es de 50 años, en este estudio se encontró una edad promedio muy similar para los pacientes con hipercalcemia (49.58 años).

Generalmente los pacientes con hipercalcemia no presentaron niveles muy elevados de calcio serico, con un promedio de 10.86 mg/dl en un rango de 10.2 a 14.3 mg/dl, solo cinco pacientes sobrepasaron niveles de calcio serico de 12 mg/dl.

Los principales síntomas que presentaron los pacientes con hipercalcemia fueron los neurologicos en un 28.3% de los pacientes, seguidos de los síntomas gastrointestinales y finalmente con un 16.7% de otros síntomas. Tomando en cuenta que se agrupo en esta variable las principales complicaciones de la hipercalcemia que ocurren aproximadamente en el 15% de los casos, hay una cierta similitud con los otros grupos de estudio.

En el presente estudio se encontró una correlación muy baja entre los grupos de edad y los niveles de calcio serico. No se encontró una diferencia significativa entre los niveles de calcio en ambos géneros. No hubo diferencia significativa de los niveles de calcio serico entre los pacientes que presentaron síntomas gastrointestinales y aquellos que no los presentaron, al igual que en los pacientes con síntomas neurológicos. Esto puede explicar que no existe una relación entre el cuadro clínico y los niveles de calcio.

Pero si hubo una diferencia significativa de los pacientes que presentaron otros síntomas y los niveles de calcio de aquellos que no los presentaron. Al incluir las complicaciones de la hipercalcemia en este grupo de

síntomas nos damos cuenta que existe una relación entre niveles más elevados de calcio sérico y dichas complicaciones.

El 58.3% de los pacientes no tuvo una causa aparente de hipercalcemia como generalmente ocurre en los pacientes con hiperparatiroidismo primario, pero a diferencia de otras series, solo el 25% de estos pacientes curso asintomático.

En los pacientes con hiperparatiroidismo secundario, se observó que el 50% de los pacientes que presentaron hipercalcemia, se debió a insuficiencia renal aguda, no existe otro estudio que aporte estos datos, pero como se vio en el capítulo correspondiente a esta enfermedad, la hipercalcemia en los pacientes con insuficiencia renal se observa principalmente en los inicios de esta enfermedad.

La principal causa de mortalidad asociada a hipercalcemia fue aquella asociada a malignidad, como se ve en otras series.

3.2 CONCLUSIONES

De una población de 3306 pacientes, no se identificó como factor de riesgo la condición de género, se encontraron 35 pacientes sin una causa aparente para hipercalcemia, solo el 25% de estos pacientes cursaron asintomáticos. Tuvieron una mortalidad de 8.57%. Encontraron diferencias significativas en relación a los pacientes que se encuentran asintomáticos, ya que en la mayoría de las series se reportan en un 50% de los casos, de igual forma al estudiar los niveles de calcio sérico, se observó que existen un mayor número de casos nuevos, lo que probablemente se deba a que muchos casos no han sido detectados oportunamente, más aun, en la mayoría de los expedientes revisados a con el calcio sérico elevado no se estableció el diagnóstico de hipercalcemia, así como no se estableció la causa de esta. Esto probablemente se deba a que la mayoría de los pacientes presenta síntomas inespecíficos como la debilidad muscular, náusea, mareo, vómito y cefalea, y sean atribuidos a otras causas.

Se encontró una gran similitud entre otros estudios realizados y el porcentaje de pacientes que presentan complicaciones de hipercalcemia, como la litiasis renal y las fracturas (16.7%).

Al comparar las principales causas de hipercalcemia en nuestra población nos dimos cuenta que existe una distribución irregular en lo que respecta a otra literatura, siendo el hiperparatiroidismo la primera causa, posteriormente seguido de la hipercalcemia asociada a malignidad y el hiperparatiroidismo secundario.

Otro aspecto fundamental de este estudio es el porcentaje de casos de pacientes con hipercalcemia e insuficiencia renal aguda lo que hace pensar que este padecimiento se ve principalmente al inicio de la insuficiencia renal y no en etapas tardías.

