



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO Y SUS
ALTERACIONES ÓSEAS.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ERIKA MARTÍNEZ ALDAMA

TUTORA: C.D. MARÍA EUGENIA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

ASESOR: Mtro. RODRIGO GUZMÁN ÁLVAREZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

A mi familia.

A Rita Vargas Vázquez.

A mis amigos

En especial a:

José Ascensión Hernández Varillas (†)

A la Universidad Nacional Autónoma de México

A la Facultad de Odontología.

A mis profesores en especial:

a la Dra. María Eugenia Rodríguez Sánchez

al Dr. Rodrigo Guzmán Álvarez

a la Dra. Luz del Carmen González García

Por su tiempo y apoyo en la realización de este trabajo

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA GLÁNDULA PARATIROIDES Y SUS AFECTACIONES.....	7
2. ANATOMÍA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES.....	9
3. FISIOLÓGÍA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES.....	12
a) Fase rápida de la resorción de calcio y fosfato: Osteólisis.....	13
b) Fase lenta de la absorción ósea y liberación de fosfato cálcico: Activación de los osteoclastos.....	14
4. PARTICIPACIÓN DEL CALCIO Y FOSFATO EN EL DEPÓSITO Y RESORCIÓN DEL HUESO.....	16
5. CALCIFICACIÓN ÓSEA.....	18
6. EFECTO DE LA VITAMINA D SOBRE LA ABSORCIÓN DE CALCIO.....	20

7. HIPERPARATIROIDISMO.....	23
a) Definición.....	23
b) Etiología.....	25
• Hiperparatiroidismo primario.....	25
• Hiperparatiroidismo secundario.....	25
• Hiperparatiroidismo terciario.....	26
c) Diagnóstico.....	26
• Niveles de hormona paratiroidea o parathormona.....	27
• Examen de fosfatasa alcalina.....	27
• Hipercalcemia.....	30
• Exámenes imagenológicos.....	32
- Gammagrafía.....	32
- Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Individuales(SPECT).....	35
- Densitometría ósea.....	36
8. HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.....	39
a) Defectos genéticos asociados al hiperparatiroidismo.....	41
• Síndromes de neoplasia endocrina múltiple.....	41
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1).....	41
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN-2).....	43
• Síndrome de Hiperparatiroidismo - Tumor mandibular..	44
• Hiperparatiroidismo familiar aislado (HFA).....	45
• Hipercalcemia hipocalciurica familiar (FHH).....	46
b) Tratamiento del hiperparatiroidismo primario.....	47
• Procedimiento quirúrgico: paratiroidectomía.....	47
• Opciones de abordaje quirúrgico.....	50

- <i>Less than Subtotal parathyroidectomy</i> (Menos de la paratiroidectomía subtotal, PTX).....	50
- Paratiroidectomía subtotal (SPTX).....	50
- Paratiroidectomía total e injerto autólogo de tejido paratiroideo (TPTX).....	51
- Monitorización intraoperatoria de la hormona paratiroidea.....	54
- Paratiroidectomía radiodirigida.....	54
• Tratamiento farmacológico.....	55
- Fármacos antirresortivos: bifosfonatos, Moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM), Calcimiméticos.....	55
9. ALTERACIONES ÓSEAS.....	59
a) Osteoporosis.....	60
b) Osteítis fibrosa quística.....	61
c) Tumores pardos.....	63
d) Fibroma osificante.....	69
CONCLUSIONES.....	75
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	78

INTRODUCCIÓN.

Las glándulas paratiroides son estructuras pequeñas pero con una función muy importante. La hormona paratiroidea secretada por las glándulas paratiroides es esencial para mantener un equilibrio entre el calcio y fosfato en el organismo, lo cual conlleva a tener una relación íntima con las estructuras óseas.

El hiperparatiroidismo primario es una alteración en las glándulas paratiroides conocida y descrita en la literatura médica desde hace muchos años aunque con una incidencia baja.

Como muchos otros padecimientos, el hiperparatiroidismo primario es una enfermedad que puede pasar desapercibida por el paciente cuando cursa con síntomas leves. Pero en el momento en que se efectúan estudios para el diagnóstico y valoración ésta puede estar ocasionando daño a otras estructuras diferentes además de las glándulas paratiroides.

Pocas veces el hiperparatiroidismo primario es mencionado en el campo de la odontología y por ende es poco conocido por el cirujano dentista y como otras alteraciones sistémicas el hiperparatiroidismo primario puede afectar las estructuras que conforman la cavidad bucal, principalmente las estructuras óseas, de las cuales convendría conocer sus características clínicas y radiográficas, además de las alternativas de tratamiento y el papel del cirujano dentista ante esta enfermedad.

1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA GLÁNDULA PARATIROIDES Y SUS AFECTACIONES.

Las glándulas paratiroides fueron identificadas por primera vez por Sir Richard Owen en 1850 durante la autopsia de un rinoceronte indio adquirido por la sociedad zoológica de Londres, en los humanos fueron identificadas hasta 1880 por Ivor Sandstrom, un estudiante de medicina de Uppsala Suecia, quien describió sus características anatómicas y microscópicas.

Cabe destacar que la función de la glándula paratiroides se intuyó antes de su descubrimiento anatómico en sí, pues la función de las hasta entonces desconocidas glándulas fue asociada a la tetania postoperativa en pacientes después de una tiroidectomía total realizada por primera vez por Anton Wolfer en 1879. ¹

Una década más tarde en 1891 el fisiólogo parisino Eugene Gley, reconoció que la pérdida de las glándulas paratiroides provocaba tetania después de realizar paratiroidectomía selectiva en perros. Sin embargo, en sus observaciones no reconoció la asociación entre las glándulas paratiroides y la homeostasia del calcio.

En 1906, Jacob Erdheim identificó el agrandamiento de las glándulas paratiroides y concluyó que había una asociación de compensación en pacientes con enfermedad ósea.

La relación entre el calcio y las glándulas paratiroides fue demostrada por William McCallum y Carl Voegtlin en 1909, quienes corrigieron clínicamente

tetania presente en perros al administrar “extracto de paratiroides” o calcio exógeno.

Aunque en 1903, Max Askanazy publicó el primer informe de un tumor paratiroideo solitario de paratiroides asociado con la enfermedad ósea de Von Recklinghausen (osteítis fibrosa quística). En 1915 Friedrich Schlagenhauser sugirió que los tumores de paratiroides simples eran la primera causa de enfermedad ósea en dos pacientes con osteomalacia, sugiriendo que dichos tumores fueran extirpados quirúrgicamente en pacientes con enfermedad ósea de von Recklinghausen.¹

La enfermedad ósea denominada osteítis fibrosa quística fue descrita por primera vez por Von Recklinghausen en 1891 al estudiar una serie de 7 casos de pacientes con enfermedad ósea severa, a partir de ese momento se comenzó a utilizar el epónimo de Von Recklinghausen para determinar dicha enfermedad; pero la relación entre esta enfermedad y las neoplasias del hiperparatiroidismo primario no se estableció hasta 1925 cuando Mandl observó mejoría clínica después de la extirpación de un adenoma paratiroideo en un hombre joven con enfermedad ósea grave.²

En las primeras descripciones clínicas del hiperparatiroidismo primario se mencionaba que la enfermedad surgió como un trastorno definido e infrecuente con importante mortalidad y morbilidad y casi todos los pacientes afectados tenían radiográficamente una grave afectación ósea y alteraciones sintomáticas esqueléticas, renales o ambas.¹

2. ANATOMÍA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES.

Las glándulas paratiroides, generalmente son cuatro pequeñas glándulas anexas a la glándula tiroides, dos de cada lado una superior y una inferior, macroscópicamente tienen aspecto de grasa parda oscura, cada glándula mide aproximadamente unos 6x3x2 mm, las superiores son más voluminosas y con forma semejante a una lenteja, las inferiores son más pequeñas y ovoides.

Están situadas en la cara posterior y medial de cada uno de los lóbulos tiroideos, se encuentran incluidas dentro de la vaina tiroidea, pero envueltas en su propia cápsula, por lo cual estructuralmente son totalmente independientes. (Fig. 1)

Por su localización pueden estar amenazadas en el momento de la extirpación de la tiroides pues son difíciles de ubicar y con frecuencia se confunden con un lobulillo más.^{3,4}

Hay variaciones con respecto al número de glándulas paratiroides presentes, Lew en su artículo sobre cirugía de paratiroides del 2009, menciona que en estudios en cadáveres se ha determinado que el 84% tienen cuatro glándulas, el 13% cinco (supernumerarias o ectópicas) y el 3% solo tres glándulas.¹

Cada glándula recibe irrigación de un ramo arterial propio que procede de la arteria tiroidea superior e inferior respectivamente, asimismo las venas dependen de las venas tiroideas correspondientes y están inervadas por el nervio laríngeo recurrente.

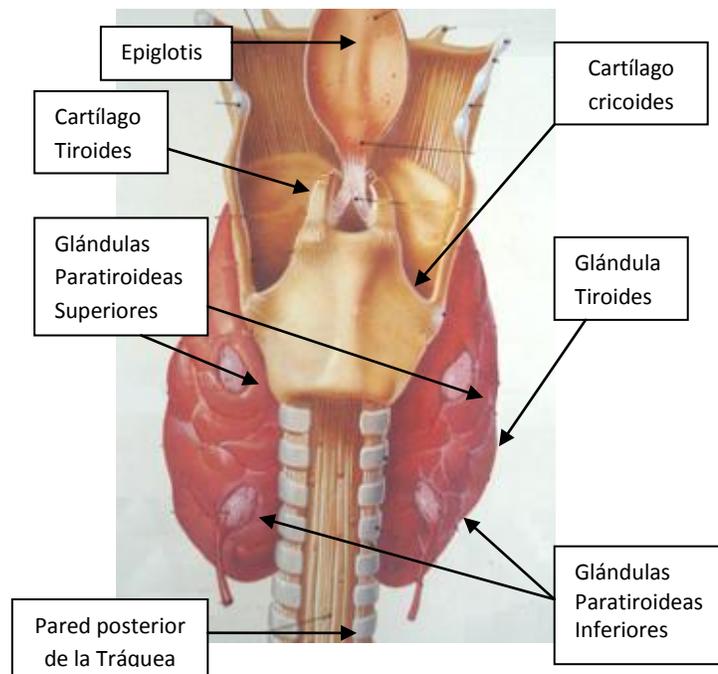


Fig. 1 Localización de las cuatro glándulas paratiroides.⁶

Se desarrollan a partir de la 3ª y 4ª bolsas faríngeas, las glándulas paratiroides superiores se desarrollan del endodermo de la 4ª bolsa, pierden conexión con la pared de la faringe y acompañan a la glándula tiroides en su migración hasta alcanzar su sitio.³

Mientras que las paratiroides inferiores se originan de la prolongación dorsal de la 3ª bolsa y junto con el timo migran en dirección caudal hasta alcanzar la cara posterior de la glándula tiroides.⁶

La presencia de glándulas supernumerarias o ectópicas está en relación con las vías de migración embrionaria de la 3ª y 4ª bolsas faríngeas al quedar tejido paratiroideo en partes del recorrido de migración, las localizaciones inusuales de estas glándulas pueden ser desde el timo, mediastino anterior hasta el pericardio mientras que otras se encuentran incrustadas en el tejido adiposo que rodea la tráquea, el esófago y la arteria carótida.^{5, 15}

Histológicamente la glándula paratiroides está compuesta por dos tipos de células (Fig. 2):

- Células principales: presentan forma poliédrica y un núcleo central, a su vez estas células se dividen en claras y oscuras. Las células principales claras, son de mayor tamaño y más numerosas, su núcleo es voluminoso, su citoplasma claro y con abundantes gránulos de glucógeno. Las células principales oscuras son menos numerosas y más pequeñas, con abundancia de gránulos de secreción, lo cual indica que tiene más actividad que las células claras, secretan la hormona paratiroidea o paratohormona (PTH).^{3,6}

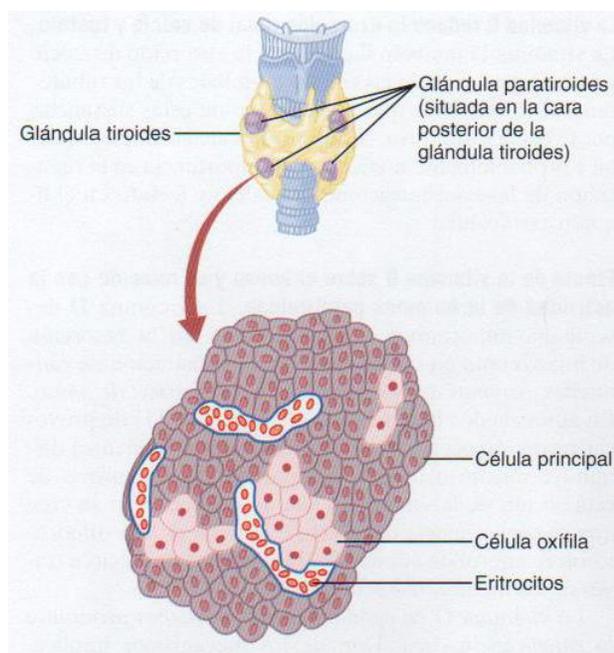


Fig.2 Tipos celulares de las glándulas paratiroides: células principales y células oxífilas⁴

- Células oxífilas u oxifílicas: son más grandes que las principales pero menos numerosas, su función aún se desconoce.^{3,6}

3. FISIOLÓGÍA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES.

Las glándulas paratiroides constituyen un mecanismo para el control de las concentraciones extracelulares de calcio y fosfato porque regulan su absorción intestinal, la excreción renal y el intercambio de calcio y fosfato entre el líquido extracelular y el hueso. La función de las glándulas paratiroides es la secreción de la hormona paratiroidea o también conocida como paratohormona (PTH)(Tabla 1), los valores normales de excreción de paratohormona son de 10 a 55 picogramos por mililitro (pg/mL).^{3, 6,7}

Tabla 1. Funciones de la paratohormona en la homeostasia del calcio.⁹

- Activación de osteoclastos, aumentando la resorción ósea y movilización de calcio.
- Aumento de resorción de calcio en los túbulos renales
- Aumento de excreción de fosfatos
- Aumento de la síntesis de vitamina D activada por los riñones, lo cual propicia la absorción de calcio en el intestino.

El exceso de actividad de la glándula paratiroides causa una resorción rápida de las sales de calcio en los huesos con la consiguiente hipercalcemia; por el contrario la hipofunción de la glándula paratiroides da lugar a la hipocalcemia.⁴

La paratohormona parece tener dos efectos sobre el hueso, ambos destinados a favorecer la reabsorción de calcio y de fosfato en dos fases, la primera fase se inicia en minutos y se extiende durante horas en la cual

ocurre la activación de células óseas para provocar la reabsorción de calcio y de fosfato, mientras que en la segunda fase que requiere de varios días e incluso semanas y es resultado de la proliferación de osteoclastos, seguida de un incremento de reabsorción osteoclástica del propio hueso.⁴

a) Fase rápida de la resorción de calcio y fosfato: Osteólisis

Los osteoblastos y los osteocitos forman un sistema de células interconectadas que se extienden sobre el hueso y las superficies óseas a través de prolongaciones largas y laminares que se conectan de osteocito a osteocito y que alcanzan también a los osteoblastos, a este sistema se le denomina sistema de membranas osteocíticas. Entre las membranas osteocíticas y el hueso existe una pequeña cantidad de líquido denominado líquido óseo.⁴

Las membranas osteocíticas actúan como una bomba que transporta iones de calcio desde el líquido óseo al líquido extracelular, cuando la bomba se activa la concentración de calcio en el líquido óseo desciende y entonces hay resorción sales de fosfato de calcio del hueso, aumentando así la concentración de calcio en el líquido extracelular, a este efecto se denomina osteólisis.

Cuando la bomba se inactiva, la concentración de calcio en el líquido óseo aumenta y las sales de fosfato cálcico se depositan de nuevo.

La PTH interviene en este proceso ya que las membranas celulares de los osteoblastos y los osteocitos tiene proteínas receptoras que se unen a la PTH, al parecer la PTH puede provocar una activación de la bomba de calcio provocando así la extracción de cristales de fosfato cálcico del hueso cercano a los osteoblastos y osteocitos.

**b) Fase lenta de la absorción ósea y liberación de fosfato cálcico:
Activación de los osteoclastos.**

Los osteoclastos son células que degradan hueso, son células gigantes multinucleadas de tamaño y forma variable, se localizan en cavidades de la superficie del hueso denominadas lagunas de Howship, estas células tienen la capacidad de secretar enzimas lisosomales que son activadas por la paratohormona, dichas enzimas degradan la matriz orgánica y mineral del hueso.⁸

La PTH puede provocar la activación de osteoclastos, sin embargo los osteoclastos no poseen proteínas de membranas receptoras de PTH como en la fase rápida, por el contrario se cree que los osteoblastos y los osteocitos envían una “señal” secundaria a los osteoclastos haciendo que comiencen a engullir el hueso durante un periodo de semanas o meses.⁴

La activación de osteoclastos se produce en dos etapas:

- 1) Activación inmediata de los osteoclastos ya formados y
- 2) Formación de nuevos osteoclastos.

Tras unos cuantos meses de exceso de PTH, la resorción osteoclástica de los huesos puede hacer que estos se debiliten y se produzca una estimulación secundaria de los osteoblastos que intenta corregir la debilidad, por lo tanto el efecto tardío consiste en una estimulación tanto de los osteoblastos como de los osteoclastos. Sin embargo en fases con presencia persistente de PTH, la resorción supera al depósito de hueso.

La PTH favorece también la resorción tubular renal de calcio, al tiempo que disminuye la resorción de fosfato. Asimismo incrementa la absorción

intestinal de calcio y fosfato a través de la formación de 1,25-dihidroxicolecalciferol a partir de la vitamina D.

Para poder mantener la homeostasia del calcio la parathormona necesita de una contraparte, ésta es la calcitonina que es una hormona secretada por las células C de la tiroides y se encarga de reducir las concentraciones plasmáticas de calcio cuando se encuentran elevadas.

Sus efectos se oponen a los de la hormona paratiroidea, pues reduce la actividad resorptiva de los osteoclastos, lo cual favorece el depósito de sales de calcio en el hueso, además dada la reducción de la actividad osteoclástica al mismo tiempo se reduce la formación de osteoclastos y osteoblastos.

4. PARTICIPACIÓN DEL CALCIO Y FOSFATO EN EL DEPÓSITO Y RESORCIÓN DEL HUESO.

El calcio y el fosfato participan en numerosos procesos biológicos además de ser los principales constituyentes del sistema esquelético. El calcio es el principal sustrato para la mineralización del cartílago y del hueso, asimismo interviene en la coagulación sanguínea, participa en procesos como la contracción muscular, la secreción y la acción hormonal.

De igual manera el fosfato se encuentra en la fase mineral del hueso y forma parte de las moléculas estructurales de información y ejecutoras de los procesos fisiológicos, por ejemplo cuando se encuentra en forma de ATP o en los fosfolípidos de las membranas celulares.

El mantenimiento de la homeostasis de calcio y de fosfato corre a cargo de la glándula paratiroides (PTH) y de la vitamina D, este sistema regulador ejerce su acción sobre cuatro órganos diana: las glándulas paratiroides, el hueso, el riñón y el intestino. (Fig. 3)

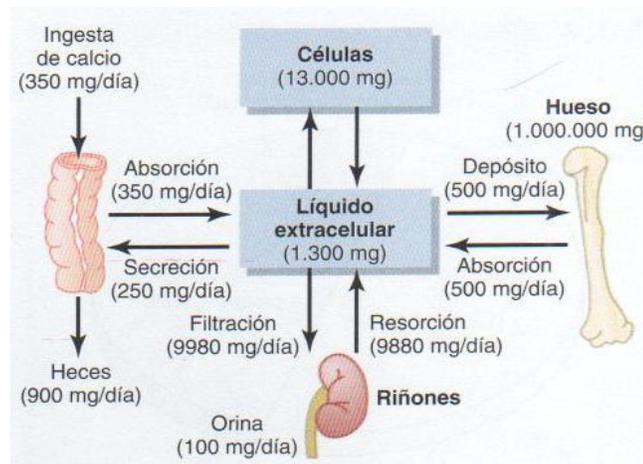


Fig.3 Intercambio de calcio entre diferentes órganos,⁴

La mayoría del calcio se encuentra almacenado en forma de cristales de hidroxiapatita y una pequeña cantidad se encuentra en el torrente sanguíneo ya sea como calcio iónico libre o ligado a aniones o proteínas.⁴

El calcio se absorbe fundamentalmente en el duodeno y el yeyuno; el calcio plasmático no ligado a proteínas es filtrado a nivel del glomérulo renal, el principal regulador de la excreción renal del calcio es la PTH que disminuye la filtración y aumenta la reabsorción tubular. Los valores normales de calcio van de 8.5 hasta 10.2 mg/dL.^{3, 10}

Por otro lado, el fosfato en el organismo se encuentra en mayor cantidad como fosfato inorgánico y una pequeña cantidad se encuentra ligada a proteínas, al igual que el calcio se absorben en el intestino delgado y su excreción renal está regulada también por la PTH. Los valores normales de fosfato van de 2.4 a 4.1 miligramos por decilitro (mg/dL).¹¹

Las variaciones de fosfato en el líquido extracelular no tienen efectos corporales significativos, por el contrario las elevaciones o descensos ligeros de calcio provocan efectos fisiológicos mediatos y manifiestos.

Cuando la concentración extracelular de calcio desciende a valores inferiores a los normales el sistema nervioso se hace progresivamente más excitable debido a que se aumenta la permeabilidad de la membrana neuronal a los iones de sodio y permite un inicio rápido de los potenciales de acción, las fibras nerviosas periféricas se vuelven tan excitables que comienzan a descargar de manera espontánea (tetania).

Cuando la cifra de calcio se eleva por encima de su valor normal, el tejido nervioso se deprime y las actividades reflejas del sistema nervioso central se vuelven lentas.⁴

5. CALCIFICACIÓN ÓSEA.

El tejido óseo es una forma especializada de tejido de conectivo denso, entre sus funciones se encuentran la de ser un órgano de sostén por ser el sitio de inserción de los músculos que a su vez permitirán el movimiento, también brinda protección a los órganos vitales y contribuye a la formación de las células sanguíneas además de encargarse de mantener la homeostasis mineral.⁸

El hueso se compone de una matriz ósea que se fortalece con los depósitos de sales de calcio, esta matriz está formada en el 90% al 95% por fibras de colágeno y el resto es un medio gelatinoso denominado sustancia fundamental. Las sales que se depositan en la matriz orgánica están compuestas principalmente por calcio y fosfato, en una sal cristalina denominada hidroxiapatita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

La fase inicial de la formación de hueso consiste en la secreción de moléculas de colágeno y de sustancia fundamental (proteoglucanos como condritinsulfato, y ácido hialurónico) por los osteoblastos.

Los monómeros de colágeno se polimerizan y forman fibras de colágeno, el tejido resultante se convierte en osteoide, un material parecido al colágeno pero que difiere de éste porque fácilmente las sales de calcio se precipitan en él. A medida que se forma el osteoide, algunos osteoblastos quedan atrapados en su interior y entran en fase de reposo pasando a ser osteocitos.⁴

A pocos días de la formación del osteoide, se comienzan a precipitar las sales en las fibras de colágeno formando nidos que se multiplican y crecen para formar los cristales de hidroxiapatita.

Los osteoblastos secretan gran cantidad de fosfatasa alcalina, ésta por ser una enzima hidrolasa, libera iones fosfato que en parte causan un aumento

local del pH hasta alcanzar niveles básicos que favorecen el depósito de calcio.⁹

Asimismo el hueso cuenta con una porción de calcio intercambiable que se encuentra en equilibrio con los iones de calcio de los líquidos extracelulares, esta porción brinda un mecanismo rápido de amortiguamiento para evitar que la concentración de calcio iónico de los líquidos extracelulares se eleve o descienda demasiado en situaciones transitorias de exceso o falta de disponibilidad de calcio.

Los osteoblastos depositan hueso de manera continua, aunque el hueso también experimenta una resorción continua por los osteoclastos. En condiciones normales, excepto en los huesos en crecimiento, las tasas de depósito y resorción están equilibradas, de forma que la masa ósea permanece constante.⁴

6. EFECTO DE LA VITAMINA D SOBRE LA ABSORCIÓN DE CALCIO.

La vitamina D absorbe calcio en el tubo digestivo y también tiene efectos sobre la resorción de hueso, pero primero debe pasar a través de varias reacciones en el hígado y riñón para obtener un el producto final activo: 1,25-dihidroxicolecalciferol o también conocido como $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.(Fig. 4)

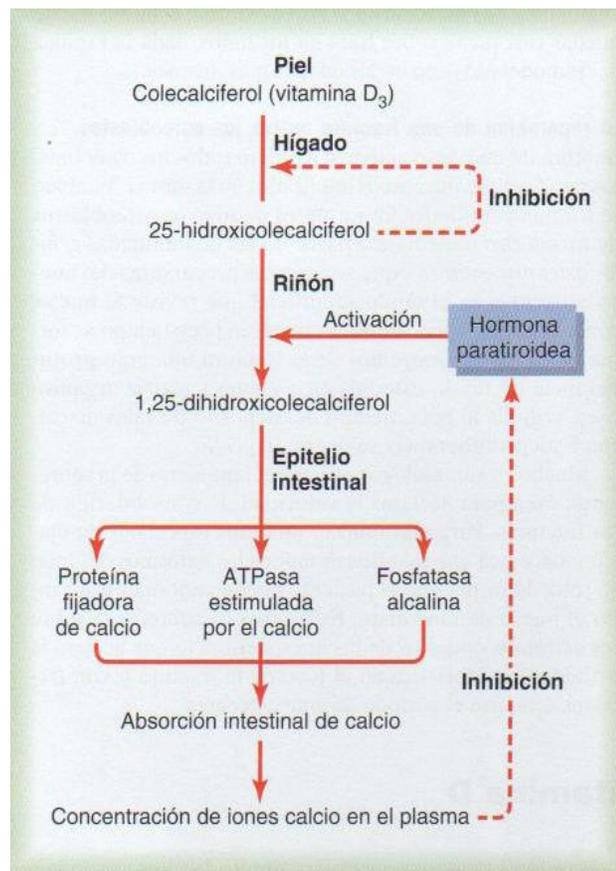


Fig. 4. Activación de la vitamina D para formar su forma activa 1,25- dihidroxicolecalciferol, y efecto de la vitamina D en el control de la concentración de Calcio⁴

Para llevar a cabo esta conversión es preciso que ocurran antes varias reacciones de cambio en los precursores. Primero ocurre la transformación del colecalciferol (vitamina D₃) en 25- hidroxicolecalciferol, este cambio tiene lugar en el hígado.⁴

El colecalciferol es un compuesto derivado de esteroides formado en la piel por acción de los rayos ultravioleta de la luz solar.

Como segundo cambio el 25-hidroxicolecalciferol se transforma en 1,25-dihidroxicolecalciferol en los túbulos renales, para este cambio es necesaria la participación de la hormona paratiroidea.

La concentración plasmática de 1,25-dihidroxicolecalciferol está en relación inversa con la concentración de calcio, ya que el calcio ejerce un efecto sobre la conversión de 1,25-dihidroxicolecalciferol, además que el ritmo de secreción de PTH se suprime cuando la concentración plasmática de calcio aumenta de 9-10 mg/100 ml, por tanto con las concentraciones de calcio inferiores a estos valores la PTH promueve la conversión de 1,25-dihidroxicolecalciferol en los riñones.⁴

De esta manera cuando se presentan concentraciones de calcio más elevadas se suprime la secreción de PTH y no se forma propiamente el 1,25-dihidroxicolecalciferol, sino otro compuesto carente del efecto de la vitamina D.

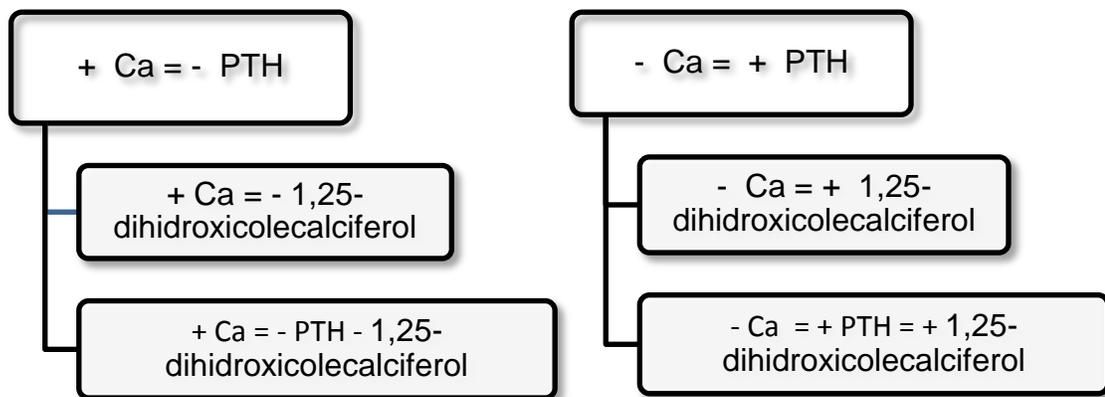


Fig. Cuadros que ejemplifican la relación entre las diferentes concentraciones de Calcio, PTH y 1,25-dihidroxicolecalciferol.

La forma activa de la vitamina D, el 1,25-dihidroxicolecalciferol, tiene varios efectos sobre el intestino, los riñones y los huesos para incrementar la absorción de calcio y fosfato hacia el líquido extracelular y contribuye a la regulación de estas sustancias mediante mecanismos de retroalimentación causando que la excreción de estas sustancias disminuya.

El 1,25-dihidroxicolecalciferol actúa promoviendo la absorción intestinal de calcio al aumentar la formación de una proteína fijadora de calcio en las células epiteliales intestinales, esta proteína transporta calcio al interior de la célula intestinal y permanece activada hasta que el 1,25-dihidroxicolecalciferol sea eliminado del organismo causando así un efecto de absorción de prolongado de calcio.

Mientras que para el fosfato, se piensa que la vitamina D facilita su absorción como un efecto secundario sobre la absorción de calcio y que éste a su vez actúe como mediador del fosfato.

Por otro lado la vitamina D incrementa la absorción de calcio y fosfato por las células epiteliales de los túbulos renales, lo cual ocasiona que la excreción de estas sustancias en la orina disminuya.

Con respecto al efecto de la vitamina D sobre el hueso, ésta desempeña funciones tanto en el depósito como en la resorción, las de cantidades extremas de vitamina D causan resorción de hueso, mientras que en cantidades pequeñas la vitamina D promueve la calcificación ósea.⁴

7. HIPERPARATIROIDISMO.

a) Definición.

El hiperparatiroidismo (HPT) es el aumento en la secreción de paratohormona que se caracteriza por presentar niveles elevados de PTH hipercalcemia, hipofosfatemia, y metabolismo óseo anormal, éste último debido a que hay un incremento en la acción de los osteoclastos sobre el hueso aumentando la resorción ósea, además de aumentar la reabsorción tubular renal y la retención de calcio.

En condiciones fisiológicas normales la glándula paratiroides secreta PTH en respuesta a niveles bajos de calcio, para así lograr mantener niveles de calcio adecuados, lo cual no ocurre en el hiperparatiroidismo.¹²

El hiperparatiroidismo, se presenta frecuentemente en mujeres entre la tercera y sexta década de la vida, aunque también puede presentarse en niños y ancianos.^{13, 14} Esta enfermedad se diagnostica con más frecuencia en pacientes asintomáticos o en aquellos con signos mínimos, en la mayoría de los casos el descubrimiento de la enfermedad se detecta de forma incidental por análisis sanguíneos de rutina como niveles séricos de calcio, fosfato y fosfatasa alcalina.¹²

Las manifestaciones son variadas, aunque los pacientes presentan principalmente una triada de síntomas específicos:

- 1) Presencia o tendencia a desarrollar cálculos renales (nefrolitiasis) por los elevados niveles de calcio sérico. Estas calcificaciones pueden afectar otras partes del cuerpo como las paredes de los vasos, tejido subcutáneo, esclerótica y regiones articulares.