Los pacientes con mayor mortalidad asociada a hipercalcemia fueron aquellos con tumores, siendo esta de 45.4%, lo que hace pensar que este puede ser un factor de mal pronóstico en este tipo de pacientes. En relación a los tumores que mayormente causan hipercalcemia se observó que los principales fueron los gastrointestinales, y no como se observa en la literatura, siendo la causa más común los tumores de pulmón y riñón respectivamente.

Por último cabe mencionar que es necesario dar seguimiento de los 35 pacientes a los que no se encontró causa alguna para la hipercalcemia, estos pacientes probablemente cursen con hiperparatiroidismo primario, y su detección oportuna, así como el tratamiento es imperativo para disminuir las complicaciones y costo de tratamiento en estos pacientes.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

1. Chang R. Química. México D.F.: MG graw-Hill, 1999.
2. Campbell A. Intracellular calcium its universal role as regulator. New York: 1983.
3. Williams RJP. Calcium: outside/inside hemostasis and signaling. *Bioquím. Biophys Acta* 1998; 1448:153-65.
4. Crivici A, Ikura M. molecular and structural basis of target recognition of calmodulins. *Ann Rev Biophys Biomol Struct* 1995; 24:85-116.
5. Babu YS., Sack JS., Greenhough TJ., Bugg CE., Means AR., Cook WJ., Threedimensional structure of calmodulin. *Nature* 1985; 315:37-41.
6. Fauci et al. Harrison's Principals of internal medicine. USA McGraw-Hill 1998.
7. Kinder B., Stewart A., Hypercalcemia. *Current problems of surgery* 2002; 39:349-448.
8. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *New England Journal of Medicine* 2000; 343:1863-93.
9. Naveh-Many T., Rahamimov R., Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats: The effects of calcium, phosphate and vitamin d. *Journal of Clinical Investigation* 1995; 96:1786-93.
10. Brown EM. Four parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1983; 56:626-8.
11. Ralson S., Gallagher S., Patel U., cancer associated hypercalcemia: morbidity and mortality. *Annals of internal medicine* 1990; 112:499-504.
12. Marx S., Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *New England Journal of Medicine* 2000; 343:1863-75.
13. Chandrasekharappa S., Guru S., Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1. *Science* 1997; 276:404-7.
14. Mulligan L., Kwok J., Germ-line mutations of the RET proto-oncogen in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993; 363:458-60.
15. Schneider A., Gierlowski T., Dose response relationships for radiation-induced parathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; 80:254-7.
16. Delmez J., Stapolsky E., Recent advances in the pathogenesis and therapy of the uremic secondary hyperparathyroidism. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 199; 72:735-9.

17. Diethelm A., Edwards R., The natural history and surgical treatment of hypercalcemia before and after renal transplantation. *Surgical and gynecology obstetrics* 1982; 154:481-90.
18. Millak B., Alpert M., Delmonico F., Parathyroid function in normocalcemic renal transplant recipients: evaluation by calcium infusion. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991; 72: 350-5.
19. *Manual de oncologia*. McGraw-Hill Mexico D.F. 1998.
20. Boonstra C., Jackson C., serum calcium: survey for hyperparathyroidism: results in 50 000 clinic patients. *American Journal of Clinical Pathology* 1971; 55:523-6.
21. Preisman R., Mehnert J., A plethora of primary hyperparathyroidism. *Archives of Surgery* 1971; 103:12-3.
22. Christensson T., Familial hyperparathyroidism. *Annals of Internal Medicine* 1976; 85:614-615.
23. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *New England Journal of Medicine* 1992; 326:1196.
24. Consensus development conference statement. *Journal of bone and mineral research* 1991; 6:S9-S13.

ANEXOS

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE _____

No. Exp _____

Telefono _____

Edad _____

Sexo _____

CALCIO SERICO _____

Diagnostico _____

Síntomas neurológicos _____

Síntomas gastrointestinales _____

Otros _____

Causa de Hipercalcemia _____

Sobrevive

SI

NO