- 2) Cambios óseos, es característico en el HPT el aumento de la actividad osteoclástica con resorción ósea.
- 3) Trastornos gastrointestinales: que incluyen estreñimiento, náuseas, gemido abdominal, úlceras pépticas, pancreatitis y cálculos biliares.^{9,14}

Además de esta triada pueden presentar un sinnúmero de manifestaciones, entre estos síntomas se pueden presentar letargo, somnolencia, neurastenia, irritabilidad, alucinaciones, desorientación, confusión, alteraciones cognitivas, fatiga, alteraciones del sueño y síntomas psiquiátricos que van desde depresión, ansiedad hasta psicosis, estas manifestaciones pueden ser sutiles por lo que a veces la enfermedad tiene una evolución benigna durante muchos años o a lo largo de la vida.^{15, 16, 43}

Todos estos signos y síntomas “no clásicos” tienen un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes en especial en las mujeres mayores de 50 años pues es en ellas donde más frecuentemente se presenta. Sin embargo estas molestias pueden ser fácilmente atribuidas a diversas situaciones como: el proceso normal de envejecimiento, la menopausia o la fibromialgia

Por otro lado se ha sugerido que el HPT está asociado con un incremento en la incidencia de hipertensión, resistencia a la insulina, dislipidemias y enfermedades cardiovasculares.¹⁵ El primer signo de HPT es la detección del valor de calcio sérico elevado durante alguna evaluación bioquímica de rutina.

b) Etiología

La causa del hiperparatiroidismo es multifactorial puede clasificarse en: primario, secundario, terciario.

- **Hiperparatiroidismo primario:**

Es la sobreproducción estimulada de paratohormona debido a la presencia de una tumoración o la presencia glándulas ectópicas.

- **Hiperparatiroidismo secundario:**

Es provocada por estímulos crónicos y anormales de sobreproducción de paratohormona por niveles bajos de calcio asociado deficiencias de vitamina D o a una nefropatía crónica en la que los riñones no sintetizan cantidades suficientes del 1,25-dihidroxicolecalciferol, que es la forma activa de la vitamina D. La insuficiencia renal crónica (IRC) es la causa más frecuente de hiperparatiroidismo secundario.

La IRC se asocia con una disminución de la excreción de fosfato, que a su vez provoca hiperfosfatemia, las concentraciones séricas elevadas de fosfato disminuyen las concentraciones séricas de calcio y por tanto estimulan la actividad de la glándula paratiroides.⁹

Las glándulas paratiroides en el hiperparatiroidismo secundario son hiperplásicas, microscópicamente contienen un número aumentado de células principales o con citoplasma más abundante y claro (células claras) con una distribución difusa o multinodular, los cambios óseos son similares a los del hiperparatiroidismo primario y puede observarse calcificación metastásica en diversos tejidos como pulmones, corazón, estómago y vasos sanguíneos.⁹

- **Hiperparatiroidismo terciario:**

Se presenta en pacientes con hiperparatiroidismo secundario quienes desarrollan una sobreproducción hormonal autónoma¹⁷ después de la eliminación de la causa del hiperparatiroidismo y que puede ocurrir posterior a la restauración de la función renal con diálisis o trasplante.¹² A veces es necesario realiza la paratiroidectomía para controlar el hiperparatiroidismo en estos pacientes para restablecer niveles normales de paratohormona e incrementar densidad mineral ósea.^{9, 18, 19}

c) Diagnóstico.

Generalmente el hiperparatiroidismo se diagnostica en pacientes asintomáticos o con síntomas mínimos de enfermedad los cuales el paciente regularmente los asocia a otra patología, por lo cual el reconocimiento de la enfermedad se lleva a cabo de forma incidental cuando se realizan análisis sanguíneos de rutina.

Exceptuando a aquellos pacientes con una alteración renal previa, en los que el hiperparatiroidismo puede ser una consecuencia secundaria de este padecimiento y en quienes presentan signos y síntomas claros de la enfermedad.¹⁵

En ambos casos para poder establecer el diagnóstico de hiperparatiroidismo es necesario realizar exámenes de laboratorio donde que se indiquen principalmente la concentración de paratohormona, el nivel de calcio y de fosfatasa alcalina. Asimismo es de gran ayuda en aquellos casos en los que se sospeche de alteraciones óseas realizar exámenes imagenológicos como radiografías, gammagrafía o densitometria ósea.¹²

Por otro lado, en aquellos pacientes en los que se crea que la causa del hiperparatiroidismo es una lesión tumoral, hiperplásica o una glándula ectópica, es de gran utilidad auxiliarse de otros pruebas estudios como tomografía axial computarizada (TAC), Tomografía por emisión de positrones (PET) o en la recientemente Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Individuales (SPECT) que ha probado ser la prueba que mejor información detallada proporciona hasta el momento.²⁰

Examen de niveles de paratohormona (PTH).

La paratohormona es el regulador más importante de los niveles de calcio y fósforo en el cuerpo. Su liberación es controlada por los niveles de calcio en la sangre, los niveles bajos de calcio en la sangre provocan un aumento en la liberación de esta hormona, mientras que los niveles altos de calcio en la sangre la inhiben.

A través de un examen sanguíneo de laboratorio puede medirse los niveles de paratohormona si se sospecha alguna anomalía. Los valores normales son de 10 a 55 picogramos por mililitro (pg/mL).

Los niveles superiores a lo normal pueden presentarse en padecimientos como hiperparatiroidismo, neoplasia endocrina múltiple tipo I o tipo II, insuficiencia renal crónica, hipercalcemia hipocalciúrica familiar, hiperfosfatemia, hiperlipidemia, síndrome de malabsorción, osteomalacia, raquitismo, al uso de algunos medicamentos y deficiencia de vitamina D.²¹

Examen de los niveles de fosfatasa alcalina.

La fosfatasa alcalina (FA) o también conocida como orto-fosfórico-monoéster hidrolasa, es una enzima perteneciente al grupo de las hidrolasas y se encarga de eliminar grupos de fosfato de varios tipos de moléculas como

nucleótidos, proteínas y alcaloides mediante un proceso denominado desfosforilación.

Esta enzima proviene de la ruptura normal de las células sanguíneas y de otros tejidos, no tiene un papel metabólico en el plasma excepto aquellas fosfatasas alcalinas relacionadas con la coagulación y con el sistema del complemento. Se encuentran presentes en casi todos los tejidos del organismo, siendo particularmente alta en huesos, hígado, placenta, vías biliares, intestinos y riñón.

Existe en muchas formas diferentes, cada tipo es diferente y se denomina isoenzima, su estructura depende de lugar de organismo donde se producen. Los resultados del examen de isoenzimas pueden revelar si el incremento se da la fosfatasa alcalina en el hueso o fosfatasa alcalina en el hígado, etc.²³

Este examen fosfatasa alcalina se realiza a partir de la extracción de sangre para diagnosticar enfermedad del hígado y del hueso o para ver si los tratamientos para dichas enfermedades están funcionando. Aunque puede incluirse como parte de las pruebas de la función hepática de rutina.

El valor normal es 20 a 140 UI/L (unidades internacionales por litro) aunque estos valores pueden variar ligeramente con la edad y el sexo de la persona.²³ Los niveles altos de FA normalmente se observan en niños que presentan un aumento repentino en su crecimiento y en mujeres embarazadas. De igual forma, tanto el aumento de fosfatasa alcalina, así como su disminución en plasma tienen significado clínico.

Las causas de un aumento de fosfatasa alcalina (hiperfosfatasemia) pueden deberse a:

- Enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo (indicador de actividad ósea), consolidación de una fractura, enfermedad ósea, osteomalacia, anemia, obstrucción hepática o biliar, hepatitis, hepatotoxicidad por

medicamentos, leucemia, cánceres óseos osteoblásticos, raquitismo, linfoma y sarcoidosis

Cuando el resultado del examen de fosfatasa alcalina es alto, el médico puede ordenar un examen de isoenzimas de la fosfatasa alcalina, el cual ayudará a determinar qué parte del cuerpo está causando niveles más altos.²⁴

Por otro lado, los niveles de la fosfatasa alcalina (hipofosfatemia) inferiores a los normales pueden deberse a:

- Cretinismo, déficit de vitamina C, desnutrición y enfermedad de Wilson.

Algunas afecciones adicionales bajo las cuales se puede hacer el examen son:

- Alcoholismo, cirrosis, arteritis de células gigantes (temporal, craneal), neoplasia endocrina múltiple (MEN) II, carcinoma de células renales, cálculos biliares, y pancreatitis.

Debe tenerse en cuenta que muchos medicamentos pueden afectar el nivel de fosfatasa alcalina en la sangre, entre ellos se encuentran

- Alopurinol, antibióticos, AINES, píldoras anticonceptivas, medicamentos para la artritis, medicamentos para la diabetes, clorpromazina, cortisona, hormonas masculinas, metildopa, analgésicos narcóticos, propranolol, tranquilizantes y antidepresivos tricíclicos.

Hipercalcemia.

Como se mencionó anteriormente el calcio es indispensable para diversas funciones corporales, la paratohormona y la vitamina D ayudan a mantener

en equilibrio las concentraciones de calcio. La hipercalcemia es un trastorno hidroelectrolítico que consiste en la elevación de los niveles de calcio por arriba de 10.5 mg/dL.²⁵

El hiperparatiroidismo es la causa más común de la hipercalcemia, debido a la secreción excesiva de paratohormona. Aunque otras afecciones médicas pueden conducir a hipercalcemia, por ejemplo (tabla 2):

Tabla 2. Hipercalcemia con: ^{9, 13, 26, 27}	
PTH aumentada	PTH disminuida
<p>Hiperparatiroidismo: primario, secundario, terciario Hipercalcemia hipocalciuria familiar.</p>	<p>Insuficiencia suprarrenal, hipertiroidismo, hipercalcemia por neoplasia (carcinoma de paratiroides, carcinoma epidermoide en cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de pulmón, mieloma múltiple), insuficiencia renal, exceso de vitamina D, inmovilización prolongada, Síndrome de Burnett, síndrome de leche y alcalinos, fármacos (diuréticos tiazidicos, litio) sarcoidosis, enfermedad de Paget, exceso de vitamina A, enfermedad de Addison, ingesta excesiva de teofilina o penicilina.</p>

Es importante identificar la causa de la hipercalcemia ya que un retraso en la identificación puede propiciar la aparición de una variedad de síntomas como: (tabla 3)

Tabla 3. Síntomas ^{28, 29}	
Gastrointestinales:	Estreñimiento, náuseas, dolor, anorexia, vómito, dolor abdominal, pancreatitis, úlcera péptica
Renales:	Dolor de costado, nefrolitiasis, diabetes insípida nefrogénica (poliuria y polidipsia), deshidratación, nefrocalcinosis
Musculares:	Debilidad, mialgias, fasciculaciones musculares descenso de la función de músculos respiratorios, laxitud articular.
Sistema nervioso central:	Apatía demencia, depresión, irritabilidad, pérdida de la memoria, ansiedad, confusión, dificultades cognitivas, estupor y coma
Esqueléticos:	Dolor óseo, artritis, osteoporosis, osteítis fibrosa quística, resorción subperióstica, quistes óseos. arqueo de los hombros, fracturas patológicas, curvatura de la columna
Cardiovasculares:	Hipertensión arterial, calcificación vascular, calcificación, miocárdica, hipertrofia miocárdica, acortamiento intervalo QT, arritmias cardíacas

El tratamiento para la hipercalcemia se enfoca básicamente en disminuir los niveles de calcio en la sangre y en segunda instancia tratar la causa

subyacente, a través de rehidratación y uso de diuréticos, posteriormente se recurre a la medicación con bifosfonatos y calcitonina.

Exámenes imagenológicos.

- **Gammagrafía**

Es una prueba diagnóstica que se basa en la imagen producida por radiaciones generadas tras la inyección de isótopos radiactivos (radiofármacos), los cuales emiten radiación que es captada por un aparato detector llamado gammacámara, el cual procesa los datos recibidos que servirán para formar una imagen tridimensional.

Este estudio se realiza en pacientes con hiperparatiroidismo para localizar lesiones o hiperplasia, es útil realizar una gammagrafía de paratiroides por ser un procedimiento de intervención mínima, sencillo y sin efectos secundarios.

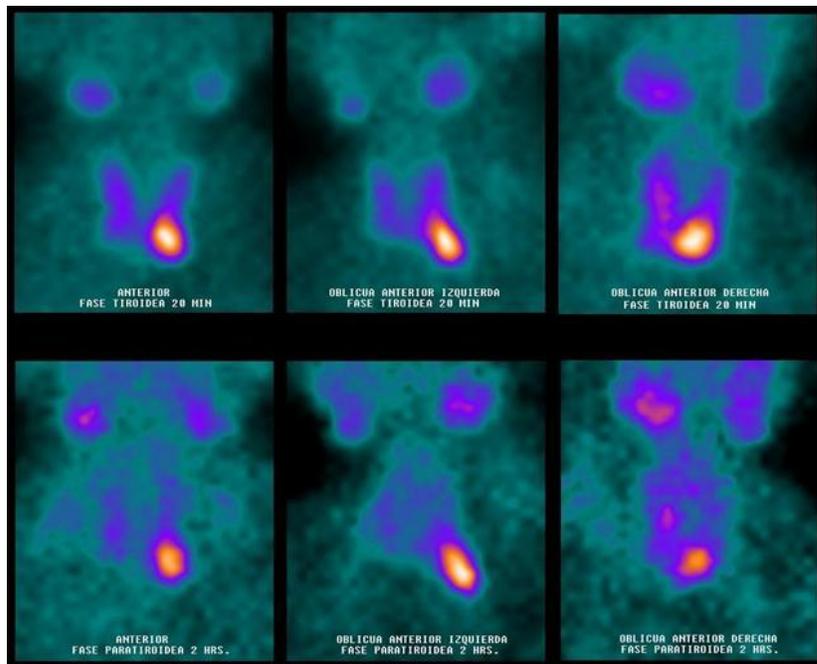


Fig. 5 Gammagrafía paratiroidea con Sestamibi³⁰

Para este procedimiento se realiza una inyección de Sestamibi con tecnecio 99 (^{99m}Tc) en una vena, aproximadamente 20 minutos después se obtienen imágenes a través de la gammacámara, si es necesario el examen se complementa con imágenes obtenidas por tomas tomográficas para especificar la posición de las lesiones. (Fig.5) ^{1, 2,20, 27}

En casos en los que se sospecha alguna alteración en los huesos, es recomendable realizar una gammagrafía ósea, en la cual se utiliza un isótopo radiactivo, generalmente para este procedimiento este isótopo es el tecnecio 99 (Tc99m), pues tiene afinidad para depositarse en el hueso. Con este examen se pretende encontrar las áreas de aumento o disminución de recambio óseo. (Fig.6)

Una gammagrafía ósea se realiza a través de la inyección intravenosa del material radiactivo, dicha sustancia viaja a través del torrente sanguíneo hasta los huesos y órganos. A medida que el material se consume, va emitiendo radiación, la cual es detectada por una cámara que lentamente lo rastrea y toma imágenes de cuánta cantidad de marcador radiactivo se acumula en los huesos.

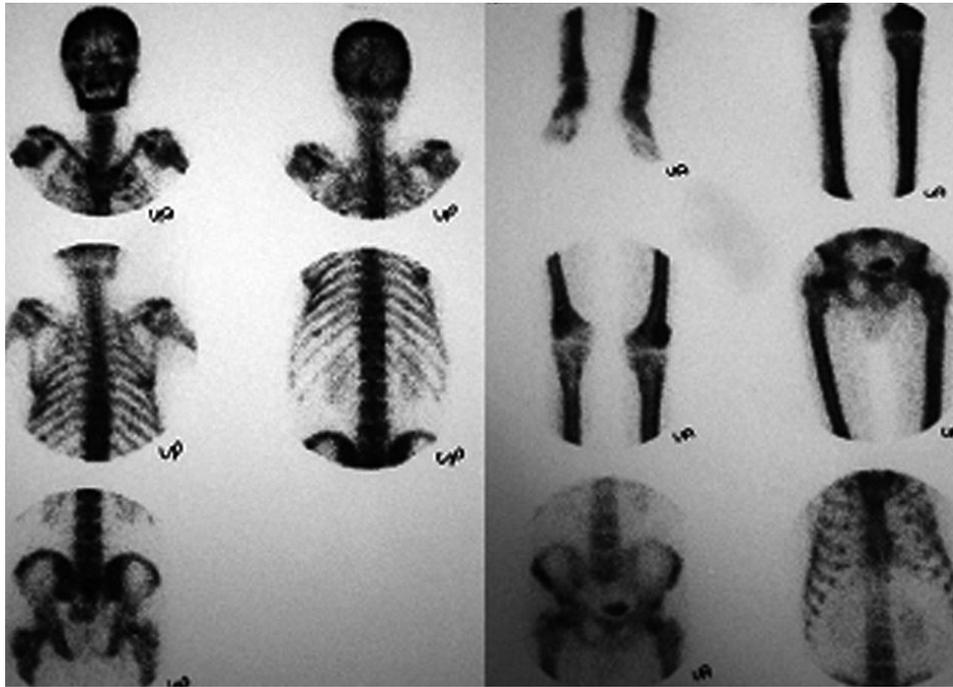


Fig. 6 Gammagrafía ósea³⁹

La gammagrafía ósea se usa para diagnosticar tumores o cáncer de hueso, determinar si hay metástasis a hueso, como opción para el diagnóstico de fracturas que no pueden observarse en una radiografía convencional, en casos de osteomielitis y para evaluar trastornos metabólicos, como osteomalacia, osteodistrofia renal, hiperparatiroidismo primario, osteoporosis y enfermedad de Paget.³¹

Los resultados del examen se consideran normales si el marcador radiactivo se distribuye de manera uniforme a través de todos los huesos. Hay resultados anormales cuando hay aumento de "puntos calientes" o disminución "puntos fríos" de la captación de material radiactivo.

Se considera que la desventaja de este examen es la baja resolución de las imágenes que se obtienen debido a la cantidad mínima de radiofármaco que se inyecta al paciente, por lo que la información anatómica no es muy precisa.

Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Individuales (SPECT).

Por sus siglas en ingles *Single Photon Emission Computed Tomography*, es una técnica imagenológica de tomografía que utiliza rayos gamma que producen isótopos radioactivos como el tecnecio 99 y utiliza una cámara sensible a los rayos gamma.²⁰

Las imágenes que se obtienen son bidimensionales, pero pueden combinarse con imágenes tomadas desde distintas posiciones para obtener una imagen tridimensional, la cual puede después manipularse informáticamente para obtener secciones dimensionales del cuerpo en cualquier orientación.

Otra opción de auxiliar de diagnóstico es el SPECT- CT, (Fig. 7) que como su nombre lo indica es una variante del SPECT al que se le ha añadido equipo de tomografía computarizada, del cual se obtienen imágenes anatómicas tridimensionales con mejor definición de las diferentes estructuras. Este examen está indicado cuando se sospecha de patología tumoral de la glándula tiroides y paratiroides, alteraciones óseas, infección e inflamación, alteraciones cardiacas, cerebrales y pulmonares.²²

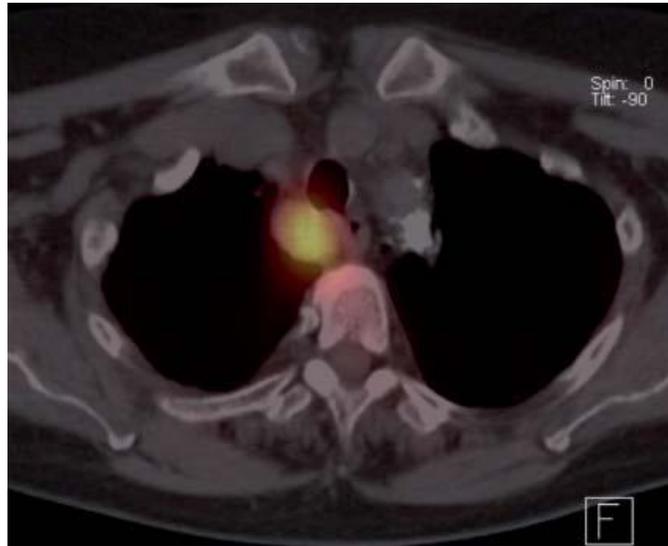


Fig.7 SPECT – CT con Tc 99m Sestamibi indica la localización de un adenoma paratiroideo en el mediastino³²

Es importante destacar las ventajas que presenta el SPECT–CT sobre otras pruebas, por ejemplo se puede obtener una mayor cantidad de diagnósticos anatómicos y funcionales en un solo barrido y es más económico que otros métodos de imagen.

Estudios publicados han demostrado que las imágenes obtenidas por SPECT y SPECT-CT son superiores a las obtenidas por gammagrafía pues proporcionan información topográfica adicional relevante lo cual facilita la toma de decisiones preoperatorias e intraoperatorias, particularmente en los casos de glándulas paratiroides ectópicas este examen es útil debido a que proporciona información topográfica tridimensional precisa.²⁰

Densitometría ósea

Es una prueba para determinar la densidad mineral ósea (DMO) para el diagnóstico de osteoporosis. Se puede hacer con rayos x, ultrasonido o isótopos radiactivos. Está indicada en mujeres con deficiencia estrogénica, en hombres y mujeres con posible osteoporosis secundaria, en fracturas previas de bajo impacto y evidencia radiológica de osteopenia.³⁴

La medición de la densidad mineral ósea, es determinada por el cociente entre la masa ósea (gr.) y por la superficie medida (cm²). La prueba se realiza a través de un aparato que mide imágenes y da una cifra de la cantidad mineral ósea por superficie de un hueso específico o usualmente midiendo DMO de la columna vertebral, cadera y antebrazo. (Fig. 8)

La densidad de esos huesos es comparada con un valor promedio basado en edad, sexo y tamaño. La comparación de resultados se usa para determinar el riesgo de fracturas y el estado de osteoporosis en un individuo.

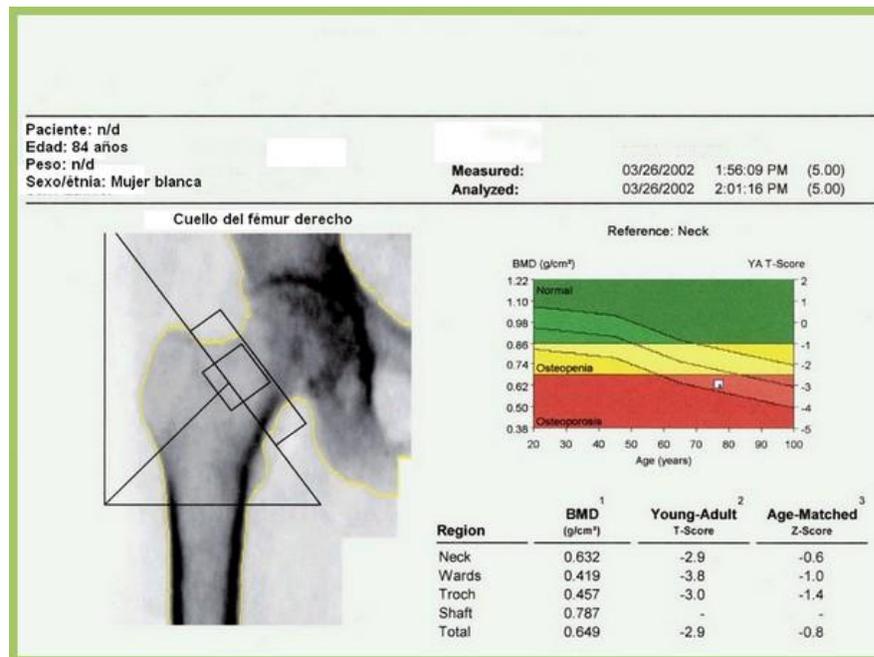


Fig. 8 Imagen y resultados de densidad mineral ósea de cuello de fémur derecho. 33

Así, se definen cuatro escalas de clasificación:

- Normal: cuando la DMO es superior a -1 DE en la escala T.
- Osteopenia: cuando la DMO se sitúa entre -1 y -2,5 DE en la escala T.
- Osteoporosis: cuando la DMO es inferior a -2,5 DE en la escala T.

– Osteoporosis grave o establecida: cuando al criterio de osteoporosis se añade la presencia de fracturas

La escala T se calcula considerando la diferencia entre la medida de la DMO en el paciente al que se le realiza el estudio y la media de DMO en adultos jóvenes sanos del mismo sexo y grupo étnico, en relación con la desviación estándar (DE) de esta medida en adultos jóvenes (escala T= $DMO \text{ medida} - \text{media DMO en adultos jóvenes} / DE \text{ adultos jóvenes}$). Una escala T indica la diferencia entre la DMO del paciente y el máximo ideal de masa ósea conseguido por adultos jóvenes.³⁴

Otra forma de expresar la DMO es hacerlo en unidades de la escala Z, como la escala T, la escala Z se expresa en unidades de desviación estándar. Sin embargo, en vez de comparar la DMO de pacientes con la media en adultos jóvenes, se compara con la media de DMO esperada para un sujeto normal sano de la misma edad, sexo y grupo étnico (escala Z= $\text{medida DMO} - \text{media DMO en individuos de la misma edad} / \text{desviación estándar de la misma edad}$).

La valoración de la escala Z puede ser de utilidad en mujeres premenopáusicas y en varones, así como en la monitorización de pacientes sometidos a intervenciones terapéuticas.

8. HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.

Como se mencionó anteriormente el hiperparatiroidismo primario se caracteriza por hipersecreción de paratohormona, ya sea por hiperplasia glandular, adenoma paratiroideo o con menor frecuencia un adenocarcinoma.

Según Reséndiz Colosiaet al, en su artículo del 2009 publicado en la Gaceta Médica de México, cada año en Norteamérica se presenta cerca de 100 mil casos nuevos, de hiperparatiroidismo primario, su prevalencia se estima en 3 casos por cada mil habitantes de la población general y en mujeres postmenopáusicas e individuos ancianos se incrementa la incidencia.¹⁵

En la segunda mitad del siglo pasado se observó un incremento en la detección de casos, debido sobre todo a la mayor disponibilidad y empleo de analizadores avanzados en la detección de electrolitos séricos (por ejemplo calcio, fosfato, sodio y potasio). La frecuencia de presentación de las diversas lesiones es la siguiente:^{9,35}

- Adenoma o neoplasia benigna: en el 75-80 % de los casos, se encuentran comúnmente en forma aislada, se localizan con mayor frecuencia en las paratiroides inferiores, pero en 6-10% es debido a la presencia de adenomas ectópicos que se localizan en timo, tiroides, pericardio, esófago, en mediastino anterior y en el arco aórtico, histológicamente en adenomas e hiperplasias predominan las células principales.

La presencia de tejido ectópico está relacionada con la migración embrionaria del tejido paratiroideo procedente de la tercera y cuarta bolsa faríngea.^{12, 15}

El adenoma paratiroideo se presenta como un nódulo blando, delimitado y rodeado de una cápsula, se encuentran de forma invariable en una sola glándula. Microscópicamente se componen de

células principales, pocas células oxifílicas y tejido paratiroideo no neoplásico, separado por una cápsula fibrosa.

- Hiperplasia paratiroidea: aparece en el 10 al 15%, de los casos, es característicamente un proceso multiglandular, sin embargo en algunos casos el aumento de tamaño es solo en una o dos glándulas, microscópicamente se observa hiperplasia de células principales que afecta a la glándula de manera difusa y multinodular.
- Carcinoma de paratiroides: se presenta en menos de 5%, suelen ser tumores firmes y duros, que se adhieren al tejido circundante como resultado de fibrosis o infiltración, son mayores en peso que los adenomas, por lo general afectan a una sola glándula y predominan las células principales.^{5, 9}

El examen histológico es necesario para su clasificación y diagnóstico definitivo además de una cuidadosa evaluación clínica, imagenológica y bioquímica.

También el hiperparatiroidismo primario puede encontrarse asociado a trastornos hereditarios. Se han identificado 2 tipos de efectos genéticos en los tumores paratiroides:

- 1) Sobreactividad de protooncogénos, que puede provocar crecimiento celular incontrolado y funciona por activación (mutación de ganancia) de un solo alelo del gen causante
- 2) Pérdida de función de los genes supresores del tumor.¹⁴

a) Defectos genéticos asociados al hiperparatiroidismo

- **Síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN)**

Los síndromes MEN son un grupo de enfermedades congénitas caracterizadas por lesiones proliferativas compuesta por hiperplasias, adenomas y carcinomas en múltiples órganos endocrinos. Los tumores en que aparecen en síndromes MEN tienen ciertas características que los diferencian de los tumores esporádicos:

Características:

- ✓ Aparecen a más temprana edad
- ✓ Surgen en múltiples órganos endocrinos ya sea de forma sincrónica o metacrónica.
- ✓ En un solo órgano los tumores son con frecuencia multifocales.
- ✓ Los tumores generalmente vienen precedidos por un estadio asintomático de hiperplasia endocrina que afecta las células de origen del tumor
- ✓ Son más agresivos y recurrentes que tumores endocrinos similares esporádicos.⁹

Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN -1)

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1) es un trastorno hereditario autosómico dominante provocado por la mutación del gen MEN 1 que se localiza en el cromosoma 11q13 y es un gen supresor tumoral, por la inactivación de ambos alelos, consta de 10 exones y codifica para la proteína menina. La proteína menina actúa en la supresión tumoral mediante la interacción de proteínas reguladores del ciclo celular.

Los órganos afectados incluyen la paratiroides (95%), el páncreas y la glándula hipófisis. En pacientes con hiperparatiroidismo primario, aproximadamente de 1-5% está asociado con el síndrome MEN-1.¹³

En las glándulas paratiroides provoca hiperparatiroidismo primario, en el páncreas provoca tumores que suelen ser agresivos y presentan metástasis o multifocalidad, estos tumores suelen ser funcionales pues secretan hormonas, las manifestaciones endocrinas más frecuentes son el síndrome de Zollinger- Ellison, asociado con gastrinomas (tumor que se origina en las células beta del páncreas) y la hipoglucemia.

En la hipófisis el tumor hipofisario que se produce es el macroadenoma productor de prolactina, en algunos individuos producen acromegalia por tumores productores de somatotropina.⁹

Los pacientes con hiperparatiroidismo relacionado con MEN 1 se caracterizan por presentar una larga fase asintomática, con manifestaciones inespecíficas y variables como astenia, anorexia, síntomas psiquiátricos, poliuria, polidipsia entre los 20 -25 años de edad. Es importante destacar que en los portadores del gen MEN-1 con HPT se detecta una disminución detectable de masa ósea.

Hay afectación multiglandular así como glándulas paratiroides supernumerarias o ectópicas, que se presentan como hiperplasia o adenoma, asimismo presenta una alta tasa de recurrencia.^{5,36}

Al igual en el HPT esporádico se presenta hipercalcemia, y elevación de los niveles de parathormona o incluso estos valores pueden encontrarse dentro del rango normal. El diagnóstico de esta variante de hiperparatiroidismo se lleva a cabo por medio de una prueba genética, como el análisis de Southern blot o la reacción de la cadena de la polimerasa (PCR).

Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN-2)

La MEN- tipo 2 son dos grupos diferenciados de trastornos MEN-2A y MEN-2B, que tienen un patrón de herencia autosómico dominante, presentan mutaciones en el protooncogén RET que se localiza en el cromosoma 10q11.2, este protooncogén codifica para un receptor de la tirosina quinasa que a su vez está relacionada en el crecimiento y diferenciación celular. ^{9, 36}

Neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN-2A).

Los órganos frecuentemente afectados son:

- ✓ Tiroides: donde se presenta carcinoma medular de tiroides, estos tumores se desarrollan en las primeras dos décadas de la vida, suelen ser multifocales y se puede encontrar hiperplasia de las células C.
- ✓ Médula suprarrenal: en el 50% de los pacientes se desarrollan feocromocitomas suprarrenales, pero no más del 10% son malignos.
- ✓ Paratiroides: en 1/3 de los pacientes se desarrolla hiperplasia de la glándula paratiroides. ⁹

El HPTP en MEN-2- es a menudo asintomático, en algunos pacientes los valores de HPT pueden ser normales o ligeramente elevados pero presentan hiperplasia paratiroidea o adenoma en forma simple o multiglandular, en este tipo de hiperparatiroidismo la enfermedad se diagnostica en pacientes mayores de 30 años. En el 75-80% el diagnóstico ocurre de forma sincrónica con el diagnóstico de feocromocitoma. ³⁶

Neoplasia endocrina múltiple tipo 2B (MEN-2B).

En este tipo de MEN los órganos afectados incluyen a la tiroides y a la médula suprarrenal en forma similar a la de MEN- 2A, sin embargo los pacientes con MEN- 2B, no desarrollan hiperparatiroidismo, pero desarrollan manifestaciones extra endocrinas como: ganglioneuromas en mucosa del tracto gastrointestinal, labios y lengua, así como hábito marfanoide, el cual consiste en un hábito corporal similar al del síndrome de Marfan, donde se observa talla alta, cara larga, pecho hundido en la región del esternón (pectus excavatum), huesos alargados y delgados (dolicoostenomelia) y dedos de las manos y pies con una longitud exagerada (aracnodactilia).⁹

Síndrome Hiperparatiroidismo - Tumor mandibular

Es un síndrome hereditario autosómico dominante ligado a la mutación en el gen HRPT2 en el cromosoma 1q31.2, y codifica a una proteína llamada parafibromina, se cree que la función de esta proteína está relacionada con la supresión de tumores. Fue reportada por primera vez por Jackson en 1958, se presenta en pacientes jóvenes de familias que hayan presentado tumores paratiroides. Esta alteración genética está relacionada con la aparición de tumores maxilares y mandibulares benignos.³⁶

Las manifestaciones más frecuentes son:

- ✓ Tumores paratiroides,
- ✓ Fibroma osificante de la maxila o mandíbula,
- ✓ Lesiones renales (quiste del tumor de Wilms, hamartoma, adenoma cortical, carcinoma de células papilares)
- ✓ Otros tumores (adenocarcinoma pancreático, tumor testicular, tumor de células de Hurthle de tiroides, pólipos adenomiosomatosos del útero).

Presenta un comportamiento agresivo y con frecuencia puede evolucionar a carcinoma paratiroideo. Alrededor del 80% de los pacientes pueden desarrollar la enfermedad en la adolescencia tardía o en edades mayores, en estos pacientes el promedio de edad es de 32 años.⁵

El hiperparatiroidismo presente en este síndrome es de origen tumoral y no por hiperplasia, los adenomas son quísticos, la incidencia de carcinoma es del 5% más alta que en la incidencia de este cáncer en la población general, no es raro que los pacientes que presentan este síndrome desarrollen varios adenomas tras reseca uno.³⁹

Con el fin de monitorear la presencia o ausencia de HPT, los pacientes de HPT-TM deben ser sometidos a un análisis sanguíneo anual para evaluar niveles de calcio y paratohormona, asimismo deben ser cuidadosamente monitoreados por los estudios imagenológicos como la ortopantomografía para buscar lesiones en maxila y mandíbula.⁵

Hiperparatiroidismo familiar aislado (HFA)

Es un trastorno autosómico dominante raro que ocurre en menos del 1% de los casos de hiperparatiroidismo primario y se caracteriza principalmente por presentar adenomas o hiperplasia paratiroideas sin que haya asociación con otras alteraciones endocrinas, esto lo diferencia de otros síndromes en los cuales si hay asociación con otros tumores endocrinos^{13, 15, 36}

Se presenta en dos o más miembros de una familia en edades tempranas, la causa del HFA aún no se ha determinado con certeza, se piensa que podría ser una variación del gen MEN-1 o del gen HRPT-2 asociado con el síndrome hiperparatiroidismo tumor mandibular.

Presenta adenomas e hiperplasias benignas uniglandulares o multiglandulares, sin embargo se asocia con alto riesgo de progresión a malignidad.⁵

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH)

Es un trastorno autosómico dominante en el gen CASR (receptor sensor de calcio) provocada por mutaciones que inactivan el gen en las células paratiroides provocando un leve aumento en la secreción de paratohormona causando hipercalcemia sin hipercalcemia, el gen CASR se encuentra en el cromosoma 3q13.3-21, se ha identificado en la glándula paratiroides y otros tejidos como riñón, células C de la tiroides, intestino y hueso.^{13, 37}

La HHH se caracteriza por una elevación de las concentraciones de calcio, hipermagnesemia, menor excreción urinaria de calcio y un ligero aumento en los niveles de paratohormona, por lo cual no es considerado como hiperparatiroidismo primario verdadero. Los pacientes con este padecimiento cursan asintomáticos y no hay osteopenia asociada, ni complicaciones renales por la hipercalcemia ya que el calcio movilizado por los huesos por la hiperfunción de la paratiroides es absorbido por un aumento en la función tubular renal.

El diagnóstico diferencial de otras formas de HPT primario se basa en antecedentes familiares, en la excreción renal de calcio y el análisis de los genes CASR, además que la glándula paratiroides solo muestra un ligero agrandamiento.

El tratamiento quirúrgico para el HHH está contraindicado ya que el curso clínico de esta enfermedad es benigno y los tratamientos quirúrgicos no resuelven las alteraciones a diferencia del hiperparatiroidismo.⁵

b) Tratamiento del hiperparatiroidismo primario.

El hiperparatiroidismo primario debe ser tratado por especialistas como endocrinólogos y cirujanos especializados en el área de cabeza y cuello, los cuales valoran el estado del paciente y monitorean los niveles de paratohormona, calcio fosfatasa alcalina, para determinar el tratamiento adecuado para el paciente ya sea un procedimiento quirúrgico o un tratamiento farmacológico.

Para las lesiones óseas en el maxilar y la mandibular puede auxiliarse del cirujano maxilofacial, para la remoción de las lesiones y la rehabilitación.

- **Procedimiento quirúrgico: paratiroidectomía.**

El tratamiento de elección para el hiperparatiroidismo primario es la paratiroidectomía, que tiene como objetivo:

- 1) corregir en forma permanente la hipercalcemia previniendo la aparición persistente o recurrente de HPT
- 2) evitar el hipoparatiroidismo persistente
- 3) facilitar el tratamiento quirúrgico en caso de posibles recurrencias.⁵

En pacientes con clara sintomatología de hiperparatiroidismo es recomendado realizar la paratiroidectomía tan pronto como se confirme el diagnóstico, sin embargo si los pacientes presentan hipercalcemia leve no es necesario ningún tratamiento quirúrgico urgente.

En 1990, los National Institutes of Health (NIH), refirieron que los pacientes asintomáticos menores de 50 años debían ser sometidos a cirugía sistemáticamente dada la vigilancia prolongada que requerirán. Mientras que los pacientes mayores de 50 años se consideraban apropiados para vigilancia médica si satisfacían ciertos criterios como la edad, el aclaramiento de creatinina y densidad mineral ósea.^{13, 35}

No obstante debido al aumento de reportes de riesgo de fracturas, así como la llegada de nuevos tratamientos médicos y procedimientos quirúrgicos menos invasivos, los NIH convocaron a un taller sobre hiperparatiroidismo asintomático en el 2002 donde se ofrecieron un conjunto de recomendaciones para el tratamiento.³⁵ (Tabla4).

Tabla4. Indicaciones para la cirugía de paratiroides en pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático.³⁵	
Medición	Recomendaciones
Calcio sérico (por encima del límite superior de lo normal, hipercalcemia)	0.25 mmol/L
Calcio urinario 24 hr. (hipercalciuria)	
Aclaramiento de creatinina (calculado)	No indicado
Densidad mineral ósea disminuida	Reducido a <60 ml/min
Edad	T escala < -2.5 en cualquier sitio o fractura por fragilidad previa
Imposibilidad de seguimiento medico	< 50

El aclaramiento de creatinina o también llamado filtración glomerular es una prueba de laboratorio que se hace con el fin de vigilar el funcionamiento de los riñones, es utilizado para valorar el grado de insuficiencia renal. Los valores de esta pruebas dependen de la edad y el peso del paciente y para realizarla se recoge una muestra de orina de 24 horas junto con una muestra de sangre y ambas se comparan, los valores normales están entre 88 y 128 ml/min.

Con respecto a la disminución de la densidad ósea se recomienda la cirugía paratiroides cuando la puntuación T es de -2.5 o menos en columna lumbar,

cuello de fémur, cadera o tercio distal del radio en mujeres perimenopaúsicas y postmenopaúsicas y en hombres mayores de 50 años. Para mujeres premenopaúsicas y en hombres menores de 50 años la puntuación Z debe ser de menos de -2.5.30

Estudios en pacientes con hiperparatiroidismo leve a quienes se les ha realizado paratiroidectomía han demostrado que hay aumento de densidad ósea así como normalización en los niveles de calcio y de parathormona.

El éxito o fracaso del tratamiento quirúrgico así como la recurrencia de la enfermedad está influenciada por diversos factores como:

- Diagnóstico: es importante detectar o descartar de forma preoperatoria de si existe alguna alteración genética.
- Experiencia del cirujano: debido a que la extirpación quirúrgica de las glándulas paratiroides es considerado un procedimiento complejo
- Momento operatorio óptimo: en caso de los pacientes asintomáticos el momento ideal para realizar el procedimiento aún no está claramente establecido, pues posponer el procedimiento quirúrgico aumenta las posibilidades de encontrar glándulas de gran volumen facilitando la cirugía al ser identificadas fácilmente.
- Posibilidad de llevar a cabo exámenes intraoperatorios histológicos y de PTH.
- Abordaje quirúrgico seleccionado⁵

- **Opciones de abordaje quirúrgico.**

Hay distintos abordajes quirúrgicos para la paratiroidectomía, por ejemplo:

Less than Subtotal parathyroidectomy (Menos de la paratiroidectomía subtotal) PTX).

Consiste en la eliminación de las glándulas agrandadas o anormales dejando de 1½ a 2 glándulas normales, que son marcadas con clips de titanio o puntos de sutura no reabsorbible para hacer más fácil su identificación en caso de alguna reintervención.

Este procedimiento se limitó a casos en que sólo una o dos glándulas anormales puedan ser localizadas macroscópicamente y con documentación de biopsias intraoperatorias que indique que hay tejidos sanos en las glándulas de apariencia normal.^{1, 5}

Paratiroidectomía subtotal (SPTX)

En este procedimiento se realiza la eliminación de tres glándulas paratiroides y la mitad de la cuarta, aunque esta cuarta glándula puede conservarse si es normal en volumen. Esta técnica se realiza con el objetivo de evitar el hipoparatiroidismo permanente y reducir los riesgos de hipocalcemia postoperatoria.

Es criticada pues es difícil establecer que glándula está menos involucrada y la cantidad de tejido debe preservarse sobre todo en el caso de glándulas pequeñas que pueden perder vascularización después de la manipulación, además que el corte de glándulas potencialmente patológicas puede poner en riesgo al paciente al sembrar células afectadas en estructuras cercanas.^{1,}

5

Paratiroidectomía total y trasplante autólogo de tejido paratiroideo (TPTX)

Este procedimiento consiste en realizar una paratiroidectomía total con la timectomía transcervical y trasplante autólogo de tejido paratiroideo, con el objetivo de eliminar radicalmente todo el tejido paratiroideo incluyendo las glándulas ocultas potencialmente presentes en el timo, con el fin de evitar recidivas difíciles de tratar. Para reducir el riesgo de hipoparatiroidismo permanente se realiza un injerto de tejido paratiroideo en el musculo braquio radial del antebrazo no dominante o en el músculo esternocleidomastoideo.

El injerto se puede obtener al final de la operación a partir del mismo tejido retirado al paciente, este tejido puede ser conservado fresco a 4 °C en solución de Ringer lactato es criopreservado para ser usando días más tarde.

La criopreservación es importante para hacer frente a las posibles complicaciones de hipoparatiroidismo postoperatorio en las que el autoinjerto o remanente no funcione.

El tejido a injertar debe ser elegido de la porción más normal en volumen, color y textura de la glándula después de la confirmación histológica de su naturaleza. El tejido glandular seleccionado es seccionado en fragmentos de 1x3 mm.

Se deben implantar aproximadamente 50 mg de tejido paratiroideo, injertando de 20 a 25 fragmentos. El lugar óptimo donde el injerto es generalmente colocado es el musculo braquio-radial del antebrazo no dominante.

Después de realizar la incisión de la fascia del musculo braquio-radial, sus fibras son separadas para crear pequeños espacios donde se colocarán los

fragmentos de paratiroides; la fascia se sutura con materiales no absorbibles para marcar el sitio. Fig. (9).^{1, 5, 38}

El éxito del autoinjerto se verificara después de un seguimiento a través de muestras de sangre tomadas bilateralmente de cada vena basílica para medir los niveles de PTH.

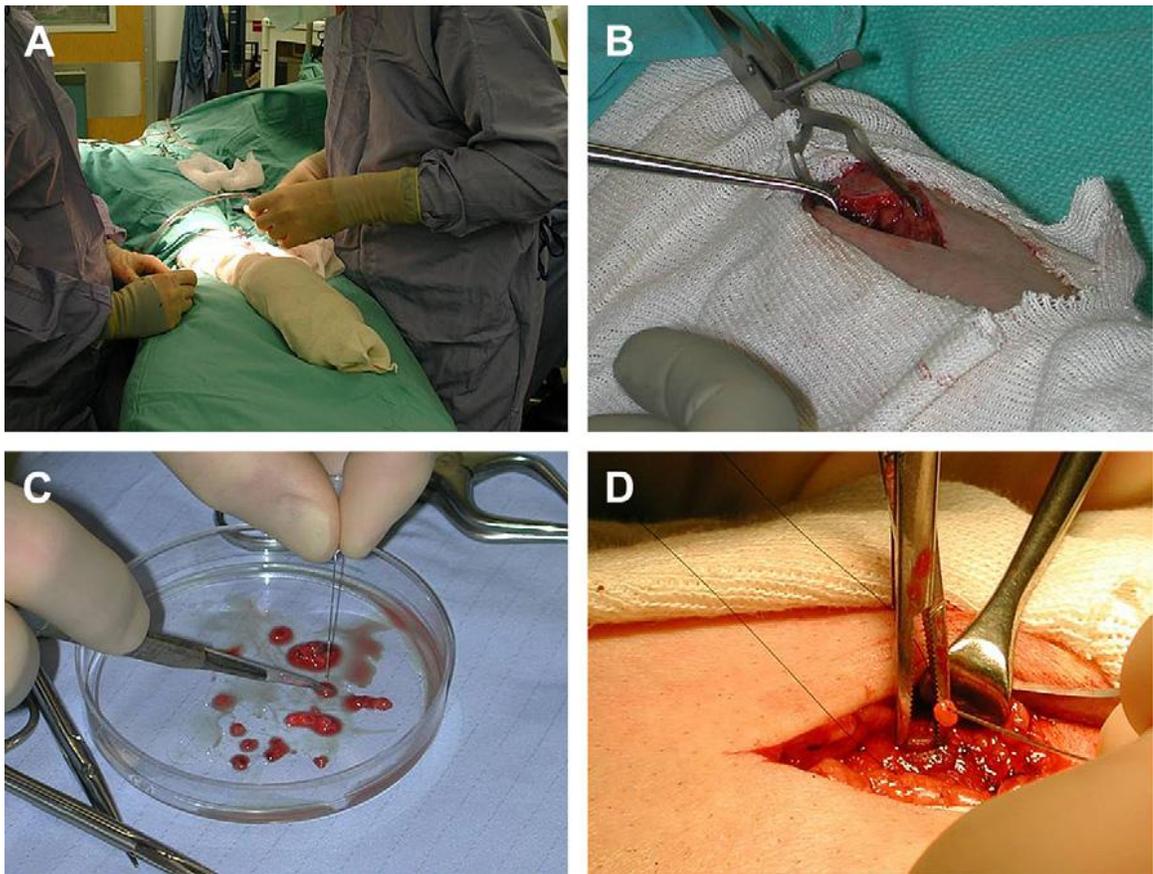


Fig. 9. Paratiroidectomía total e injertoautólogo de tejido paratiroideo en el antebrazo. (A) Preparación del antebrazo antes de la cirugía, (B) incisión, (C) tejido paratiroideo es disecado de la glándula, (D) el tejido es injertado dentro del musculo braquio radial.³⁸

En los casos en que el hiperparatiroidismo esté relacionado a alguna alteración genética el tratamiento de elección sigue siendo la paratiroidectomía, el tipo de técnica propuesta dependerá del tipo de alteración, lo cual se resume en la siguiente tabla: (tabla 5)

Tabla 5. Tratamiento quirúrgico de hiperparatiroidismo primario asociado a defectos genéticos ⁵	
Padecimiento	Tratamiento propuesto
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 ^a	No hay una cura definitiva para el hiperparatiroidismo en el MEN-1, en pacientes sintomáticos se recomienda un realizar un procedimiento quirúrgico radical como paratiroidectomía subtotal, paratiroidectomía total con autoinjerto de tejido paratiroideo y timectomía transcervical.
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 ^a	Se recomienda resección solo del agrandamiento glandular, paratiroidectomía subtotal, paratiroidectomía total con autoinjerto de tejido paratiroideo
Síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular	Cuando se presenta alteración de una sola glándula se recomienda escisión de la misma, en caso de enfermedad multiglandular se recomienda paratiroidectomía subtotal, paratiroidectomía total con autoinjerto de tejido paratiroideo. En carcinoma: se debe resear tumor primario

Monitorización intraoperatoria de la hormona paratiroidea.

Sirve como recurso o complemento útil para la determinación cuantitativa de la escisión del tejido paratiroideo anormal, también permite la realización de procedimientos más limitados que minimizan la necesidad de identificar las 4 glándulas. La monitorización puede confirmar la extirpación adecuada de todas las glándulas hiperfuncionantes y predecir el éxito operatorio.

Esta prueba es posible debido a la escasa semivida de la PTH (3.5-5min), la técnica incluye la medición rápida de niveles de PTH preoperatorios, pre-escisión y post-escisión de 5-10 min después de la extirpación de todas las glándulas hiperfuncionantes.

El criterio intraoperatorio de una paratiroidectomía satisfactoria y curativa es definido por una disminución de los niveles de paratohormona mayor al 50 % en una muestra de sangre periférica obtenida después de 10 min de la retirada del tejido anómalo, cuando este criterio se cumple la operación puede considerarse completa. Si en la muestra no se detecta reducción suficiente de paratohormona se procede a una nueva exploración.¹

Paratiroidectomía radiodirigida

Es un abordaje quirúrgico reciente, que consiste en inyectar al paciente un isótopo de Sestamibi con tecnecio 99 (^{99m}Tc) unas 2 horas antes de la cirugía, posteriormente en el quirófano se utiliza una sonda gamma para dirigir la incisión y localizar las glándulas paratiroides anómalas procediendo a su escisión, una vez que el adenoma sospechoso es retirado la sonda se emplea nuevamente para medir la radiactividad del tejido retirado que se compara con la del lecho quirúrgico. Este procedimiento también es útil en el caso de reintervención, en caso de tejido paratiroideo ectópico y recurrencias.¹

- **Tratamiento farmacológico.**

En los pacientes en quienes no es posible realizar el tratamiento quirúrgico ya sea porque no están en condiciones adecuadas para realizar el procedimiento o simplemente porque no lo acepten, se recomienda un seguimiento periódico de niveles calcio y de densidad ósea (tabla 6), así como un tratamiento farmacológico enfocado a prevenir la osteoporosis y la hipercalcemia.

Hay dos principales grupos de medicamentos para el tratamiento de hiperparatiroidismo primario: los fármacos antirresortivos que impiden el recambio óseo y los calcimiméticos.³⁷

Fármacos antirresortivos

➤ Bifosfonatos

Son compuestos sintéticos análogos del pirofosfato endógeno. El pirofosfato así como los bifosfonatos tiene la propiedad de adherirse a la superficie de cristales como la hidroxiapatita. El mecanismo de acción de los bifosfonatos consiste en la inhibición de la activación de los osteoclastos, es decir tienen un efecto antirresortivo.⁵⁵

Los bifosfonatos son por lo general el agente de elección para protección ósea, se han utilizado para el manejo de hiperparatiroidismo en pacientes asintomáticos, en casos en que está contraindicado el tratamiento quirúrgico y en casos de crisis hipercalcémica.

Los bifosfonatos como el alendronato, ibandronato y ácido zoledrónico, actúan inhibiendo la resorción ósea y manteniendo estables los niveles de calcio. La duración de este tratamiento se limita a un periodo de hasta 2

años, debido a la falta de estudios que evalúen su eficacia y niveles de seguridad en estos pacientes.³⁷

En la práctica odontológica debe recordarse que está contraindicado realizar cualquier procedimiento que involucre lesión o daño al hueso (extracciones dentales y cirugías) en pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos por el alto riesgo de provocar necrosis ósea.

➤ **Moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM)**

Son compuestos que se unen a los receptores estrogénicos de las células simulando la actividad de los estrógenos en ciertos tejidos mientras que inhiben su acción en otros.

Se utilizan debido a su acción antirresortiva, por el hecho de que los SERM no han sido asociados con cáncer de mama o con enfermedad cardiovascular, lo cual lo hace más atractivo que otros compuestos que contienen estrógeno.

El raloxifeno es el SERM que sólo se ha utilizado en hiperparatiroidismo primario en mujeres posmenopáusicas. Es bien tolerado, aunque se han reportado un pequeño número de casos de tromboflebitis y trombosis venosa profunda que ponen de relieve la necesidad de una vigilancia y mayor investigación.³⁷

Calcimiméticos

Constituyen una nueva categoría de medicamentos que imitan el efecto del calcio sobre los receptores CASR (receptores sensibles al calcio). Los receptores CASR se encuentran en las células paratiroideas y en las células C de la tiroides, son receptores acoplados a la proteína G, que es una transductora de señales de información.^{37,39}

CASR se activa cuando detecta cambios en la concentración de calcio y envía señales de información intracelular para modificar la secreción de paratohormona, por lo que esta proteína juega un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasia de calcio, las mutaciones de gen CASR causan hipercalcemia hipocalciúrica familiar, hipoparatiroidismo familiar aislado e hiperparatiroidismo primario neonatal.

En la actualidad el clorhidrato de cinacalcet, es el único calcimimético aprobado para la administración terapéutica en seres humanos. Pruebas clínicas en pacientes con HPTP han demostrado una normalización de los niveles séricos de calcio y una disminución de la secreción de PTH por la aplicación de cinacalcet aunque no se observó alguna mejoría en la densidad mineral ósea en estos pacientes.

Las indicaciones para el uso de cinacalcet se enlistan en la siguiente tabla:(tabla 7)

Tabla 7. Indicaciones para el tratamiento médico de hiperparatiroidismo primario con cinacalcet. ³⁷
Uso acorto plazo: <ul style="list-style-type: none">• Solución provisional antes de la cirugía
Uso a largo plazo: <ul style="list-style-type: none">• HPTP intratable• Pacientes con HPTP en lo que la cirugía no es apropiada• Carcinoma paratiroideo inoperable

Una de las desventajas del cinacalcet es su alto costo, Duntas en su artículo del 2011, menciona que en un estudio de análisis económico entre el costo cinacalcet y el procedimiento quirúrgico, mostró que después de 9 meses

del tratamiento con cinacalcet el costo de este tratamiento era más elevado que el de la cirugía, por lo tanto se propone la administración de cinacalcet sea provisional antes de realizar la cirugía.

Por lo tanto se aconseja que en pacientes con HPTP en los que el procedimiento quirúrgico está contraindicado, se realice una evaluación de costos entre cinacalcet y otras modalidades de tratamiento. ³⁷

9. ALTERACIONES ÓSEAS.

El hiperparatiroidismo predispone la aparición de alteraciones óseas, cuando se presentan frecuentemente son el primer signo de diagnóstico de la enfermedad.¹²

La afectación ósea en el hiperparatiroidismo primario refleja un aumento importante y generalizado en la resorción osteoclástica del hueso, acompañado del reemplazamiento fibrovascular de la médula y de elevada actividad osteoclástica.

El HPT se manifiesta en tres principales alteraciones óseas clínica y morfológicamente relacionadas entre sí: osteoporosis, osteítis fibrosa y tumores pardos.⁴⁰

Aunque recientemente a este grupo se le ha añadido el fibroma osificante del síndrome hiperparatiroidismo tumor mandibular.

Dentro de estas alteraciones óseas radiográficamente se observa:⁴²

- 1) Desmineralización generalizada del hueso, en especial en el trabeculado (debido a la resorción osteoclástica de las trabeculas más pequeñas)
- 2) Resorción subperióstica característica, que se hace evidente en las falanges de las manos que les da una apariencia irregular en la corteza subperióstica externa y puede progresar a resorción cortical extensa.
- 3) Quistes óseos, generalmente múltiples que contienen líquido marrón mucoso o seroso, aparecen en la porción medular y pueden expandir hacia la corteza
- 4) Fracturas patológicas.

a) Osteoporosis

Se define como una enfermedad generalizada del sistema esquelético caracterizado por la pérdida de masa ósea y por el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que compromete la resistencia y que condiciona a una mayor fragilidad ósea y una mayor susceptibilidad a las fracturas.

En 1994, la OMS estableció las categorías o criterios diagnósticos de la osteoporosis tomando como base criterios epidemiológicos que toman en cuenta la evolución de los valores de la masa ósea con la edad, evaluando la densidad mineral ósea a través de la densitometría ósea y la prevalencia e incidencia de las fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas de raza blanca.

La osteopenia y la osteoporosis son consecuencias importantes del hiperparatiroidismo, ésta enfermedad es clasificada como osteoporosis secundaria, pues en este grupo se concentran todos aquellos casos en que la disminución de masa ósea es una consecuencia o bien una manifestación acompañante de otras enfermedades o de su tratamiento.

A diferencia de otros trastornos osteoporóticos, en el hiperparatiroidismo primario predomina la pérdida de hueso cortical.⁴³ Se observa conservada relativamente la masa ósea y fuerza mecánica del hueso trabecular. No hay una pérdida progresiva de hueso incluso cuando están osteoporóticos en el momento del diagnóstico asimismo es poco frecuente que ésta se presente en aquellos pacientes que se encuentran en vigilancia por hiperparatiroidismo primario.³⁴

b) Osteítis fibrosa quística

Es la enfermedad ósea clásica del HPTP,^{2, 43} hoy en día se presenta en menos del 5% de los pacientes, se caracteriza por intensa desmineralización ósea,¹⁶ resorción, formación de quistes y tumores pardos, genera dolor óseo y en ocasiones fracturas patológicas. Los cambios de osteítis fibrosa quística se deben a un incremento del efecto de los osteoclastos sobre el hueso debido al aumento de los niveles de paratohormona¹⁶ ya sea por la presencia de un adenoma, hiperplasia o carcinoma paratiroideo.

El dato de laboratorio más frecuente es el aumento de fosfatasa alcalina que refleja el incremento en el recambio óseo.⁴³

Histológicamente en el tejido óseo se observan trabeculas estrechas, un aumento en el número de osteoclastos en las zonas festoneadas de la superficie ósea (lagunas de Howship) responsables de la fibrosis medular y también lesiones quísticas que pueden contener tejido fibroso o líquido (tumores pardos).⁴³

El dato radiográfico más sensible y específico es la resorción subperióstica del hueso cortical, mejor observado en las falanges distales (Fig. 10 y 11) y en el cráneo en el cual se observa la apariencia de “sal y pimienta” o hueso “apolillado”,⁴³(Fig. 12) corticales finas y trabeculas borrosas mal definidas estas imágenes son comparadas con la apariencia del vidrio esmerilado (Fig.13)

Entre los síntomas se incluyen dolor óseo mal definido y espontaneo, arqueamiento de los huesos, quistes deformidades y en menor número de casos fracturas patológicas.

El diagnóstico se obtiene al evaluar la presencia de niveles de paratohormona y fosfatasa alcalina elevados e hipercalcemia, que son los indicadores de hiperparatiroidismo, además de una valoración radiográfica minuciosa complementada con exámenes como la densitometría ósea.



Fig.10 Resorción subperióstica de las falanges distales⁴³



Fig. 11 Recuperación ósea en el tercer metacarpiano, además de resorción subperióstica en las falanges distales.⁴



Fig. 12 Pérdida de hueso cortical y resorción conocida como "lesiones en sal y pimienta"¹⁵

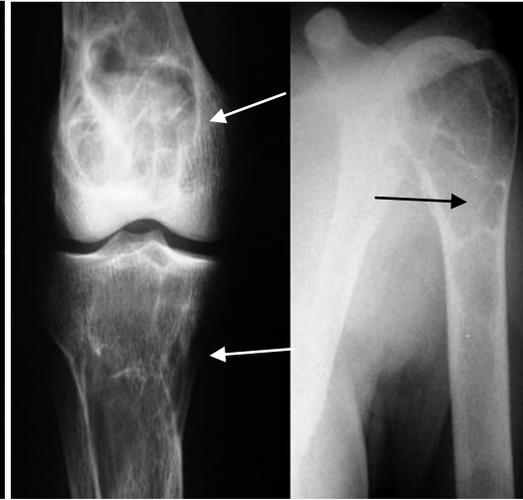


Fig. 13 Osteítis fibrosa quística en rodilla derecha y hombro izquierdo.²

Al realizar el diagnóstico debe considerarse que las lesiones osteolíticas de la osteítis fibrosa quística pueden ser radiográficamente indistinguibles de otras enfermedades que presentan lesiones óseas múltiples como mieloma múltiple, enfermedad de Paget, linfoma, angiosarcoma, displasia fibrosa, metástasis de un tumor primario e incluso infección. Por lo tanto el diagnóstico definitivo solo es posible después de una cuidadosa evaluación radiológica, clínica y bioquímica.¹⁵

La osteítis fibrosa quística se resuelve al eliminar la causa principal del hiperparatiroidismo, por lo tanto al realizar el tratamiento quirúrgico para eliminar del tejido afectado disminuyen y se normalizan los niveles de paratohormona y de calcio, por lo que hay gradualmente un aumento de la densidad ósea.

c) Tumores pardos

Los tumores pardos (osteoclastomas), se consideran una forma localizada de osteítis fibrosa quística,^{2,16} son lesiones no neoplásicas que se producen como resultado de un metabolismo óseo anormal. Donde la médula ósea es reemplazada por tejido fibroso y por células gigantes similares a

osteoclastos, hay resorción ósea y espacios parecidos a quistes, estas lesiones son muy vascularizadas y pueden tener centros necróticos.¹⁴

Su nombre se deriva por el color ocre que aparece macroscópicamente debido a depósitos de hemosiderina y hemorragia intraósea, comúnmente se presenta en tibia, fémur, clavículas, arcos costales, pelvis, mandíbula y maxilar.¹⁹

En los pacientes con una o más lesiones óseas de aspecto lítico en la región maxilofacial, el diagnóstico resulta complejo, un elemento importante de diagnóstico es la confirmación de que se trata de una lesión de células gigantes ya que en esta región es posible encontrar lesiones óseas que histológicamente presentan células gigantes (tabla 8).

Tabla 8. Diagnóstico diferencial de las lesiones óseas con células gigantes en la región maxilofacial¹⁶

Tumor óseo de células gigantes
Tumor pardo del HPT
Granuloma reparativo de células gigantes
Enfermedad de Paget
Quiste óseo aneurismático
Quiste óseo solitario
Displasia fibrosa
Querubismo

El tumor pardo del hiperparatiroidismo es muy similar histológicamente a las lesiones de células gigantes. Principalmente es comparado con el granuloma central de células gigantes¹⁴

Histológicamente los tumores pardos y los granulomas centrales de células gigantes, se caracterizan por una proliferación excesiva de tejido de

granulación vascular, el cual sirve como una base para numerosos osteoclastos multinucleados del tipo de células gigantes.

Algunas lesiones pueden mostrar una respuesta proliferativa caracterizada por una disposición paralela de espículas de hueso esponjoso en un fondo de células fibroblásticas con un número variable de células gigantes.

Estas lesiones óseas tienen características clínicas, radiográficas e histológicas similares, por lo es necesario realizar una análisis de los hallazgos clínicos (niveles de paratohormona, fosfatasa alcalina y calcemia), los datos radiográficos e histológicos para establecer el diagnóstico

Asimismo hay que descartar otras enfermedades con involucreción ósea como mieloma múltiple, linfoma, adamantinoma, angiosarcoma, fibrosarcoma, metástasis o infección.¹⁵

El tumor pardo aparece como una lesión reparativa quística bien definida, radiolúcida que puede ser unilocular o multilocular (Fig. 14) e incluso osteoporótica, puede ser una lesión solitaria o múltiple, pueden ocasionar adelgazamiento o pérdida de hueso cortical que se reemplaza por tejido conjuntivo laxo, también se puede presentar pérdida generalizada de la lámina dura que rodea las raíces de los dientes y descenso de la densidad del trabeculado que se observa con una apariencia de vidrio esmerilado. (Fig. 15).

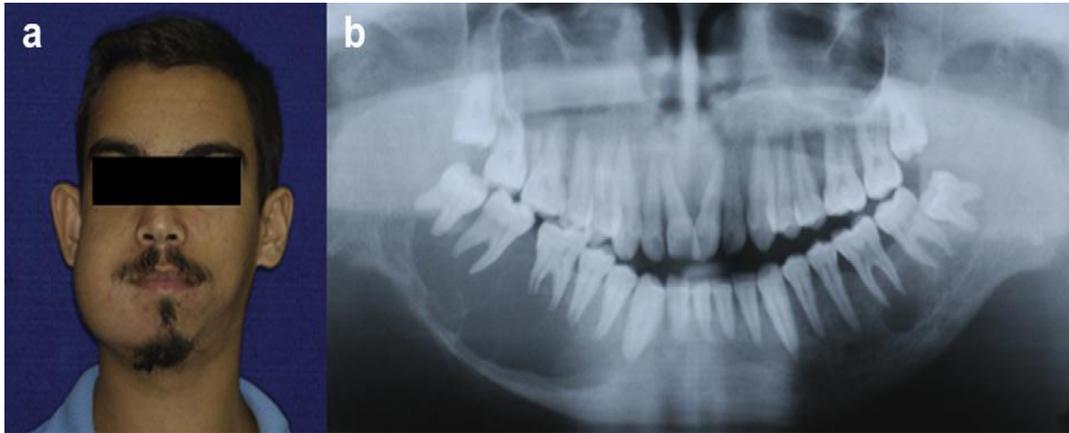


Fig. 14 Paciente con hiperparatiroidismo que presenta un aumento de volumen en el área mandibular posterior derecha, la ortopantomografía muestra una lesión unilocular bien definida. ⁴⁴



Fig. 15 Radiografía dentoalveolar que muestra la apariencia de “vidrio esmerilado” en el trabeculado y pérdida de la lámina dura en un paciente con hiperparatiroidismo. ¹⁴

En la mandíbula puede presentarse una desmineralización del reborde inferior y del conducto dentario inferior, mientras que el maxilar puede presentarse adelgazamiento de los contornos corticales de los senos maxilares, también se han descrito tumores pardos en otras áreas del macizo facial, por ejemplo la región orbitaria. Puede causar dolor o deformidad así

como alteraciones en la masticación dependiendo el tamaño y la localización.(Fig. 16)^{2,44,45}

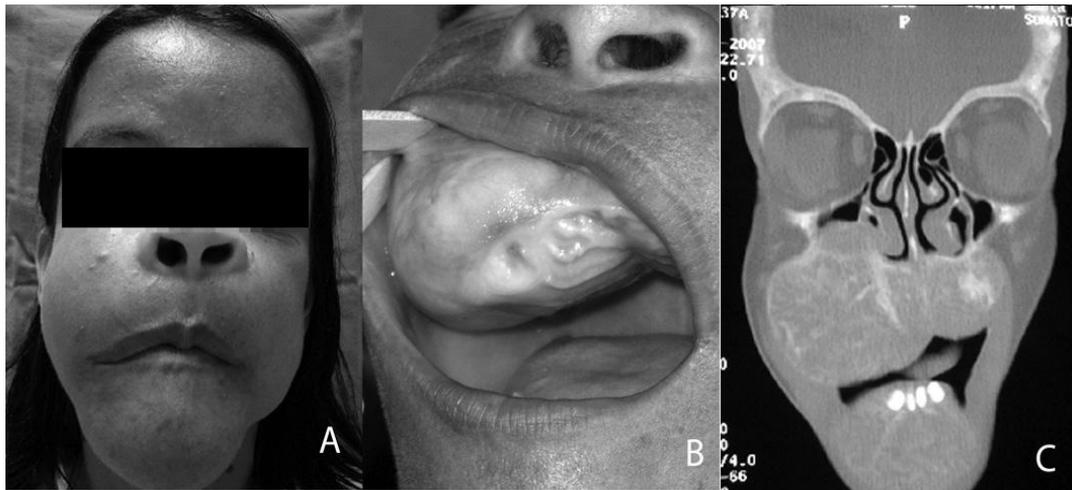


Fig. 16Asimetría facial por tumor pardo en maxilar derecho

El tratamiento del tumor pardo está condicionado a la corrección del hiperparatiroidismo primario, el tratamiento de elección para este padecimiento es la remoción quirúrgica directa del tejido paratiroideo afectado.

Después de una paratiroidectomía exitosa la mayoría de las manifestaciones de la enfermedad revierten rápida y espontáneamente, por lo general hay recuperación temprana y sostenida de la densidad mineral ósea y de las alteraciones hormonales y metabólicas, lo mismo sucede con el tumor pardo pues sufre una regresión espontánea después de la cirugía.⁽¹⁶⁾



Fig. 17 Aspecto de la paciente de la fig. 16 con
regresión de la lesión después de la
paratiroidectomía.¹⁹

Sin embargo Resendiz y Dorigatti en sus artículos del 2008 y 2010 respectivamente coinciden en que debe realizarse una resección inmediata del tumor si este produce alteraciones físicas o estéticas, si existe riesgo de fractura o si no se presenta involución espontánea.

Por otro lado Gallana en su artículo del 2005, menciona que otros autores recomiendan tratamiento inicial con corticoides sistémicos para reducir el tamaño de la lesión, seguido de la extirpación quirúrgica de los restos residuales de la misma.²

En este mismo artículo se menciona que en los casos en que se producen quistes extensos con gran destrucción de tejido existen pocas posibilidades de remodelación una vez que está instaurada la normocalcemia, por lo cual requieran de un tratamiento adicional de reconstrucción para rehabilitar la zona.

Asimismo, se ha reportado que los tumores pardos pueden ser tratados con radioterapia local o legrado óseo cuando la dimensión de la lesión no disminuye o no involuciona a pesar de tratar su etiología.¹²

d) Fibroma osificante

Es una neoplasia benigna rara, se piensa que se origina a partir de las células del ligamento periodontal. Esta lesión está incluida dentro del grupo de las lesiones benignas fibro-óseas, este término se refiere a aquellos procesos patológicos en los que la arquitectura del hueso normal es reemplazada por fibroblastos y fibras de colágeno que contienen cantidades variables de material mineralizado. Este grupo incluye las displasias fibrosas, las neoplasias benignas fibro-óseas como el fibroma osificante y las displasias óseas.⁴⁹

En el grupo de las neoplasias benignas fibro-óseas las lesiones se nombran dependiendo del tipo de tejido identificado, el término fibroma osificante se utiliza cuando el componente predominante es el hueso, mientras que se denomina fibroma cementificante a aquella lesión que presenta estructuras trabeculares curvilíneas o calcificaciones esféricas. A su vez, el término fibroma cemento osificante se utiliza para aquellas lesiones que presentan hueso y cemento.⁴⁹

Por otro lado en el término fibroma osificante también es utilizado para referirse de forma simplificada a todas las lesiones de este grupo. Algunos autores lo dividen en dos categorías: fibroma osificante central y fibroma osificante periférico.⁵⁰

Debido a las similitudes histopatológicas entre las lesiones del grupo de las neoplasias benignas fibro-óseas, su diferenciación suele ser difícil en especial con la displasia fibrosa por lo que el diagnóstico definitivo requiere de una precisa correlación clínica, histopatológica y radiológica. Un rasgo elemental para el diagnóstico de ambas alteraciones es que el fibroma osificante presenta un borde bien definido y en ocasiones presenta una cápsula fibrosa.⁴⁹

Histológicamente en el fibroma osificante se observa estroma fibroso con una cantidad variable de fibras colágenas entre las cuales se identifica tejido mineralizado, puede presentar hueso maduro con bordes osteoblásticos en la periferia, además de estructuras circulares u ovoideas de material basófilo identificado como cemento. (Fig. 18)

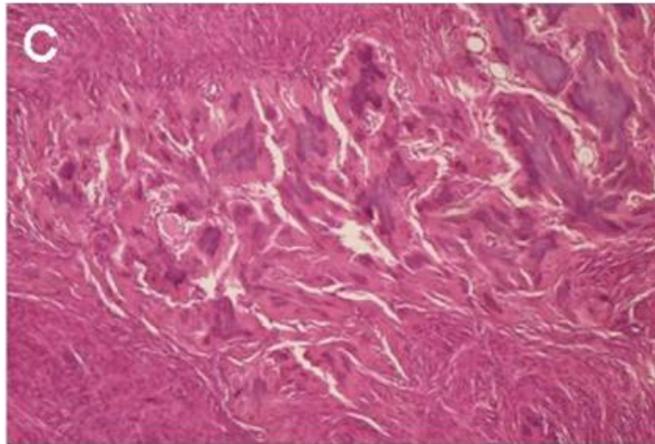


Fig. 18 Imagen histológica del fibroma osificante. ⁴⁷

Se piensa que el fibroma osificante puede estar asociado con antecedentes de trauma en el área de la lesión, extracciones dentarias o enfermedad periodontal previas. Se manifiesta en pacientes entre la 3ª y 4ª década de la vida aunque también en pacientes jóvenes de entre 15 a 28 años, manifestando predilección por el sexo femenino.

Radiográficamente, el fibroma osificante puede seguir patrones diferentes en función de la cantidad de tejido mineralizado. Se presenta como una lesión unilocular bien delimitada que puede tener diferentes grados de opacidad en el interior. La lesión aparece inicialmente como una imagen osteolítica seguida de la transformación gradual en una lesión mixta, en raras ocasiones se torna totalmente radiopaca. (Fig. 19)



Fig. 19 Ortopantomografía que muestra lesiones mixtas bilaterales (radiotransparentes- radiopacas) ²⁹

Se ha descrito dos patrones radiológicos básicos: uno unilocular radiolúcido con o sin focos radiopacos y otro multilocular con radiolucidez, en ambos se observa superposición o desplazamiento de las raíces, sin resorción.

El fibroma osificante puede presentarse en cualquier parte del esqueleto facial, principalmente en la mandíbula pero puede presentarse también en el maxilar, en ambas estructuras tiene más afinidad por aparecer la zona de premolares y molares. Asimismo puede haber casos en los que se localice en senos paranasales, hueso cigomático, etmoides, frontal y en la región petromastoidea del temporal. ⁵²

Su evolución clínica en un principio es asintomática y de crecimiento lento por lo tanto la lesión puede estar presente por varios años antes de que se haga el diagnóstico; la mayoría de las lesiones se descubren mediante radiografías y exámenes dentales de rutina.

Las lesiones que alcanzan mayor tamaño, toman un comportamiento agresivo pues se desarrollan progresivamente hasta el punto en que

provocan una inflamación indolora del hueso afectado causando alteraciones funcionales y estéticas al producir deformidad, los pacientes suelen referir sentir una hinchazón que crece o una mordida anormal.

El hueso cortical y la mucosa permanecen intactos, el desplazamiento de los dientes puede ser una característica clínica temprana, pero los dientes siguen siendo vitales. En la mandíbula puede provocar fracturas patológicas y osteomielitis en el largo plazo si no se recibe tratamiento, es raro encontrar dolor y parestesia.

Cuando se presenta en el maxilar puede producir obstrucción del seno maxilar, infección, deformidad facial y protuberancia ocular, puede alterar el tabique nasal, el piso orbital y el agujero infraorbitario.⁵¹

Una característica adicional importante para el diagnóstico es que el fibroma osificante sigue un patrón de crecimiento centrífugo por lo tanto, la lesión crece por la expansión en todas direcciones y presentarse como una masa redonda, a diferencia que la displasia fibrosa que crece en forma asimétrica.⁴⁹

El fibroma osificante se presenta en pacientes con síndrome HPT – TM, esta lesión puede coexistir con los tumores pardos aunque sean histológicamente distintos.

A diferencia de la osteítis fibrosa quística y los tumores pardos, en los pacientes con síndrome HPT- TM que presentan fibroma osificante, éste no desaparece al reseca la glándula paratiroides afectada, lo que hace necesario el tratamiento quirúrgico adicional, no obstante existe la posibilidad de la aparición de lesiones recurrentes en los pacientes con HPT- TM.^{46, 47, 48}

Cuando las lesiones son pequeñas pueden ser tratadas de forma conservadora por curetaje o enucleación,⁴⁷ por otro lado, las lesiones grandes que involucran una gran cantidad de tejido dañado requerirán de un

tratamiento más radical para extirpar completamente la lesión en la etapa más temprana posible, para posteriormente realizar una reconstrucción y rehabilitación protésica. (Fig. 20)

La reconstrucción optimiza la acción de los músculos remanentes y mejora el contorno facial suele hacerse con placas de titanio asociadas o no a injertos libres de hueso y colgajos osteo-miocutáneos de peroné o cresta iliaca,⁵³ además que facilita a integración del paciente a sus actividades. (Fig. 21)

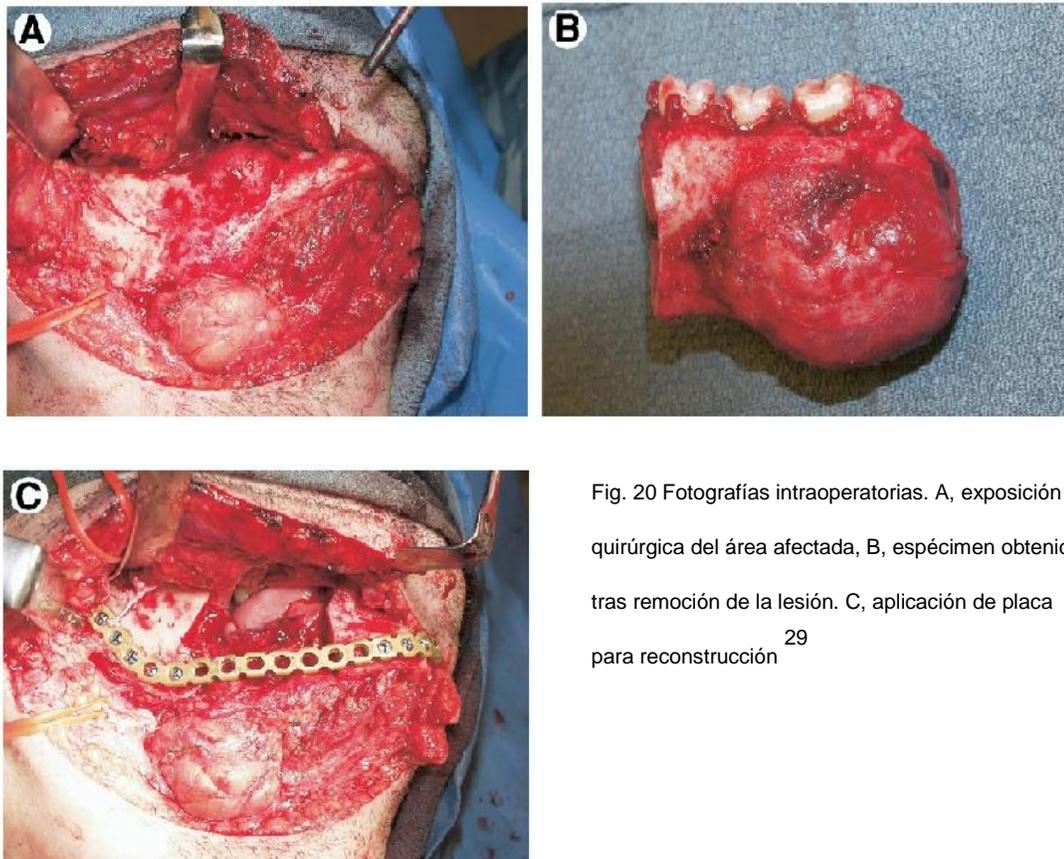


Fig. 20 Fotografías intraoperatorias. A, exposición quirúrgica del área afectada, B, espécimen obtenido tras remoción de la lesión. C, aplicación de placa para reconstrucción



Fig. 21 Ortopantomografía post operatoria que muestra la placa de reconstrucción de titanio respetando el contorno óseo mandibular.

CONCLUSIONES.

Después de una búsqueda y recopilación de información reciente acerca del hiperparatiroidismo primario, se encontró que ésta enfermedad sigue siendo de una incidencia baja y no se han presentado grandes cambios en sus características clínicas.

Asimismo siguen predominando los casos esporádicos, sin embargo los nuevos avances en el estudio de la genética han proporcionado mayor información para aquellos casos aislados, de los cuales se ha logrado obtener información acerca de su etiología, asumiendo que ésta es debida a defectos genéticos hereditarios que provocan una sobre actividad de oncogenes o a la pérdida de la función de genes supresores de tumores.

No obstante, estos hallazgos son recientes y siguen siendo estudiados por lo cual más adelante la información sobre estos casos con relación genética puede ser ampliada o modificada.

Hay que destacar también que los auxiliares de diagnóstico de hiperparatiroidismo primario continúan siendo las pruebas de laboratorio y los exámenes imagenológicos, que van desde radiografías simples hasta estudios más sofisticadas como el SPECT.

Con respecto a las alteraciones óseas provocadas por el hiperparatiroidismo primario siguen siendo un elemento clave en la detección y el diagnóstico ya que regularmente este padecimiento cursa asintomático o con síntomas leves que frecuentemente son asociados a otras alteraciones, por lo cual los cambios en la estructura ósea o la presencia de una lesión ósea propiamente dicha pueden ser indicadores de hiperparatiroidismo.

Es en este punto donde el cirujano dentista puede intervenir en la detección de hiperparatiroidismo al realizar una exploración clínica adecuada de lesiones, aumentos de volumen o deformidad facial, también al analizar detenidamente las radiografías que muestren anomalías en la estructura ósea pues las alteraciones óseas por hiperparatiroidismo suelen presentarse en el maxilar y la mandíbula.

Además debe destacarse la importancia de la elaboración del expediente clínico, en especial de la historia clínica, que contenga datos sobre antecedentes personales y familiares ya que en caso de encontrar clínica o radiográficamente alguna alteración, los datos aportados y los síntomas referidos por el paciente pueden indicar que exista alguna relación con el hiperparatiroidismo.

Por lo cual el cirujano dentista debe estar alerta para poder detectar la presencia de alguna alteración en la cavidad bucal que pueda estar relacionada con una alteración sistémica como el hiperparatiroidismo primario, por lo que debe informar al paciente sobre los hallazgos obtenidos y posteriormente remitir con especialistas quienes llevarán a cabo el tratamiento.

El hiperparatiroidismo primario debe ser tratado por endocrinólogos y cirujanos experimentados en el área de cabeza y cuello, quienes decidirán la mejor opción de tratamiento ya sea un procedimiento quirúrgico para retirar tejido paratiroideo afectado o un tratamiento farmacológico con medicamentos antirresortivos, útiles para el tratamiento de osteoporosis y la osteítis fibrosa quística.

Las lesiones óseas en el maxilar y la mandíbula pueden ser tratadas conjuntamente por el cirujano maxilofacial. En el caso de los tumores pardos, éstos resuelven espontáneamente después de una paratiroidectomía exitosa.

Mientras que el fibroma osificante del hiperparatiroidismo tumor mandibular requiere necesariamente de un procedimiento quirúrgico para retirar la lesión, aunque cabe destacar que suele haber recurrencias.

Cuando las lesiones presentan un gran tamaño, se realiza la resección en bloque de área afectada, en estos casos es necesario llevar a cabo una reconstrucción y rehabilitación posterior con injertos óseos para obtener resultados estéticos y funcionales para el paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lew JI, Solórzano CC, ***Surgical Management of primary hyperparathyroidism: state of the art***, SurgClin N Am. 2009; 89 (05): 1205-1225
2. Gallana AS, Salazar FCL, Avellá VFJ, Torres GJ, Pérez SJM, ***Tumor pardo maxilar: Elemento diagnóstico del hiperparatiroidismo primario***. Rev. Esp. Cir. Oral y Maxilofac. 2005; 27,4 (julio- agosto): 225-230.
3. Latarjet-Ruiz I. ***Anatomía humana. Vol. 1***. 3ª ed. México: Ed. Médica Panamericana; 1999. Pp. 1803-1805.
4. Guyton A.C, ***Tratado de Fisiología Médica***, 11ª. Ed., Madrid España, Elsevier, 2006. Pp. 978-992
5. Tonelli F, Macucci T, et al, ***Surgical aproacch in hereditary hyperparathyroidism***, Endocr. J. 2009; 56, (7): 827-841
6. Fuentes SR, De Lara G.S. ***Corpus de anatomía humana general Vol. II***. 1ª. Ed. México: Trillas; 1997. Pp. 835-836.
7. Medline Plus. Hormona paratiroidea, consultado en internet 12/09/2011, 22:43 <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003690.htm>
8. Geneser F. ***Histología*** 3ª Ed. México: Médica panamericana; 2000, Pp
9. Robbins. ***Patología estructural y funcional***. 7ª. Ed. Editorial interamericana; 2007. Pp. 786-789, 813-814, 822.
10. Examen de calcio en la sangre, Medline Plus, consultado en internet 12/09/2011 22:47 <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003477.htm>
11. Fósforo sérico, Medline Plus, consultado en internet 12/09/2011 22:55

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003478.htm>

12. Navas MME, Peña TML, Díaz de León SL, **Manifestación maxilofacial del hiperparatiroidismo**. Revista odontología mexicana. 2007; Vol. 11 (3, Septiembre): 129-134.
13. Fauci A.S, et al, **Harrison, principios de medicina interna**. 17^a Ed. México D.F: editorial McGraw-Hill Interamericana; 2011. Pp
14. Neville BB, **Oral and maxillofacial pathology**.2^a. Ed. USA: Editorial Saunders; 2002. Pp.626-628, 838-840
15. Reséndiz CJA, et al, **Manifestaciones clínicas inusuales del hiperparatiroidismo primario**. GacMédMéz. 2009; Vol. 145 (3): 207-213.
16. Reséndiz CJA. Et al, **Múltiples tumores pardos maxilofaciales como manifestación de hiperparatiroidismo primario**. GacMédMéz. 2008; Vol. 144 (2): 155-160.
17. Choi et al. **Peripheral giant cell granuloma associated with hyperparathyroidism secondary to end-stage renal disease: a case report**. J Oral Maxilofac Surg. 2008; 66:1063-1066.
18. Magalhães DP, Osterne RLV, Alves APNN, Santos PSD, Lima RB, Sousa FB. **Multiple brown tumors of tertiary hyperparathyroidism in a renal transplant recipient: A case report**. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2010; Jan 1;15(1): 10-13
19. Corrêa PM, Gambeta SSM, Paraguaçu, PSC, Salvatti CD, **Brown tumor in a patient with hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure**. Braz. J. Otorhinolaryngol. 2010; 76 (3):404.

20. Öksüz MO, et al. ***Accuracy of parathyroid imaging: a comparison of planar scintigraphy, SPECT, SPECT-CT and C-11 methionine PET for the detection of parathyroid adenomas and glandular hyperplasia.*** Diagn. Interv. Radiol. 2011.
21. Hormona paratiroidea, Medline Plus, consultado en internet 14/09/2011 13:20 <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003690.htm>
22. Estudio SYMBIA y patología torácica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Luis Felipe Alva López, consultado en internet 16/09/2011 23:35 http://www.cudi.mx/aplicaciones/dias_cudi/08_05_22/loi_felipe_alva.pdf
23. Fosfatasa alcalina, Wikipedía enciclopedia libre, consultado en internet 12/09/2011 11:19 pm http://es.wikipedia.org/wiki/Fosfatasa_alcalina
24. Examen de isoenzimas de fosfatasa alcalina, Medline Plus, consultado en internet 12/09/2011 14:32 <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003497.htm>
25. Hipercalcemia, Medline Plus consultado en internet 14/09/2011 18:47 <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000365.htm>
26. Pellitteri KP, ***Evaluation of hipercalcemia in relation to hyperparathyroidism.*** OtolaryngolClin N Am. 2010; 43: 389-397
27. Brooks JK, et al. ***Synchronous Paget disease of bone and hyperparathyroidism: report of a case with extensive craniofacial involment.*** Oral Surg. Oral Med. Pathol. Oral Radiol. Endod. 2011; 111:e19-e24.
28. Escalante PJM, Hermosillo SJM, Marmolejo OG, Fletes CL. ***Características clínicas y metabólicas del hiperparatiroidismo primario***

en una unidad de 3er nivel de atención en el occidente de México.

Revista de Endocrinología y Nutrición. 2009; Vol. 17 (1): Pp. 7-12

29. Schmidt BP, Bradrick JP, Gabali A, **Hyperparathyroidism-Jaw tumor Syndrome: A case report.** J. Oral Maxillofac. Surg. 2008; 67: 423-427.

30. Usos y aplicaciones de la medicina nuclear molecular Dr. Rogelio Aarón Oliva Juárez, consultado en internet 20/09/2011 20:34 <http://medicina-nuclear.com/GammagrafiaParatiroideaMIBI.aspx>

31. Gammagrafía ósea, Medline Plus, consultado en internet 23/09/2011 19:12 <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003833.htm>

32. Pruzzo CR, Amaral PH, Rossi FR, Morales KB, Martínez GE, **SPECT/CT preoperatorio, una nueva herramienta diagnóstica para localizar adenomas paratiroideos. Presentación de 2 casos clínicos.** Rev. Chilena de Cirugía. 2010; Vol. 62(3): 262-267.

33. Imagen consultada de internet 21/09/2011 21:38

<http://www.análisisclinico.es/sistema-óseo-y-esqueletico/densitometria-osea>

34. Muñoz- Torres M, De La Higuera M, Fernández GD, **Densitometría ósea: indicaciones e interpretación.** EndocrinolNutr. 2005; 52(5): 224-227.

35. Pallan S, Khan A, **Primary hyperparathyroidism, update and presentation, diagnosis, and management in primary care.** Can. Fam. Physician 2011; 57:184-9

36. Erickson LA, Lloyd RV, **Familial disorders of the parathyroid gland.** Mini- Symposium: endocrine Pathology. Diagnostic Histopathologic.2009Vol. 15, issue 2, February: 79-86.

37. Duntas LH, Stathatos N, ***Cinacalcet as alternative treatment for primary hyperparathyroidism: achievements and prospects.*** Endocr.2011; 39: 199-204
38. Pitt CS, Sippel SR, Chen H, ***Secondary a tertiary Hyperparatiroidism, state of the art, surgical management.*** SurgClin N Am. 2009; 89: 1227-1239
39. Arruche HA, Ruiz GV, Castillo EA, Gómez MC, Rodríguez EN, Villavicencio LC, Martínez VA, ***Cinacalcet en el tratamiento de la hipercalcemia y control del hiperparatiroidismo por glándula paratiroides ectópica.*** Nefrología. 2001; 31(1): 126-127.
40. Horvai AE, Boyce BF, ***Metabolic bone diseases.*** SeminDiagn.Pathol. 2011; February Vol. 28 (1): 13-25
41. Aldred MJ, Talacko AA, Savarirayan R, et al, ***Dental finding in a family with hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome an novel HRPT2 gene mutation.*** Oral Radiol. Endod. 2006; 101: 212-218.
42. Kronenber H. M. Melmed S. Polonsky K. S. Larsen P.R. ***Williams, Tratado de endocrinología.*** 11ª. Ed. Barcelona España: Editorial Elsevier; 2009. Pp. 1237-1238.
43. Greenspan F. Gardner D. ***Endocrinología básica y clínica.*** 5ª. Ed. Cd. México: Editorial manual moderno; 2003. Pp. 324-325
44. Dorigatti de Ávila É, et al., ***Unusually rapid growth of brown tumor in the mandible after parathyroidectomy associated with the presence of a supernumerary parathyroid gland,*** Journal of Cranio-Maxilo-Facial Surgery. 2011.

45. Proimos E, Chimona TS, et al, ***Brown Tumor of the maxillary sinus in a patient with primary hyperparathyroidism: a case report.*** Journal of Medical Case Reports.2009; 3: 7495
46. Cetani F, et al, ***Different somatic alterations of the HRPT2 gene in a patient with recurrent sporadic primary hyperparathyroidism carrying and HRPT2 germline mutation.*** Endocr.Relat.Cancer.2007; 14: 493-499
47. Yamashita Y, Akiyama T, Mizusawa N, Goto M, ***A case of hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome found in the treatment of an ossifying fibroma in the maxillary bone.*** Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2007; 36: 365-369
48. Barroso L, Marcelino JP, Jiménez L, Amado I, Ferreira A, Ribeiro C. ***Síndrome de hiperparatiroidismo por tumor maxilar.*** Rev. Esp. Cir. Oral y Maxilofac. 2008; 30, 4 (Julio - Agosto): 257-264
49. Gondivkar SM, Gadbail AR, Chole R, Parikh RV, Balsaraf S, ***Ossifyng fibroma of the jaw: Report of two cases and literature review.*** Oral oncology. 2011; 47: 804-809.
50. Pérez AD, González SMA, Berini AL, Gay EC. ***Fibroma osificante periférico: presentación de tres casos y revisión de la literatura.*** Avances en Odontoestomatología. 2011; Vol. 27 (4).
51. Chrcanovic BR, López AR, Horta MCR, Freire- Maia B, Souza LN, ***Fibroma osificante central en el maxilar superior: reporte de un caso y revisión de la literatura.*** Avances en Odontoestomatología. 2011 Vol. 27 (1).

52. Charro HE, Vázquez MI, Gómez OG, Sironvalle SS, López CJL, **Fibroma osificante periférico**. RevEspCir Oral y Maxilofac. 2007; 29,2 (Marzo-Abril): 117-121.

53. Granados M, Luna K, Gallardo D, **La reconstrucción mandibular en los problemas oncológicos: nuevas perspectivas**. Cancerología. 2007; Vol. 2 (1):47-53

54. Jaimes Miguel, Anibal Barbosa, **Fibroma osificante en mandíbula-reporte de un caso clínico**. Acta Odontológica Venezolana. 2009; Vol. 47 (2). Consultado en internet 19/10/2011 1:04
<http://www.actaodontologica.com/ediciones/2009/2/art19.asp>

55. Khosravi SP, Díaz Muñoz EV, **Bifosfonatos en oncología**. An. Med. Interna. 2005; Vol. 22 (11): 544-547.